

Título:

Debilidades y fortalezas de la terapia farmacológica del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en la infancia.

Weakneses and strengths of pharmacological therapy of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in childhood.

Autor@:

Beatriz Fernández da Vila

Curso académico 2016-2017

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. Resumen | 4 |
| 2. Palabras clave | 5 |
| 3. Introducción | 7 |
| 3.1 Evolución histórica | 7 |
| 4. Objetivos | 11 |
| 4.1 Objetivos generales | 11 |
| 4.2 Objetivos específicos | 11 |
| 5. Revisión bibliográfica | 13 |
| 5.1 Etiología | 13 |
| 5.2 Diagnóstico del TDAH..... | 13 |
| 5.3 Indicadores de prevalencia | 15 |
| 5.4 Tratamiento de la enfermedad..... | 16 |
| 5.4.1 Aspectos farmacológicos del tratamiento | 16 |
| 5.4.2 Evidencias científicas que demuestren la peligrosidad y eficacia del tratamiento farmacológico | 25 |
| 5.5 Tratamientos alternativos/dietéticos | 37 |
| 5.5.1 Aditivos alimentarios | 38 |
| 5.5.2 El azúcar refinado y los edulcorantes artificiales..... | 38 |
| 5.5.3 Los ácidos grasos esenciales | 39 |
| 5.5.4 El hierro..... | 39 |
| 5.5.5 Zinc | 40 |
| 6. Discusión..... | 42 |
| 7. Conclusiones..... | 47 |
| 8. Bibliografía | 49 |

1. Resumen

El TDAH es un trastorno neurobiológico que se inicia en la infancia y puede continuar en la edad adulta. Actualmente, se diagnostica de forma clínica, a través de los criterios que aparecen recogidos en la quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V) o, a través de los criterios del Sistema de Clasificación Internacional de los Trastornos Mentales (CIE-10). Se considera que las causas genéticas juegan un importante papel en este trastorno. El TDAH se relaciona con una falta de dopamina y noradrenalina en unas determinadas zonas del cerebro, por lo tanto, los fármacos que se usan en el tratamiento aumentan, a través de diversos mecanismos, los niveles de estos neurotransmisores. En España, hay cuatro fármacos indicados en el tratamiento del TDAH infantil: el metilfenidato, la lisdexanfetamina dimesilato, la atomoxetina y la guanfacina. Los dos primeros se pueden englobar dentro del grupo de fármacos estimulantes y presentan una mayor eficacia que los dos últimos, que pertenecen al grupo de fármacos no estimulantes. Los efectos adversos que presentan estos cuatro fármacos suelen ser leves y tienden a minimizarse o desaparecer en la primera o segunda semana de tratamiento.

Abstract

ADHD is a neurobiological disorder that begins in childhood and can continue into adulthood. Currently, it is diagnosed clinically, through the criteria that appear in the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) or, through the criteria of the International Classification System of Mental Disorders (ICD-10). Genetic causes are considered to play an important role in this disorder. ADHD is associated with a lack of dopamine and noradrenaline in certain areas of the brain, therefore, the drugs used in the treatment increase, through various mechanisms, the levels of these neurotransmitters. In Spain, there are four drugs indicated in the treatment of childhood ADHD: methylphenidate, lisdexanfetamine dimesilate, atomoxetine and guanfacine. The first two can be included within the group of stimulant drugs and are more effective than the last two drugs belonging to the group of non-stimulant drugs. The adverse effects of these four drugs are usually mild and tend to be minimized or disappear in the first or second week of treatment.

2. Palabras clave: TDAH, tratamiento, metilfenidato, lisdexanfetamina, atomoxetina, guanfacina.

Key words: ADHD, treatment, methylphenidate, lisdexamfetamine, atomoxetine, guanfacine.

3. Introducción

3.1 Evolución histórica

La primera descripción médica del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) conocida hasta la fecha se le atribuye, según Barkley R (1), a Melchior Adam Weikard, un médico alemán que hacia finales del siglo XVIII, publicó el libro de texto *Der Philosophische Arzt*. Este libro contiene un capítulo dedicado al déficit de atención, donde se encuentran similitudes a los síntomas de inatención del TDAH que conocemos a día de hoy (2). Unos años más tarde, un médico escocés, llamado Alexander Crichton publica, en 1798, un libro en el que investiga la naturaleza de los trastornos mentales, dedicando el segundo capítulo del mismo a hablar de "la atención y sus enfermedades" (3). A principios del siglo XX, en 1902, la revista *The Lancet* publica tres conferencias presentadas por el médico británico George Still, en ellas, se describe de una manera rigurosa y científica el TDAH (4). Posteriormente, en 1937, Charles Bradley publica un artículo con los resultados que obtiene después de administrar benzedrina, a 30 niños que estaban hospitalizados debido a trastornos conductuales. En 14 de estos niños se observó una mejoría muy rápida y muy marcada en su trabajo escolar (5). La benzedrina es el nombre comercial que recibía, en esa época, el sulfato de anfetamina racémico (6, 7). Este fue el primer estudio, en el cual, se demuestra que los estimulantes podían mejorar los síntomas de hiperactividad y los problemas conductuales (8). En los años siguientes, Bradley publica otros estudios en los que también se observa que las anfetaminas mejoran los síntomas del TDAH, pero también, producen efectos adversos (9, 10, 11). Estos efectos adversos manifestados con el uso de las anfetaminas hacen que, en 1958 (12), catorce años después de haber llevado a cabo la primera síntesis de metilfenidato (13), se realice el primer ensayo clínico con este análogo de las anfetaminas usando como muestra a un grupo de 108 niños y adultos que presentaban "problemas emocionales". Los efectos adversos observados al usar el metilfenidato, fueron poco frecuentes y leves, sin que en ninguno de los casos, se presentasen reacciones adversas graves (14).

En 1968 aparece recogido por primera vez el TDAH, en la segunda edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-II) (15). Este libro

es publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría y en él, se clasifican los diferentes trastornos mentales, así como, los criterios diagnósticos de las enfermedades mentales (16). En esta segunda edición, el trastorno aparece con el nombre de "Reacción Hiperkinética de la infancia" (15). Unos años más tarde, en 1980 se publica la tercera edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-III), y pasa entonces a llamarse "Trastorno de Déficit de Atención con hiperactividad (TDAH) o sin hiperactividad (TDA)" (17). Sin embargo, en la revisión del DSM-III, publicada en el año 1987, solamente aparece el término TDAH (18), que es el que se sigue utilizando hoy en día. Posteriormente surgieron nuevas ediciones de este manual conocidas como DSM-IV y DSM-V, aunque no presentaron modificaciones en el nombre de este trastorno (19, 20).

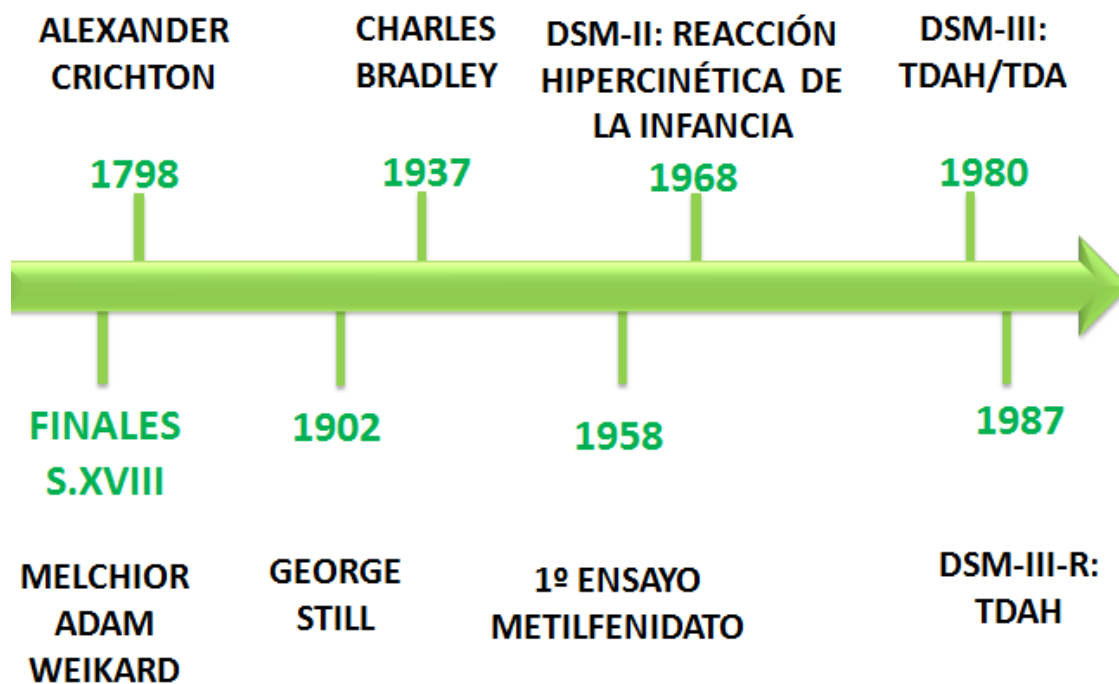


Figura 1. Línea del tiempo sobre la evolución histórica del TDAH.

Actualmente el TDAH se define como un trastorno neurobiológico que tiene su inicio en la infancia y cuyos síntomas pueden continuar durante la adolescencia y la edad adulta (21). Es el trastorno psiquiátrico más frecuente en la niñez y se estima, que el gasto médico total, debido a las hospitalizaciones y a las visitas al pediatra o a

urgencias, en los niños con TDAH es más del doble que el de los niños, con la misma edad, sin TDAH (8).

4. Objetivos

4.1 Objetivos generales

- Conocer la etiología del TDAH.
- Describir el método diagnóstico utilizado para el TDAH.
- Identificar los diferentes tratamientos existentes para el TDAH.

4.2 Objetivos específicos

- Explicar el tipo de tratamiento más efectivo para el TDAH en función de su gravedad y de la presencia o ausencia de trastornos comórbidos.
- Averiguar si hay evidencias científicas que demuestren la peligrosidad del tratamiento farmacológico.
- Conocer la eficacia real de los llamados tratamientos alternativos.

5. Revisión bibliográfica

5.1 Etiología

El TDAH está causado por factores genéticos y factores ambientales (21). Para demostrar la contribución genética de este trastorno se han realizado varios estudios en gemelos. En uno de estos estudios, se estima que el TDAH tiene una heredabilidad del 76% (22) y, en otro más reciente, se estima que esta heredabilidad es de hasta un 90% (23). Es decir, si un niño tiene TDAH, la causa de la existencia de este trastorno sería desde un 76% hasta un 90% de origen genético (8). En cuanto a los factores ambientales, cabe destacar, que la exposición prenatal al humo ambiental del tabaco, la exposición al plomo o a ciertos ftalatos durante la infancia, el consumo de alcohol por parte de la madre durante el embarazo y el bajo peso al nacer son factores de riesgo para el TDAH (8, 24, 25).

Los niños con TDAH también pueden tener otros trastornos comórbidos como: el trastorno oposicional desafiante; el trastorno de conducta; trastornos de aprendizaje; ansiedad; depresión; trastornos por tics o el trastorno del espectro autista (8). El trastorno oposicional desafiante es el trastorno psiquiátrico que acompaña al TDAH con mayor frecuencia, ya que, entre el 54% y el 84% de los niños con TDAH pueden tener también, síntomas de este trastorno (26). Además, los adolescentes con TDAH que no reciben ningún tratamiento tienen un mayor riesgo de empezar a fumar, beber alcohol y/o consumir otras drogas no legales que aquellos adolescentes con TDAH que sí reciben medicación (27).

5.2 Diagnóstico del TDAH

A través de estudios de neuroimagen cerebral, como la resonancia magnética funcional, se ha observado que el grosor de la corteza cerebral aumenta más lentamente en los niños que tienen TDAH. Este retraso de la maduración cortical se produce, especialmente, en el área frontal y en el área lateral. En estas áreas la maduración se alcanza con un retraso de 4 y 5 años respectivamente. Pero, también se ha observado, que hay alteraciones en la función y en el tamaño del cuerpo calloso y de los ganglios de la base (28, 29). Además, estas áreas afectadas, se comunican mediante neurotransmisores, es decir, mediante la dopamina y la noradrenalina. Los niños con TDAH tienen una menor cantidad de

neurotransmisores, por lo tanto, los fármacos que se utilizan en este trastorno aumentan los niveles de dopamina y/o noradrenalina (8). Estas áreas afectadas, son las encargadas de controlar la memoria, la conducta y la atención, esto hace que los déficits en estas funciones cognitivas constituyan los síntomas principales del TDAH (28) ya que, los síntomas nucleares del trastorno son: la falta de atención, la hiperactividad y/o la impulsividad (21).

Pero, a pesar de los indicios de que en el TDAH se producen déficits estructurales y funcionales, a día de hoy, este trastorno se sigue diagnosticando, exclusivamente, de forma clínica (30). Una de las razones, por las que no se han podido utilizar los estudios de neuroimagen para el diagnóstico del trastorno es que estas técnicas presentan una gran variabilidad al aplicarlas sobre un paciente individualizado con respecto a aplicarlas sobre un grupo control (31).

Por lo tanto, para realizar el diagnóstico clínico podemos seguir las pautas del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V) o las del Sistema de Clasificación Internacional de los Trastornos Mentales (CIE-10) (32). El DSM-V distingue tres tipos de TDAH:

- El TDAH combinado, cuando hay 6 o más síntomas de hiperactividad-impulsividad y 6 o más síntomas de inatención.
- El TDAH de predominio inatento, si hay 6 o más síntomas de inatención.
- El TDAH de predominio hiperactivo-impulsivo, si hay 6 o más síntomas de hiperactividad-impulsividad.

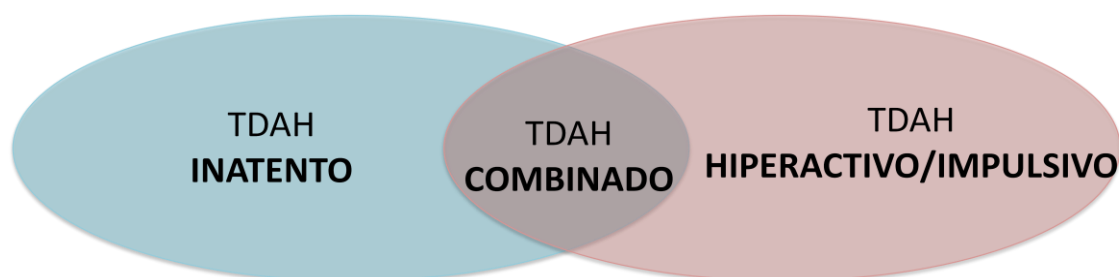


Figura 2. Esquema que recoge los 3 tipos de TDAH que aparecen en el DSM-V.

Estos síntomas mencionados anteriormente, tienen que presentarse antes de los doce años de edad, durante al menos seis meses y en más de un entorno. Es decir, tendrían que presentarse, por ejemplo, en el colegio y en el domicilio familiar (20). El TDAH combinado es el más frecuente, mientras que, el TDAH de predominio hiperactivo-impulsivo es el menos frecuente (8). El CIE-10 emplea unos criterios más estrictos a la hora del diagnóstico, ya que se necesita que el paciente presente al menos 6 síntomas de inatención, 3 síntomas de hiperactividad y uno de impulsividad. Estos síntomas se deben manifestar en, al menos, dos ambientes (33). Al usar los criterios de este manual, se podría dejar a algún niño con un TDAH leve sin diagnosticar. Además, el CIE-10 no distingue los tres tipos de TDAH como sí que lo hace el DSM-V (8).

5.3 Indicadores de prevalencia

La prevalencia del TDAH varía mucho de unos estudios a otros debido a una serie de factores. Un factor que puede explicar en gran medida esta variabilidad, es el criterio diagnóstico utilizado, ya que no es el mismo en el DSM-V que en el CIE-10. Otros factores que también influyen son: el origen de las muestras, la fuente de información o el rango de edad de la muestra (34). Por todo esto, para poder conocer de una manera más fiable la prevalencia de este trastorno se han llevado a cabo diferentes meta-análisis, cuyos resultados exponemos en el siguiente cuadro (35-38).

| PREVALENCIA DE TDAH EN NIÑOS Y ADOLESCENTES | PORCENTAJE |
|--|-------------------|
| Mundial | 7,1% |
| Europa | 5% |
| España | 6,8% |
| China | 6,26% |

Tabla 1: Porcentajes de prevalencia del TDAH en niños y adolescentes extraídos de diferentes meta-análisis realizados en distintas áreas geográficas.

Esta tasa de prevalencia disminuye en la edad adulta, ya que el TDAH está presente en un 65% de los adultos que tuvieron TDAH en su infancia (29). Además, la aparición de este trastorno en niños y niñas es diferente, siendo tres veces más frecuente en los primeros que en los segundos (36).

5.4 Tratamiento de la enfermedad

En cuanto al tratamiento de este trastorno, se puede abarcar desde diferentes vías:

- a) psicológica.
- b) psicopedagógica.
- c) farmacológica.

También se puede utilizar el tratamiento combinado, que consistiría en administrar, conjuntamente, el tratamiento farmacológico, la intervención psicopedagógica en el colegio y el tratamiento psicológico conductual (21). El tratamiento combinado es más eficaz que el tratamiento psicológico o psicopedagógico aplicado de manera aislada. Debido a esto, el tratamiento de elección para el TDAH moderado o grave que aparece recogido en las guías clínicas es el combinado. En el TDAH leve el tratamiento de elección es el psicológico y/o psicopedagógico, debido a que carece de efectos adversos, pero, cuando este no es eficaz se recomienda pasar al tratamiento farmacológico (21, 39).

5.4.1 Aspectos farmacológicos del tratamiento

Los fármacos que se emplean en el tratamiento farmacológico del TDAH se pueden clasificar en dos grupos: los estimulantes y los no estimulantes (8).

A. Estimulantes

Los estimulantes son aminas simpaticomiméticas que aumentan la actividad del sistema nervioso central. Dentro de este grupo se encuentran fármacos como: el metilfenidato; la pemolina de magnesio; la dextroanfetamina o la lisdexanfetamina dimesilato (40, 41). En España, son dos los fármacos estimulantes indicados para el tratamiento del TDAH infantil para niños de más de seis años: el metilfenidato y la lisdexanfetamina dimesilato (42-44).

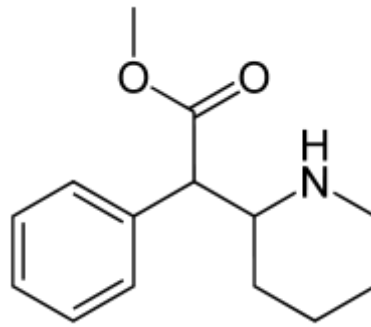


Figura 3. Estructura química del metilfenidato.

A.1 Metilfenidato

El metilfenidato es el fármaco más utilizado en el tratamiento del TDAH (45), y además, se lleva utilizando desde hace más de 50 años (46). Inhibe la recaptación de dopamina porque se une al transportador presináptico de dopamina, y de esta manera, impide su recaptación (47). También se cree que inhibe el transportador de noradrenalina, pero en mucha menos medida (48). Debido a estos mecanismos, se cree que incrementa la concentración de dopamina y noradrenalina en las regiones subcorticales y en la corteza frontal, paliando así, el déficit de neurotransmisores que existe en estas zonas (21). Nos podemos encontrar este fármaco en cualquiera de sus dos formulaciones: la de liberación inmediata y la de liberación modificada. Las diferencias que vamos a encontrar entre ambas son: el tiempo que tardan en alcanzar la concentración máxima plasmática, su vida media y los metabolitos en los que se degradan (41).

El metilfenidato de liberación inmediata, conocido comercialmente como Rubifen, se comercializa en España desde 1981. Antes de comenzar el tratamiento, hay que determinar la presión arterial, el ritmo cardíaco, el peso y la altura del paciente. Una vez que este ya está instaurado, hay que volver a determinar la presión arterial, el ritmo cardíaco, el peso y la altura cada seis meses, o cada vez que se modifique la dosis del tratamiento. Esto es necesario para poder controlar los posibles efectos adversos que puede provocar este fármaco, tanto a nivel cardiovascular como el posible enlentecimiento del crecimiento en los niños. Además, antes de comenzar con el fármaco, hay que conocer si el paciente tiene antecedentes familiares de muerte súbita (42). Su absorción es rápida, se produce en menos de 30 minutos, y

es casi completa. Pero, debido a que sufre un intenso efecto de primer paso, tiene una biodisponibilidad bastante baja, próxima al 30%. Se une en un 15% a proteínas plasmáticas y no se forman metabolitos activos (21, 42). Se metaboliza en el hígado, lugar donde se formará el ácido ritalínico, un metabolito inactivo, que se elimina totalmente en menos de 24 horas y que no aparece en la orina (8). La concentración plasmática máxima se alcanza 1 o 2 horas después de su administración y su semivida, es de entre 1 a 4 horas. Por lo que, si queremos una cobertura de 12 horas necesitaremos administrar 3 dosis al día, pero la suma de estas 3 dosis no debe superar los 60 mg, ya que esta es la dosis máxima diaria. El tratamiento se debe iniciar a dosis bajas e ir incrementándolo poco a poco en función de los efectos adversos y de la respuesta clínica que se observe (21, 42).

El metilfenidato también se puede encontrar como una cápsula o un comprimido de liberación modificada. Estas formas orales liberarán una cantidad de fármaco de forma inmediata y el resto de la dosis se cederá de manera retardada. Cuanto menor sea el porcentaje de fármaco que se libere de forma inmediata, mayor será la duración del efecto del medicamento (41). La ventaja que presentan estas formas farmacéuticas de acción modificada es que se toman una vez al día, por las mañanas, ya que su duración de acción es de unas 8-12 horas. Por lo tanto, al tener que administrar el medicamento una sola vez al día, es más difícil que se produzca el olvido de las tomas y se facilita la administración del fármaco (21). Además, al administrar el metilfenidato de acción prolongada, se observa que el pico de concentración máxima que se alcanza es menos acusado que el alcanzado al administrar el metilfenidato de acción inmediata, por lo que, las formas farmacéuticas de liberación prolongada mitigan los efectos adversos, mejorando la tolerabilidad que presentan los pacientes al fármaco. También se ha observado que con estas formulaciones de acción prolongada hay un menor abuso que con las formulaciones de liberación inmediata (39). Pero, estas formas farmacéuticas no se pueden machacar o masticar porque se perdería la liberación retardada, por lo que algunos pacientes, debido a su corta edad, pueden tener problemas a la hora de tomar el medicamento (49). El metilfenidato de acción prolongada es el tratamiento farmacológico más utilizado en los niños con TDAH según los datos obtenidos al realizar una encuesta telemática a los neuropediatras del territorio español (50).

A.2 Lisdexanfetamina dimesilato

La lisdexanfetamina es un profármaco que después de su administración por vía oral es hidrolizado, principalmente, en el citosol de los glóbulos rojos, a L- lisina y a dextroanfetamina, siendo esta última molécula la responsable del efecto farmacológico (51, 52). Este fármaco tiene que ser prescrito por un médico especialista, es decir, es un fármaco de diagnóstico hospitalario (53). La lisdexanfetamina está indicada para el tratamiento del TDAH en niños mayores de 6 años cuando el tratamiento con metilfenidato no ha sido efectivo, por lo que, es un fármaco de segunda línea. No está indicada para el tratamiento del TDAH en adultos (43). La comercialización de este fármaco en España comenzó en el año 2014 (54), es decir, lleva menos de 5 años en el mercado. Debido a esto, al inicio de su ficha técnica aparece la advertencia del triángulo negro, para informar que este fármaco está sujeto a un seguimiento adicional debido al escaso tiempo que lleva comercializado (43).

La dextroanfetamina es una amina simpaticomimética que puede atravesar la barrera hematoencefálica por lo que estimula el sistema nervioso central, y es, aproximadamente, dos veces más potente que el metilfenidato. Esto se debe a que el metilfenidato es una mezcla racémica, mientras que la lisdexanfetamina se hidroliza totalmente a la forma dextro, no se forma levoanfetamina, y la forma dextro es la que produce la acción farmacológica (52).

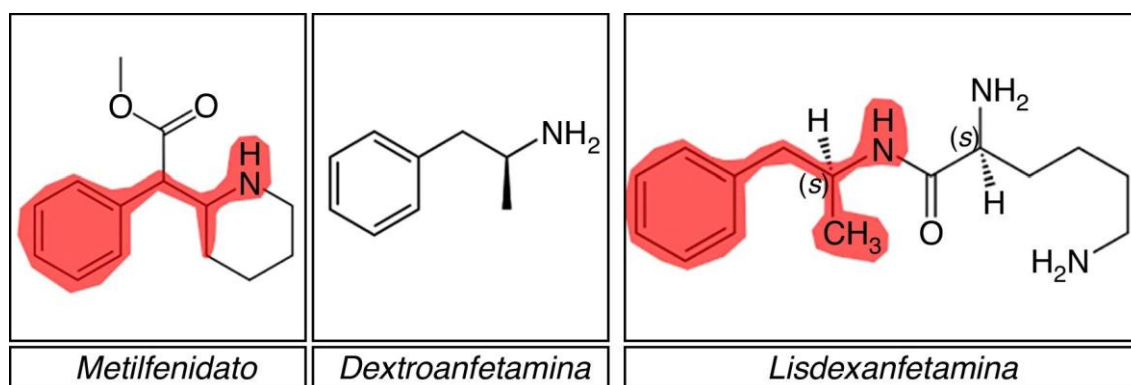


Figura 4. Estructuras químicas del metilfenidato, la dextroanfetamina y la lisdexanfetamina. Podemos observar que el metilfenidato es una mezcla racémica, mientras que la molécula de lisdexanfetamina se hidroliza solamente a la forma dextro de la anfetamina.

La lisdexanfetamina actúa como un agonista indirecto de la dopamina y la noradrenalina a través de varios mecanismos: inhibe la recaptación de estos dos neurotransmisores, facilita su liberación a nivel de la hendidura sináptica e inhibe la actividad catabólica de las monoaminooxidasas. Además, también aumenta la cantidad de dopamina al inducir un proceso de transporte inverso al unirse a los transportadores de dopamina presinápticos (55).

La biodisponibilidad de la dextroanfetamina viene determinada por la capacidad de saturación de las hidrolasas eritrocitarias. Este fármaco tiene un bajo metabolismo hepático, y en él, no interviene el citocromo P450, por lo que la probabilidad de interacción con otros fármacos es bastante baja. El 96% de la dosis total administrada se eliminará por la orina (43). Se administra una vez al día, por las mañanas, y su acción suele apreciarse 45-60 minutos después de la ingesta. El pico plasmático de la dextroanfetamina se alcanza 4 horas después de la administración de la lisdexanfetamina y la eficacia clínica, en los niños, se mantiene hasta 13 horas después de la administración (56). Las cápsulas de este fármaco se pueden abrir y verter su contenido en un vaso de agua, ya que la duración de la eficacia clínica no depende de ningún sistema tecnológico que la prolongue. Esto permite poder administrarlo en los niños que no son capaces de tragar una cápsula. La duración de la acción farmacológica no varía con la ingesta de alimentos y hay muy poca variabilidad inter e intrapaciente en distintas dosis, sexo o edades (44). La dosis de inicio del tratamiento es de 30 mg y debe ajustarse de forma progresiva, fijándonos en la tolerabilidad y la eficacia, hasta una dosis máxima de 70 mg (42).

B. Fármacos no estimulantes

Entre un 10-30% de los niños con TDAH no responden al tratamiento farmacológico con estimulantes, o debido a los efectos adversos que producen deben abandonar este tratamiento. Además, muchos padres, no están a favor de administrar un fármaco estimulante a sus hijos porque tienen miedo de que estos fármacos aumenten el riesgo de abuso de sustancias. Por todas estas razones, hay un tratamiento farmacológico alternativo en el que se emplean fármacos no estimulantes (57).

Los fármacos no estimulantes más utilizados en el tratamiento de este trastorno son: la atomoxetina, la guanfacina, la clonidina, el modafinilo, el bupropión, los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de las monoamino oxidasas (39, 59). Aunque, solamente la atomoxetina y la guanfacina están indicados, en España, en el tratamiento del TDAH (58, 59).

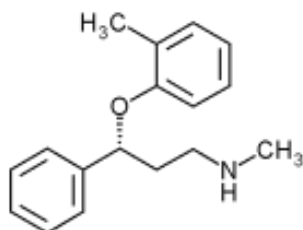


Figura 5. Estructura química de la atomoxetina.

B.1 Atomoxetina

La atomoxetina está indicada para el tratamiento del TDAH en niños de más de 6 años, adolescentes y adultos. Su mecanismo de acción se le atribuye a que es un potente y selectivo inhibidor de la recaptación presináptica de noradrenalina. Este fármaco no actúa sobre los transportadores de serotonina ni de dopamina (58).

La atomoxetina se administra por vía oral, consiguiéndose de esta manera, una absorción rápida y casi completa. La concentración plasmática máxima se alcanza 1 o 2 horas después de su administración. La duración de la acción es de 10-12 horas por lo que se suele administrar una vez al día por las mañanas. Pero, los pacientes que no toleren bien la dosis única diaria del fármaco, pueden dividir la dosis y tomarlo dos veces al día.

Por otra parte, sufre una metabolización hepática a partir del citocromo P450 (CYP2D26), por lo que la semivida de metabolización de la atomoxetina puede ir desde 3,6 horas, en los pacientes que son metabolizadores rápidos, hasta las 21 horas en los pacientes que son metabolizadores lentos. En estos últimos, la concentración plasmática máxima es aproximadamente 5 veces mayor y tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas. Se excreta, mayoritariamente, por vía

urinaria. La atomoxetina se distribuye ampliamente y se une en gran proporción a las proteínas plasmáticas, sobre todo, a la albúmina (57, 59, 60).

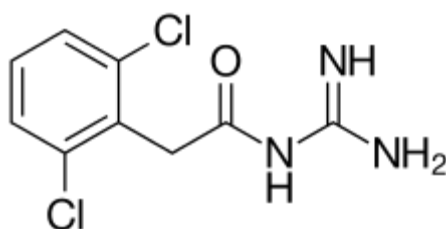


Figura 6. Estructura química de la guanfacina.

B.2 Guanfacina

Es un agonista alfa-2 adrenérgico. Los comprimidos de guanfacina de liberación prolongada fueron autorizados en septiembre de 2015 por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Hasta esta fecha, a veces, se utilizaba fuera de ficha técnica la guanfacina de liberación inmediata para el tratamiento del TDAH. Este fármaco está indicado para tratar el TDAH en niños de 6 a 17 años, siempre que los fármacos estimulantes estén contraindicados, no se toleren o sean ineficaces en el paciente pediátrico (59, 61).

No está totalmente claro el mecanismo de acción de la guanfacina en el tratamiento del TDAH. Se sabe que este fármaco es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos alfa-2A postsinápticos. Además, se cree que de esta manera, potencia la eficacia de la señal de las neuronas piramidales de la corteza prefrontal y promueve el crecimiento y la maduración de las espinas dendríticas de estas neuronas, relacionadas con funciones cerebrales como el aprendizaje y la memoria. También se ha analizado, a través de estudios de neuroimagen, que la guanfacina aumenta el flujo sanguíneo de la corteza prefrontal. La afinidad que tiene este fármaco por los receptores alfa-2A, es unas 20 veces mayor que la que tiene sobre los receptores adrenérgicos alfa-2B y alfa-2C (61).

Se administra una vez al día, por las mañanas o por las noches, pero no se debe machacar o romper el comprimido, ya que esto haría que se perdiera la liberación prolongada. No se debe administrar con comidas ricas en grasas, ya que se ha demostrado que este tipo de comidas aumentan significativamente la absorción del

fármaco. La dosis óptima para la gran mayoría de los pacientes suele ser de entre 0,05 y 0,12 mg/kg/día (59, 62).

Durante el primer año de tratamiento, cada 3 meses hay que evaluar al paciente para poder detectar signos y síntomas de: bradicardia, hipotensión, somnolencia, sedación o aumento de peso (59).

La guanfacina se absorbe fácilmente y la concentración plasmática máxima se alcanza 5 horas después de su administración. Se une en un 70% a las proteínas plasmáticas y se metaboliza en el hígado, por un proceso de oxidación llevado a cabo por las isoenzimas CYP3A4 y el CYP3A5. A continuación, tendrán lugar dos reacciones de fase II: una sulfatación y una glucuronidación. En cuanto a su eliminación, esta se va a producir por vía renal y por vía hepática (59).

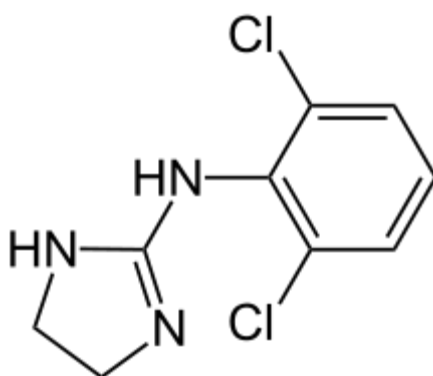


Figura 7. Estructura química de la clonidina.

B.3 Clonidina

Es un fármaco agonista de los receptores alfa adrenérgicos, pero a diferencia de la guanfacina, es poco selectivo (61). En España, solo está indicada para el tratamiento de la hipertensión, por lo que su uso en el TDAH tendría que realizarse como un uso fuera de ficha técnica (63). Sin embargo, en Estados Unidos, la clonidina de liberación prolongada está indicada para el tratamiento del TDAH en monoterapia o en biterapia asociada a un estimulante (64). La clonidina no es un agonista selectivo de los receptores alfa-2A postsinápticos como la guanfacina. Esta

diferencia es la responsable de que la clonidina produzca una mayor sedación, somnolencia y un efecto hipotensor más marcado, si la comparamos con la guanfacina (61).

Los niños con TDAH, tanto los que reciben tratamiento farmacológico como los que no, suelen tener múltiples alteraciones del sueño (65). Hay algún estudio que indica que la clonidina puede ser un fármaco eficaz para tratar los trastornos del sueño asociados al TDAH, debido a la somnolencia que produce este fármaco (66).

B.4 Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos modulan varios neurotransmisores, sobre todo, la dopamina, la serotonina y la noradrenalina. Ya que, actúan como agonistas de estos neurotransmisores al bloquear su recaptación presináptica. Debido a este mecanismo, desde hace algunas décadas, estos fármacos se han utilizado en el tratamiento del TDAH, como fármacos de tercera línea, siendo una alternativa terapéutica en los niños que responden mal a los fármacos estimulantes, a la atomoxetina o a los agonistas alfa-2 adrenérgicos. Los antidepresivos tricíclicos se usan fuera de ficha técnica para tratar el TDAH, ya que, ni la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ni la AEMPS han aprobado la utilización de estos fármacos con esta indicación. Las principales ventajas que presentan son (67, 68):

- Evitan que el paciente tenga que tomar una dosis mientras se encuentra en el colegio, porque tienen una vida media lo suficientemente larga, de aproximadamente 12 horas.
- Presentan un menor riesgo de abuso, si los comparamos con otros fármacos, como los estimulantes.
- Se evitan efectos adversos como: la alteración del estado de ánimo, la ansiedad, el sueño o los tics. Estos efectos adversos aparecían al administrar los fármacos estimulantes o la atomoxetina.

La utilización de estos fármacos también se ha visto limitada porque ofrecen una serie de desventajas (67, 69, 70, 89):

- Presentan cardiotoxicidad, y también, se ha notificado algún caso de muerte súbita, en pacientes que tomaban este grupo de fármacos.
- En algunos pacientes, pueden aumentar el riesgo de suicidio.

5.4.2 Evidencias científicas que demuestren la peligrosidad y eficacia del tratamiento farmacológico

A. Estimulantes

A.1 Metilfenidato. Efectos adversos y efectividad

En la mayoría de los pacientes, la efectividad del metilfenidato supera con creces los posibles efectos adversos que puede llegar a causar (49), ya que, los efectos adversos más frecuentes producidos por el metilfenidato no suelen ser graves. Alrededor del 70% de los pacientes tienen una respuesta clínica tras la administración de este fármaco, pero, la remisión completa de los síntomas se produce en el 56% de los pacientes (71). Según un metaanálisis publicado en el 2015, el metilfenidato reduce los síntomas de TDAH en adolescentes y niños. Además, también tiene un pequeño efecto beneficioso sobre su comportamiento general y sobre su calidad de vida. A corto plazo, no hay evidencias que relacionen el uso del metilfenidato y la aparición de efectos adversos graves, pero, alrededor del 25% de los pacientes que toman este fármaco experimentan efectos adversos leves (46). Los efectos adversos más frecuentes producidos por el metilfenidato según su ficha técnica son (42, 72):

| EFFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES DEL METILFENIDATO | |
|---|--|
| Trastornos psiquiátricos | <ul style="list-style-type: none"> • Insomnio • Nerviosismo • Agitación • Irritabilidad • Depresión • Comportamiento anormal |
| Trastorno del metabolismo y de la nutrición | <ul style="list-style-type: none"> • Anorexia • Disminución del apetito • Reducción moderada del aumento de |

| | |
|---|---|
| | peso y de altura por su uso prolongado |
| Trastornos del sistema nervioso | <ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Mareos • Discinesia • Somnolencia |
| Trastornos cardíacos | <ul style="list-style-type: none"> • Arritmias • Taquicardia • Palpitaciones |
| Trastornos vasculares | <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | <ul style="list-style-type: none"> • Tos • Dolor faringolaringeal |
| Trastornos gastrointestinales | <ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Diarrea • Náuseas • Malestar gástrico • Boca seca |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | <ul style="list-style-type: none"> • Alopecia • Prurito • Erupción • Urticaria |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | <ul style="list-style-type: none"> • Artralgia |
| Infecciones e infestaciones | <ul style="list-style-type: none"> • Nasofaringitis. |

Tabla 2. Efectos adversos que produce, con mayor frecuencia, el metilfenidato.

La mayoría de estos efectos adversos son dosis dependientes, y normalmente, disminuyen 1 o 2 semanas después de iniciar el tratamiento. Además, podemos tomar una serie de medidas para evitar o minimizar algunos de ellos (57, 73):

| EFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES DEL METILFENIDATO | MODO DE MINIMIZARLO O EVITARLO |
|--|---|
| Pérdida de apetito, náuseas. | Administrar el fármaco con las comidas. Prescribir suplemento dietético. |
| Insomnio. | Reducción u omisión de la última dosis. Monitorización o administración de clonidina o melatonina. |
| Vértigo, cefalea. | Monitorizar la presión arterial. Aumentar la ingesta de líquidos. |
| Efecto rebote: empeoramiento brusco de los síntomas de 3 a 5 horas después de haber administrado la dosis del fármaco, solo se produce con el metilfenidato de liberación inmediata. | Aumentar la dosis de la tarde o administrar metilfenidato de liberación prolongada. |

Tabla 3. Medidas que se recomiendan llevar a cabo para minimizar o evitar algunos de los efectos adversos más frecuentes que produce el metilfenidato.

En el año 2009 la AEMPS publicó una nota informativa (74), en la cual, se actualizaban las condiciones de uso del metilfenidato debido a la existencia de estudios que relacionaban el uso de este fármaco con la aparición de efectos adversos graves a nivel cardiovascular, tales como: muerte súbita, angina de pecho o infarto de miocardio (75). No obstante, en los últimos años han sido publicados otros estudios, en los que no se aprecia tan claramente que el uso de metilfenidato incrementa el riesgo de efectos adversos graves a nivel cardiovascular (76, 77).

A. 2 Lisdexanfetamina dimesilato. Eficacia y efectos adversos

La lisdexanfetamina ha demostrado su eficacia en el tratamiento del TDAH, a corto y a largo plazo, en diversos estudios realizados en niños y adolescentes (78,79). En otro análisis en el que se comparaba la eficacia de la lisdexanfetamina con la del metilfenidato de liberación prolongada con tecnología osmótica, se observó que la lisdexanfetamina mostraba mayores mejoras en los síntomas del TDAH que el metilfenidato de liberación osmótica. Esta mayor eficacia de la lisdexanfetamina se aprecia sobre todo en los adolescentes, por lo que esto la convierte en un fármaco

de gran interés para el tratamiento del TDAH en pacientes de estas edades (80). De hecho, según un metaanálisis donde se evaluaba la eficacia y la seguridad del tratamiento farmacológico del TDAH, la lisdexanfetamina es el fármaco más eficaz para tratar este trastorno. A su vez, sería el segundo fármaco con menos efectos adversos, situándose detrás del metilfenidato, que es el que causa menos efectos no deseados (81).

Los efectos adversos producidos por la lisdexanfetamina son muy parecidos a los provocados por el metilfenidato. Los más frecuentes serían (43):

| EFFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES DE LA LISDEXANFETAMINA | |
|--|---|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | <ul style="list-style-type: none"> • Disminución del apetito • Disminución de peso |
| Trastornos del sistema nervioso | <ul style="list-style-type: none"> • Insomnio • Cefalea • Mareo • Irritabilidad • Fatiga |
| Trastornos gastrointestinales | <ul style="list-style-type: none"> • Boca seca • Diarrea • Estreñimiento • Dolor en la parte superior abdominal • Náuseas • Vómitos |
| Trastornos cardíacos | <ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia • Palpitaciones |

Tabla 4. Efectos adversos que produce, con mayor frecuencia, la lisdexanfetamina dimesilato.

Estos efectos adversos, también tienden a mejorar la primera o la segunda semana después de haber iniciado el tratamiento farmacológico (44).

La lisdexanfetamina, a nivel cardiovascular, presenta una buena seguridad, porque su administración no se relaciona con la aparición de arritmias u otros eventos cardíacos (44). En un ensayo clínico realizado en adultos, en el que se comparaba la

lisdexanfetamina frente a placebo, para evaluar el impacto a corto plazo de este fármaco sobre el sistema cardiovascular, se concluyó que no aumenta la frecuencia cardíaca, la presión arterial ni los parámetros del electrocardiograma en los pacientes que no tienen ninguna patología cardíaca (82). Otro estudio analizó los efectos de este fármaco sobre el segmento QTc del electrocardiograma y sobre el pulso, y llegó a la conclusión de que la administración de lisdexanfetamina no modifica estos parámetros (83). Sin embargo, debido a que es un fármaco estimulante, el tratamiento debe someterse a un seguimiento continuo. Cada 6 meses o después de una modificación de la dosis del fármaco se debe llevar a cabo un control de: la presión arterial, el peso, la altura, el apetito, y también, se debe controlar la posible aparición de trastornos psiquiátricos (43).

El potencial de abuso que presenta este fármaco es bajo, porque resulta difícil extraer la dextroanfetamina a partir de la lisdexanfetamina. Además, si se administra la lisdexanfetamina por otras vías, como la intravenosa, no se consigue una concentración de dextroanfetamina mayor o de manera más rápida que cuando se administra por vía oral (44, 84). Pero, en la ficha técnica, aparece recogido que debe realizarse un seguimiento a los pacientes que reciban este tratamiento, debido al riesgo que existe de un posible abuso, un mal uso o un uso ilícito de este fármaco (43).

A.3 Interacciones de los fármacos estimulantes

Tanto el metilfenidato como la lisdexanfetamina reducen el metabolismo de algunos fármacos como, por ejemplo: la warfarina, la primidona, el fenobarbital, la fenitoína, la fenilbutazona y los antidepresivos, tanto los tricíclicos como los tetracíclicos. Por lo tanto, si se administra el metilfenidato o la lisdexanfetamina con alguno de los fármacos citados anteriormente, se elevarán los niveles plasmáticos de estos fármacos. Por otro lado, los estimulantes disminuyen el efecto de algunos antihipertensivos, como por ejemplo, la guanetidina. También, pueden interaccionar con otros fármacos simpaticomiméticos, como: la efedrina o la pseudoefedrina, que se suelen usar sin receta médica para el tratamiento de la gripe (57).

A.4 Contraindicaciones de los fármacos estimulantes

La administración de metilfenidato o lisdexanfetamina está contraindicada en las siguientes situaciones (43, 85):

- Si el paciente tiene hipersensibilidad a alguno de los dos fármacos o a alguno de sus excipientes.
- En el hipertiroidismo o la tirotoxicosis.
- En los estados de agitación.
- En el glaucoma.
- En la hipertensión moderada o grave.
- En la arteriosclerosis avanzada.
- En una enfermedad cardiovascular sintomática.
- No se pueden administrar, conjuntamente, con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), o hasta que no pasen dos semanas de la última administración de un IMAO.

B. Fármacos no estimulantes

B. 1 Atomoxetina. Eficacia y efectos adversos

La atomoxetina es eficaz para tratar el TDAH. Tiene la misma eficacia que el metilfenidato de liberación inmediata, pero tiene una menor eficacia que el metilfenidato de liberación prolongada (86). Su riesgo de abuso es prácticamente nulo, por lo que es el fármaco de elección en los pacientes que tienen un alto riesgo de abuso de sustancias. También es útil en los pacientes con ansiedad o tics comórbidos, ya que no los empeora (86, 87). La respuesta es dependiente de la dosis de atomoxetina. Para la mayoría de los pacientes la dosis efectiva es de 1,2 mg/kg/día, y produciría una reducción del 78% de los síntomas basales. Si aumentamos la dosis hasta 1,8 mg/kg/día los síntomas basales se reducirían en un 85%. Pero, el efecto beneficioso máximo puede tardar en aparecer hasta 12 semanas (57).

Generalmente la atomoxetina se tolera bien. Según un metaanálisis en el que se estudió la eficacia y seguridad de los fármacos, la atomoxetina es el fármaco más seguro para el tratamiento del TDAH, siendo el fármaco que sufrió la tasa más baja

de abandono de todos los tratamientos indicados para el TDAH (81, 86). Por otra parte, si administramos este fármaco con comida grasa aumentamos la tolerabilidad al mismo, sin reducir la eficacia (57).

Los efectos adversos, normalmente, son débiles, se presentan al principio del tratamiento y suelen mejorar en unos pocos días o semanas. Los más comunes serían los siguientes (57, 58):

| EFFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES DE LA ATOMOXETINA | |
|---|--|
| Trastornos del sistema nervioso | <ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Somnolencia • Mareos |
| Trastornos psiquiátricos | <ul style="list-style-type: none"> • Insomnio • Agresividad • Ansiedad • Depresión • Cambios de humor |
| Trastornos oculares | <ul style="list-style-type: none"> • Midriasis |
| Trastornos gastrointestinales | <ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Náuseas • Vómitos • Estreñimiento • Dispepsia |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | <ul style="list-style-type: none"> • Disminución del apetito • Anorexia • Retraso en el crecimiento |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | <ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis • Prurito • Erupción |
| Exploraciones complementarias | <ul style="list-style-type: none"> • Incremento de la presión arterial • Incremento de la frecuencia cardíaca |

Tabla 5. Efectos adversos que produce, con mayor frecuencia, la atomoxetina.

Efectos cardiovasculares

Los efectos adversos que provoca la atomoxetina a nivel cardiovascular son mínimos, ya que el aumento de pulso y de la presión arterial que produce son pequeños y casi no tienen importancia clínica (88). Además, no alarga el intervalo QTc del electrocardiograma, por lo que no hay que realizar uno de manera rutinaria (57).

Comportamiento suicida

En la ficha técnica de este fármaco aparece la advertencia de que se han notificado intentos e ideas de suicidio en pacientes que estaban tomando atomoxetina (58). Según un metaanálisis que comparaba los eventos relacionados con el suicidio, entre ensayos realizados con placebo y ensayos realizados con atomoxetina, las ideas de suicidio fueron un poco más frecuentes en el grupo de pacientes pediátricos que tomaban atomoxetina, que en el grupo de pacientes pediátricos que tomaban placebo. La ideación suicida se manifestó en el 0,37% de los pacientes que tomaban atomoxetina, mientras que los pacientes que tomaban placebo no tuvieron ideas suicidas (89). Pero, si se comparan los suicidios o el riesgo de intentos de suicidio que requieran atención médica en los pacientes infantiles que están siendo tratados con estimulantes, frente a los que están siendo tratados con atomoxetina, no observamos un mayor riesgo en este último grupo de pacientes (90).

Interacciones

Como ya dijimos antes, la atomoxetina se metaboliza por el CPY2D6, por lo tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de este fármaco cuando se administre conjuntamente con un inhibidor del CPY2D6, como por ejemplo: la paroxetina, la fluoxetina, la quinidina o la terbinafina. Ya que, la administración concomitante de atomoxetina y de un fármaco que inhiba el CPY2D6 puede hacer que la concentración plasmática máxima de atomoxetina sea 3 o 4 veces mayor (58).

Debido a la metabolización hepática que sufre este fármaco, también es necesario ajustar la dosis del mismo en los pacientes que tengan una insuficiencia hepática moderada o grave (58).

Contraindicaciones

Este fármaco está contraindicado en los siguientes casos (58):

- En pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a alguno de los excipientes.
- Al administrarse conjuntamente con un IMAO o menos de 15 días después de la última administración de un IMAO.
- En pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, porque la atomoxetina puede producir midriasis.
- En pacientes con feocromocitoma o con antecedentes de este.
- En pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves, como por ejemplo: hipertensión grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, cardiomiopatía, infarto de miocardio, aneurisma cerebral o ictus.

B.2 Guanfacina. Eficacia y efectos adversos

En los estudios pivotaes realizados con este fármaco, se observó, que tenía una eficacia significativamente superior al placebo en el tratamiento del TDAH. En estos ensayos clínicos, también se observó, que la guanfacina regula la atención, mejora la memoria de trabajo, el rendimiento cognitivo y la inhibición conductual (59). Pero, no ha demostrado tener una eficacia igual o superior a ninguno de los otros tres medicamentos que se encuentran también aprobados para el tratamiento del TDAH (62).

El riesgo de presentar alguna reacción adversa está relacionado con la dosis y la exposición al fármaco. Los que se presentan con mayor frecuencia son los siguientes (59):

| EFFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES DE LA GUANFACINA | |
|--|---|
| Trastornos del sistema nervioso | <ul style="list-style-type: none">• Somnolencia• Cefalea• Sedación• Mareos• Letargo |

| | |
|--|---|
| Trastornos psiquiátricos | <ul style="list-style-type: none"> • Depresión • Insomnio • Ansiedad • Labilidad emocional • Pesadillas |
| Trastornos cardíacos y vasculares | <ul style="list-style-type: none"> • Bradicardia • Hipotensión |
| Trastornos gastrointestinales | <ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Vómitos • Náuseas • Diarrea • Estreñimiento • Sequedad de boca • Molestias abdominales • Aumento de peso |
| Trastornos generales | <ul style="list-style-type: none"> • Fatiga • Irritabilidad |

Tabla 6. Efectos adversos que produce, con mayor frecuencia, la guanfacina.

Debido a que es un fármaco que lleva muy poco tiempo comercializado no hay suficientes datos sobre su seguridad a largo plazo. Para solventar esto, a principios del año 2022 el Titular de la Autorización de Comercialización tendrá que presentar los resultados de un estudio comparativo de seguridad (59, 62).

Interacciones

Como la guanfacina se metaboliza por las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5, se recomienda ajustar la dosis de este fármaco cuando se utilice de forma concomitante un inhibidor de alguna de las dos isoenzimas, como por ejemplo, el ketoconazol, el cloranfenicol, el ritonavir o la telitromicina. Y también, cuando se administre conjuntamente, con un inductor de la CYP3A4, como por ejemplo, la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital, o la hierba de San Juan.

Ya que si no, las concentraciones plasmáticas de guanfacina pueden aumentar al doble o al triple o disminuir a la mitad o a un tercio de la concentración plasmática normal.

Si se administra, concomitantemente, guanfacina y ácido valproico se puede producir un aumento de la concentración plasmática de este último fármaco, por lo que, probablemente, será necesario ajustar la dosis de ácido valproico.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes del medicamento (59).

B.3 Clonidina. Eficacia y efectos adversos

La clonidina, en monoterapia, es menos eficaz que el metilfenidato para tratar el TDAH y su uso clínico se asocia a numerosos efectos adversos (91). Sin embargo, según un ensayo realizado en un grupo de jóvenes con este trastorno que respondían mal al tratamiento con metilfenidato o con alguna anfetamina, si se les administra, conjuntamente, un fármaco estimulante y clonidina de liberación prolongada, el tratamiento tenía una mayor eficacia que si se les administraba el fármaco estimulante y un placebo. Los efectos adversos observados en los dos grupos son parecidos, ya que el grupo que recibía el fármaco estimulante y la clonidina de liberación prolongada presentó un 45% de efectos adversos, y el grupo control presentó un 41% (92). Por otra parte, se debe tener en cuenta, que la clonidina puede tardar varias semanas o meses en llegar a ser efectiva (93).

Los efectos adversos que aparecen recogidos en la ficha técnica aprobada por la FDA son los siguientes (64):

| EFEKTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES DE LA CLONIDINA | RECOMENDACIONES Y MEDIDAS PARA CONTROLARLOS Y MINIMIZARLOS |
|--|--|
| Hipotensión, bradicardia | <ul style="list-style-type: none"> • Medir la presión arterial y la frecuencia cardíaca antes del inicio de la terapia, periódicamente durante la misma y después de un aumento de dosis del fármaco. |

| | |
|--|--|
| Sedación y somnolencia | <ul style="list-style-type: none"> Tener cuidado si se administra este fármaco con otros depresores que actúen a nivel central, como las benzodiazepinas, por si aparecen efectos sedantes aditivos. También hay que vigilar el consumo de alcohol. |
| Hipertensión de rebote | <ul style="list-style-type: none"> No cesar repentinamente el tratamiento. |
| Reacción alérgica | |
| Anomalías en la conducción cardíaca, debido a la acción simpatorlítica de la clonidina | <ul style="list-style-type: none"> Monitorizar sus signos vitales frecuentemente. |

Tabla 7. Efectos adversos producidos, con mayor frecuencia, por la clonidina y medidas para evitarlos y/o minimizarlos.

Contraindicaciones

En pacientes con hipersensibilidad a la clonidina o a alguno de los excipientes (64).

B.4 Antidepresivos tricíclicos. Eficacia y efectos adversos

Se realizó un metaanálisis, en el que se incluyeron seis ensayos clínicos que comparaban diferentes antidepresivos tricíclicos frente a placebo o a metilfenidato. Este grupo de fármacos, tuvo un mejor rendimiento que el placebo en la proporción de pacientes que lograron una mejoría de los síntomas fundamentales del TDAH. El antidepresivo tricíclico que obtuvo los mejores resultados de eficacia fue la desipramina, ya que logró mejorar los síntomas centrales del TDAH en niños y adolescentes según la evaluación de los padres, del profesorado y de los médicos. La nortriptilina, también fue eficaz para mejorar los síntomas centrales del TDAH en niños y adolescentes pero solo según la evaluación de los médicos. En uno de los seis ensayos clínicos que se estudiaron en el metaanálisis, también se comparó la desipramina frente a la clonidina, y se obtuvo que la desipramina era un poco más efectiva que la clonidina en la reducción de los síntomas del TDAH en los pacientes que presentaban este trastorno, y además, tenían tics o síndrome de Tourette,

según la evaluación de los padres (93). En otro ensayo en el que se comparó la desipramina frente a placebo en niños y adolescentes que presentaban, concomitantemente, TDAH y trastornos de tics crónicos, como el síndrome de Tourette, se observó, que este fármaco, además de reducir significativamente los síntomas centrales del TDAH, también, reduce significativamente los síntomas de los trastornos de tics (94).

En este metaanálisis, no se detectaron efectos adversos graves en los pacientes que recibieron los antidepresivos tricíclicos. Debido a esto, el porcentaje de pacientes que pertenecían al grupo control y abandonaron los ensayos clínicos es muy similar al porcentaje de pacientes que abandonaron los ensayos clínicos y pertenecían al grupo que recibía la desipramina. Se registraron aumentos leves de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial diastólica en este último grupo de pacientes (93). Este aumento de la frecuencia cardíaca es un efecto adverso importante, porque por lo menos, hay cuatro casos notificados de muerte súbita en niños con TDAH que estaban tomando desipramina como tratamiento. Sin embargo, no está muy claro si hay una relación causal entre la desipramina y la muerte súbita (70). Otros efectos adversos detectados fueron: dolor de cabeza, cansancio, sedación, confusión, retención urinaria, visión borrosa, diaforesis, estreñimiento, sequedad bucal y malestar abdominal. Además, los pacientes que fueron tratados con desipramina presentaron tasas de inhibición del apetito significativamente mayores que las que presentaban los pacientes del grupo control. Y, los que fueron tratados con nortriptilina, presentaron un aumento de peso significativamente mayor que los pacientes que pertenecían al grupo que recibía placebo (67).

5.5 Tratamientos alternativos/dietéticos

Este tipo de tratamiento se realiza incluyendo en la dieta de los niños sustancias que se creen que son beneficiosas a la hora de paliar el TDAH, y también, eliminando aquellas otras que se creen que son perjudiciales para el organismo. Estas sustancias serían (21, 95):

- Aditivos alimentarios: dentro de este grupo se incluyen los colorantes, los conservantes y los saborizantes artificiales.
- El azúcar refinado y los edulcorantes artificiales.

- Los ácidos grasos esenciales.
- El hierro y el zinc.

5.5.1 Aditivos alimentarios

A partir de los años 70, surgió la idea de que los aditivos alimentarios podían ser una posible causa del TDAH. En estos años, se planteó la hipótesis de que una dieta que no contuviera colorantes alimentarios artificiales ni salicilatos naturales podría mejorar los síntomas de los niños con hiperactividad (96). Se han realizado diversos estudios para poder demostrar la veracidad de esta hipótesis, pero, en general, estos no proporcionan resultados claros ni convincentes, por lo que resulta difícil poder sacar conclusiones concluyentes sobre este tema. Además, estos estudios, presentan una serie de limitaciones como, por ejemplo, tener un bajo número de participantes o haberse realizado hace más de 30 años (97). Aún así, en los últimos años, se han realizado dos estudios en una muestra más numerosa de pacientes, en los que se observa que al administrar un mezcla de ciertos colorantes alimentarios artificiales y un conservante, el benzoato sódico, en niños sin TDAH estos mostraban un aumento de la hiperactividad (98, 99). Debido a esto, la Unión Europea, desde el 2010, obliga que todos los alimentos y bebidas que lleven estos determinados colorantes alimenticios artificiales, deben incluir una advertencia en su etiqueta avisando de que ese producto "puede tener un efecto adverso sobre la actividad y la atención de los niños" (100).

5.5.2 El azúcar refinado y los edulcorantes artificiales

Los padres y profesores atribuyen, comúnmente, al consumo excesivo de azúcar una serie de efectos adversos, entre los que se encuentra la hiperactividad (97). Pero, según los datos obtenidos en un metaanálisis en el que se incluyeron 23 estudios en los que los pacientes consumían una cantidad determinada de azúcar o un placebo, este carbohidrato no afectaba al comportamiento ni al rendimiento cognitivo de los niños (101). También, se han realizado estudios con edulcorantes artificiales, como la sacarina o el aspartamo, en los que se concluye que no hay relación entre el consumo de estas sustancias y la hiperactividad (102). Es decir, actualmente, la literatura científica disponible no apoya la teoría de que el azúcar o los edulcorantes artificiales causen síntomas de TDAH en los niños (97).

5.5.3 Los ácidos grasos esenciales

Los ácidos grasos esenciales deben ser obtenidos a partir de la dieta ya que nuestro organismo no es capaz de sintetizarlos. Estos ácidos son: el linoleico y el linolénico. Y, junto con sus derivados, forman las familias omega-3 y omega-6, que constituyen la gran mayoría de los ácidos poliinsaturados presentes en el organismo humano. Las funciones de estos ácidos son las siguientes (103):

- Regulan la función y la fluidez de la membrana celular.
- Son precursores de eicosanoides, es decir, de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.
- Presentan actividad enzimática o como cofactor.

Hay algún estudio en el que se observa que los niños con TDAH tienen una concentración sérica de ácidos grasos menor de la normal, por lo que se piensa que la deficiencia en ácidos grasos esenciales puede influir en la patogénesis del TDAH. Pero, también se han realizado ensayos en los que se les administraban suplementos de ácidos grasos a niños con TDAH para poder calcular su eficacia. Hoy en día, la evidencia de que la administración de suplementos de ácidos grasos consiga mejorar los síntomas del TDAH es muy limitada y no se conoce demasiado bien cuál es el papel de los suplementos de ácidos grasos en la patogénesis del TDAH (104).

5.5.4 El hierro

La deficiencia de hierro se ha asociado con la neurotransmisión dopaminérgica anormal, debido a que el hierro es una coenzima de la síntesis de dopamina. Además, las concentraciones bajas de ferritina sérica se relacionan con trastornos de aprendizaje y cognitivos. Según los resultados obtenidos en un estudio, se concluye que las reservas bajas de hierro contribuyen al TDAH hasta en un 30%, y que los niños con este trastorno podrían mejorar si se les administrase una suplementación de hierro. Aún así, es necesario realizar estudios adicionales que confirmen o anulen completamente esta posible asociación entre deficiencia de hierro y TDAH (105).

5.5.5 Zinc

Hay algunos estudios que sugieren que los niños con TDAH presentan unos niveles de zinc más bajos de lo normal en diferentes tejidos: el pelo, las uñas, el suero, los glóbulos rojos y la orina (106). Esto hace pensar, que la deficiencia de zinc puede desempeñar un papel en la patogenia de este trastorno. Pero, estos estudios, tampoco demuestran una relación clara entre la deficiencia de zinc y el TDAH, ni que este trastorno pueda ser tratado con zinc. Por todo esto, es necesario realizar más estudios para poder conocer estos aspectos en profundidad (107).



Figura 8. Esquema que recoge los diferentes tratamientos dietéticos que se han estudiado en el TDAH infantil.

6. Discusión

Hoy en día, tenemos acceso a publicaciones científicas de hace más de cien años, que describen casos de niños con síntomas muy parecidos a los que se usan en la actualidad para diagnosticar el TDAH (1, 3, 4). Sin embargo, este trastorno todavía no está totalmente aceptado en nuestra sociedad. Cada cierto tiempo los medios de comunicación nos muestran noticias que debaten sobre la existencia de este trastorno (108). Uno de los argumentos que más comúnmente se emplea para defender la postura de la inexistencia del TDAH es decir que antes no existía, y que fue creado por la industria farmacéutica para aumentar sus beneficios económicos.

El problema radica en que, de momento, no se pueden utilizar las técnicas de imagen para el diagnóstico del TDAH porque presentan una gran variabilidad al aplicarlas sobre un paciente individualizado. Por lo tanto, el diagnóstico se realiza de manera clínica, siguiendo los criterios que aparecen en la quinta edición del DSM o en la décima edición del CIE. Los criterios diagnósticos de los dos manuales difieren, siendo los del CIE más restrictivos. Este factor contribuye en gran medida a que, en algunos estudios, se obtengan unos valores de prevalencia tan dispares, que pueden ir desde el 2% hasta el 20%. A la vista de estos valores, no es de extrañar, que en algunos casos pueda haber un sobrediagnóstico de este trastorno, y además, un sobretatamiento farmacológico. Ya que, como viene recogido en las guías clínicas, el tratamiento de elección para el TDAH leve es el tratamiento psicológico y/o psicopedagógico y si esto no es eficaz, sería cuando se utilizaría el tratamiento farmacológico (21).

Para el TDAH moderado o grave, el tratamiento de elección es el multimodal, que estaría compuesto por: tratamiento farmacológico, tratamiento psicológico y psicopedagógico. El tratamiento farmacológico, es el que ha demostrado, con diferencia, una mayor eficacia a la hora de tratar los síntomas del trastorno, pero, también se ha visto que el tratamiento multimodal es un poco más efectivo que este (21).

Actualmente, en España, hay cuatro fármacos que están indicados en el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes. Estos fármacos son: el metilfenidato, la lisdexanfetamina, la atomoxetina y la guanfacina. Los dos primeros se pueden

englobar dentro del grupo de fármacos estimulantes y los dos últimos, dentro del grupo de fármacos no estimulantes. Todos estos principios activos, de una forma o de otra, van a aumentar la concentración de neurotransmisores, dopamina y/o noradrenalina, en el cerebro. El metilfenidato lo podemos encontrar como una formulación de liberación inmediata o como una formulación de liberación prolongada. La principal ventaja que presenta la formulación de liberación prolongada sobre la de liberación inmediata, es que el efecto de la dosis dura mucho más tiempo. Esta mayor duración nos permite administrar el fármaco una sola vez al día, en vez de tres, con lo que se consigue mejorar la adherencia al tratamiento. También, aumenta la tolerabilidad al mismo porque se disminuyen los efectos adversos. Actualmente, en España, el tratamiento farmacológico más utilizado en los niños con TDAH es el metilfenidato de liberación prolongada.

En cuanto a la eficacia, los fármacos estimulantes son más eficaces que los no estimulantes. Con el metilfenidato y la lisdexanfetamina hay que controlar la presión arterial y el ritmo cardíaco, ya que podrían producir efectos adversos graves a nivel cardiovascular, como la muerte súbita, aunque este efecto adverso es muy poco frecuente, y normalmente, se manifiesta en aquellos niños que tienen alguna anomalía cardíaca o antecedentes familiares de muerte súbita (42). La lisdexanfetamina presenta la ventaja de que tiene un menor riesgo de abuso que el metilfenidato. La atomoxetina, como es un fármaco no estimulante, tiene una menor eficacia que el metilfenidato y la lisdexanfetamina, pero se utiliza en los niños que tienen TDAH y además padecen ansiedad o tics, porque no empeora estas patologías. Tanto la atomoxetina como la guanfacina se metabolizan por vía hepática, a partir del citocromo P450, por lo tanto, habrá que vigilar que el niño no esté a tratamiento concomitantemente con un fármaco que sea inductor o inhibidor de alguna de las isoenzimas que van a metabolizar a estos dos fármacos (58, 59).

Además de estos cuatro fármacos, hay otros, como la clonidina y los antidepresivos tricíclicos que se podrían usar fuera de ficha técnica, para tratar este trastorno. Pero, hay muy pocos estudios realizados con estos fármacos en pacientes con TDAH, por lo que su eficacia y su seguridad no está demasiado clara.

| FÁRMACOS | VENTAJAS | DESVENTAJAS |
|---|---|--|
| METILFENIDATO DE LIBERACIÓN INMEDIATA | <ul style="list-style-type: none"> • Se lleva usando desde hace más de 50 años, por lo que hay numerosos estudios sobre su eficacia y seguridad. • Mejora los síntomas en el 70% de los pacientes. • Los efectos adversos suelen ser leves y disminuyen o desaparecen en una o dos semanas. | <ul style="list-style-type: none"> • Puede presentar efectos adversos graves a nivel cardiovascular (baja frecuencia). • 3 administraciones diarias. • Posible uso ilícito, riesgo alto de abuso. |
| METILFENIDATO DE LIBERACIÓN PROLONGADA | <ul style="list-style-type: none"> • 1 administración diaria. • La concentración máxima alcanzada es menos acusada: se manifiestan menos efectos adversos, se mejora la tolerabilidad. • Más eficaz que el metilfenidato de liberación inmediata. • Los efectos adversos suelen ser leves y disminuyen o desaparecen en una o dos semanas. | <ul style="list-style-type: none"> • No se puede machacar el comprimido. • Riesgo de abuso • .Más caro que el de liberación inmediata. • Puede presentar efectos adversos graves a nivel cardiovascular (baja frecuencia). |
| LISDEXANFETAMINA DIMESILATO | <ul style="list-style-type: none"> • Bajo metabolismo hepático. • 1 administración al día (se pueden abrir las cápsulas). • Su acción no varía con la ingesta de alimentos. • Poca variabilidad inter e intra individual. • El fármaco más eficaz (sobre todo en adolescentes). • Presenta una mayor seguridad cardiovascular que el metilfenidato. • Efectos adversos suelen ser leves y disminuyen o | <ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de abuso. • Menos de cinco años en el mercado (no se ha estudiado en profundidad sus efectos adversos a largo plazo). |

| | | |
|--|--|--|
| | desaparecen en una o dos semanas. | |
| ATOMOXETINA | <ul style="list-style-type: none"> • No presenta RA cardiovasculares. • Se tolera muy bien, es el fármaco que presenta una tasa de abandono más baja. • Se administra 1 o 2 veces al día. • No hay riesgo de abuso. • Tratamiento de elección en pacientes con riesgo de abuso y pacientes con tics y ansiedad. • Efectos adversos suelen ser leves y disminuyen o desaparecen en una o dos semanas. | <ul style="list-style-type: none"> • Menos efectivo que los estimulantes. • La semivida del fármaco varía mucho entre los metabolizadores rápidos (3,6h) y los metabolizadores lentos (21h). • Metabolización hepática. • Aumenta las ideas de suicidio. |
| GUANFACINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA | <ul style="list-style-type: none"> • Se administra 1 vez al día. • Presenta una alternativa terapéutica en los pacientes en los que los estimulantes y la atomoxetina no son eficaces. • No hay riesgo de abuso. • Provocan somnolencia, se pueden administrar con un fármaco estimulante para contrarrestar el insomnio. | <ul style="list-style-type: none"> • No se pueden machacar los comprimidos. • No administrar con comidas ricas en grasas. • Metabolización hepática. • Es el menos eficaz. • No hay demasiados datos de efectos adversos a largo plazo. |

Tabla 8. Tabla resumen con las principales ventajas y desventajas que presentan los cuatro fármacos con indicación, en España, en el tratamiento del TDAH.

7. Conclusiones

1. Actualmente, la bibliografía científica, avala la existencia del TDAH englobándolo dentro de los trastornos de origen neurobiológico. Además, señala que los factores genéticos influyen de una manera muy marcada en él.
2. El tratamiento farmacológico, es mucho más efectivo que el tratamiento pedagógico y/o psicológico a la hora de disminuir los síntomas nucleares que presenta el TDAH. Pero, los fármacos utilizados presentan efectos adversos mientras que las técnicas psicológicas y/o pedagógicas, no.
3. Los fármacos estimulantes son más efectivos que los fármacos no estimulantes. El tratamiento farmacológico no es efectivo en el 10-20% de los pacientes.
4. Los efectos adversos que presentan los fármacos indicados para tratar el TDAH son débiles, en su gran mayoría, y suelen desaparecer en la primera o segunda semana del tratamiento.
5. Actualmente, los tratamientos alternativos no han demostrado ser eficaces en la reducción de los síntomas nucleares del TDAH.

8. Bibliografía

- (1) Barkley R, Peters H. The Earliest Reference to ADHD in the Medical Literature? Melchior Adam Weikard's Description in 1775 of "Attention Deficit" (Mangel der Aufmerksamkeit, Attentio Volubilis). *Journal of Attention Disorders*. 2012;16(8):623-630.
- (2) Martinez-Badía J. Who says this is a modern disorder? The early history of attention deficit hyperactivity disorder. *World Journal of Psychiatry*. 2015;5(4):379.
- (3) Crichton A. *An Inquiry into the Nature and Origin of Mental Derangement. Comprehending a concise system of the physiology and pathology of the human mind. And a history of the passions and their effects.* 1st ed. T. Cadell; W. Davies: London; 1798.
- (4) Still GF. Some abnormal psychical conditions in children. *Lancet*. 1902;1: 1008-1012, 1077-1082, 1163-1168.
- (5) Findling R. Evolution of the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: A review. *Clinical Therapeutics*. 2008;30(5):942-957.
- (6) Myerson A. The Reciprocal Pharmacologic Effects of Amphetamine (Benzedrine) Sulfate and the Barbiturates. *New England Journal of Medicine*. 1939;221(15):561-564.
- (7) Robledo P. Las anfetaminas. *Trastornos Adictivos*. 2008;10(3):166-174.
- (8) Soutullo Esperón C, Díez Suárez A. *Manual de diagnóstico y tratamiento del TDAH*. 1st ed. Madrid: Médica Panamericana; 2007.
- (9) Bradley C, Bowen M. Amphetamine (benzedrine) therapy of children's behavior disorders. *American Journal of Orthopsychiatry*. 1941;11(1):92-103.
- (10) Bradley C. Benzedrine and dexedrine in the treatment of childrens behavior disorders. *Pediatrics*. 1950;5(1):24-37.
- (11) Bradley C, Bowen M. School performance of children receiving amphetamine (benzedrine) sulfate. *American Journal of Orthopsychiatry*. 1940;10(4): 782-788.

- (12) Baumeister AA , Henderson K, Pow JL, Advokat C. The early history of the neuroscience of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the history of the neurosciences*. 2012; 21(3):263-279.
- (13) Wenthur C. Classics in Chemical Neuroscience: Methylphenidate. *ACS Chemical Neuroscience*. 2016;7(8):1030-1040.
- (14) Zimmerman F, Burgemeister B. Action of methyl-phenidylacetate (ritalin) and reserpine in behavior disorders in children and adults. *American Journal of Psychiatry*. 1958;115(4):323-328.
- (15) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 2nd ed. DSM-II: Washington DC; 1968.
- (16) Hasin D, Hatzenbuehler M, Keyes K, Ogburn E. Substance use disorders: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) and International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10). *Addiction*. 2006;101:59-75.
- (17) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. DSM-III: Washington DC; 1980.
- (18) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed. DSM-III-R: Washington DC; 1987.
- (19) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR. 1st ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, Washington, D.C.; 2000.
- (20) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
- (21) 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 Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (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)

(22) Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, and others. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 2005;57(11):1313-1323.

(23) Elia J , Gai X , Xie H M , Perin J C , Geiger E , Glessner J T , D'arcy M, and others. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Molecular psychiatry*. 2010;15 (6):637-646.

(24) Braun JM, Kahn RS, Froehlich T, Auinger P, Lanphear BP. Exposures to Environmental Toxicants and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in U.S. Children. *Environmental Health Perspectives*.2006;114(12):1904-1909.

(25) Chopra V, Harley K, Lahiff M, Eskenazi B. Association between phthalates and attention deficit disorder and learning disability in U.S. children, 6–15 years. *Environmental Research*. 2014;128:64-69.

(26) Pliszka S , Bernet W, Bukstein O, Walter HJ, Arnold V, Beitchman J, and others. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(7):894-921.

(27) Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, and . The Prevalence and others Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):716-23.

(28) Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch J, Greenstein D et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(49):19649-19654.

(29) Cubillo A, Halari R, Smith A, Taylor E, Rubia K. A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit

Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex*. 2012;48(2):194-215.

(30) Rubia K, Alegría AA, Brinson H. Anomalías cerebrales en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: una revisión. *Rev Neurol* 2014; 58 (Supl 1): S3-18.

(31) Orrù G, Pettersson-Yeo W, Marquand A, Sartori G, Mechelli A. Using Support Vector Machine to identify imaging biomarkers of neurological and psychiatric disease: A critical review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012;36(4):1140-1152.

(32) World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.

(33) Guía de bolsillo de la clasificación CIE-10. 1st ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2000.

(34) Cardo E, Servera M, Vidal C, De Azua B, Redondo M, Riutort L, et al. Influencia de los diferentes criterios diagnósticos y la cultura en la prevalencia del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2011; 52 (Supl1): S109-17.

(35) Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *PEDIATRICS*. 2015;135(4):e994-e1001.

(36) Wittchen H, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*. 2011;21(9):655-679.

(37) Catalá-López F, Peiró S, Ridaó M, Sanfélix-Gimeno G, Gènova-Maleras R, Catalá M. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry*. 2012;12(1).

(38) Wang T, Liu K, Li Z, Xu Y, Liu Y, Shi W et al. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among children and adolescents in China: a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry. 2017;17(1).

(39) National Institute for Health and Clinical Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Great Britain: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrist; 2009.

(40) Alda J, Soutullo C, Ramos-Quiroga J, Quintero J, Hervás A, Hernández-Otero I et al. Recomendación de expertos: aportaciones a la práctica clínica del nuevo profármaco lisdexanfetamina dimesilato (LDX) en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Actas Esp Psiquiatr 2014;42(Supl. 1):1-16.

(41) Mardomingo-Sanz M. Clinical use of 30:70 controlled-release methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. Rev Neurol 2012; 55 (6): 359-369.

(42) Ficha técnica del metilfenidato de liberación inmediata [Internet]. [Consultada el 17 abril 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65153/FichaTecnica_65153.html.pdf

(43) Ficha técnica de la lisdexanfetamina dimesilato [Internet]. [Consultada el 17 abril 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/77642/FichaTecnica_77642.html

(44) Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Perrone AL, Muñoz-Jareño N, Fernández-Jaén A. Actualización en el tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención/ hiperactividad: lisdexanfetamina y guanfacina de liberación retardada. Rev Neurol 2017; 64 (Supl 2): S1-8.

(45) Nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Rev Neurol 2004;38:117-123.

- (46) Storebø O, Krogh H, Ramstad E, Moreira-Maia C, Holmskov M, Skoog M et al. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ*. 2015;351:h5203.
- (47) Loro-López M, Quintero J, García-Campos N, Jiménez-Gómez B, Pandoa F, Varela-Casal P, and others. Actualización en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *REV NEUROL* 2009; 49 (5): 257-264.
- (48) Robert L, Findling MD. Evolution of the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children: A Review. *Mayo* 2008; 30 (5):942-957.
- (49) Childress A. The safety of extended-release drug formulations for the treatment of ADHD. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017;.
- (50) Cardo E, Ros-Cervera G, Eirís-Puñal J, Escofet-Soteras C, Fernández-Jaén A, Mulas F, et al. Estado actual del enfoque del trastorno por déficit de atención/hiperactividad en neuropsiquiatría. *Rev Neurol* 2017; 64 (Supl 1): S105-9.
- (51) Blick S, Keating G. Lisdexamfetamine. *Paediatr Drugs*. 2007;9(2):129-135.
- (52) Najib J. The efficacy and safety profile of lisdexamfetamine dimesylate, a prodrug of d-amphetamine, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults. *Clinical Therapeutics*. 2009;31(1):142-176.
- (53) Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.[Internet]. [Consultada 25 abril 2017]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2006/07/27/pdfs/A28122-28165.pdf>
- (54) Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Perrone AL, Muñoz-Jareño N, Fernández-Jaén A. Actualización en el tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención/ hiperactividad: lisdexanfetamina y guanfacina de liberación retardada. *Rev Neurol* 2017; 64 (Supl 2): S1-8.
- (55) Weber J, Siddiqui M. Lisdexamfetamine Dimesylate. *CNS Drugs*. 2009;23(5):419-425.

(56) Adler L, Alperin S, Leon T, Faraone S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Lisdexamfetamine in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2017;27(2):196-199.

(57) Soutullo C, Álvarez-Gómez MJ. Bases para la elección del tratamiento farmacológico en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2013; 56 (Supl 1): S119-29

(58) Ficha técnica atomoxetina.[Internet]. [Consultada 1 mayo 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/67660/FT_67660.pdf

(59) Ficha técnica guanfacina.[Internet]. [Consultada 1 mayo 2017]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150917132789/anx_132789_es.pdf

(60) Hammerness P, McCarthy K, Mancuso E, Gendron C, Geller D. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder in children and adolescents: a review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2009;5 215–226

(61) Álamo C, López F, Sánchez J. Mecanismo de acción de la guanfacina: un abordaje postsináptico diferencial del tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Actas Esp Psiquiatr* 2016;44(3):107-12

(62) Informe de Posicionamiento Terapéutico de guanfacina (Intuniv®) en el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. [Internet]. [Consultada el 10 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-guanfacina-Intuniv-TDAH.pdf>

(63) Ficha técnica clonidina. [Internet]. [Consultada el 11 de mayo de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/50669/FichaTecnica_50669.html

(64) Información de prescripción Kapvay[Internet].[Consultada el 11 de mayo de 2017]. Disponible en:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/022331s013lbl.pdf

(65) Cohen-Zion M, Ancoli-Israel S. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review of naturalistic and stimulant intervention studies. *Sleep Medicine Reviews*. 2004;8(5):379-402.

(66) Prince J, Wilens T, Biederman J, Spencer T, Wozniak J. Clonidine for Sleep Disturbances Associated with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Chart Review of 62 Cases. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1996;35(5):599-605.

(67) Otasowie J, Castells X, Ehimare UP, Smith CH. Tricyclic antidepressants for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No.: CD006997.

(68) Herreros O, Sánchez, Gracia R .Antidepresivos en el trastorno por déficit de atención. *Psiquiatr Biol* 2002;9:88-93.

(69) Riddle MA, Nelson JC, Kleinman CS, Rasmussen A, Leckman JF, King RA, et al. Sudden death in children receiving Norpramin: a review of three reported cases and commentary. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1991;30(1):104-8.

(70) Biederman J, Thisted RA, Greenhill LL, Ryan ND. Estimation of the association between desipramine and the risk for sudden death in 5- to 14-year-old children. *Journal of Clinical Psychiatry* 1995;56(3):87-93.

(71) Coghill DR, Rhodes SM, Matthews K. The neuropsychological effects of chronic methylphenidate on drug-naive boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2007; 62(9): 954-62

(72) Ficha técnica del metilfenidato de liberación prolongada [Internet]. [Consultada el 20 abril 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/76061/FichaTecnica_76061.html

(73) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. 2009.

(74) Nota informativa de la AEMPS sobre Metilfenidato: actualización de las condiciones de uso [Internet].[Consultada 23abril 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/eu/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/NI_2009-01_metilfenidato.htm

(75) Gould M, Walsh B, Munfakh J, Kleinman M, Duan N, Olfson M et al. Sudden Death and Use of Stimulant Medications in Youths. American Journal of Psychiatry. 2009;166(9):992-1001.

(76) Cooper W, Habel L, Sox C, Chan K, Arbogast P, Cheetham T et al. ADHD Drugs and Serious Cardiovascular Events in Children and Young Adults. New England Journal of Medicine. 2011;365(20):1896-1904. (77) Schelleman H, Bilker W, Strom B, Kimmel S, Newcomb C, Guevara J et al. Cardiovascular Events and Death in Children Exposed and Unexposed to ADHD Agents. PEDIATRICS. 2011;127(6):1102-1110.

(78) Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2013; 23: 1208-18.

(79) Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson CS, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized withdrawal study design. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2014; 53: 647-57.

(80) Soutullo C, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, et al. A post hoc comparison of the effects of lisdexamfetamine dimesylate and osmotic-release oral system methylphenidate on symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. CNS Drugs 2013; 27: 743-51

- (81) Li Y, Gao J, He S, Zhang Y, Wang Q. An evaluation on the efficacy and safety of treatments for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a comparison of multiple treatments. *Mol Neurobiol* 2016;1-15.
- (82) Adler LA, Weisler RH, Goodman DW, Hamdani M, Niebler GE. Short-term effects of lisdexamfetamine dimesylate on cardiovascular parameters in a 4-week clinical trial in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009 ;70(12):1652-61.
- (83) Biederman J, Boellner SW, Childress A, Lopez FA, Krishnan S, Zhang Y. Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 970-6.
- (84) Ermer JC, Dennis K, Haffey MB, Doll WJ, Sandefer EP, Buckwalter M, et al. Intranasal versus oral administration of lisdexamfetamine dimesylate: a randomized, open-label, two- period, crossover, single-dose, single-centre pharmacokinetic study in healthy adult men. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 357-70.
- (85) Kaplan G, Newcorn J. Pharmacotherapy for Child and Adolescent Attention-deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatric Clinics of North America*. 2011;58(1):99-120.
- (86) Garnock-Jones K, Keating G. Atomoxetine. *Pediatric Drugs*. 2009;11(3):203-226.
- (87) Clemow D, Bushe C, Mancini M, Ossipov M, Upadhyaya H. A review of the efficacy of atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adult patients with common comorbidities. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017;Volume 13:357-371.
- (88) Wernicke J, Faries D, Girod D, Brown J, Gao H, Kelsey D et al. Cardiovascular Effects of Atomoxetine in Children, Adolescents, and Adults. *Drug Safety*. 2003;26(10):729-740.
- (89) Bangs M, Tauscher-wisniewski S, Polzer J, Zhang S, Acharya N, Desai D et al. Meta-Analysis of Suicide-Related Behavior Events in Patients Treated With

Atomoxetine. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2008;47(2):209-218.

(90) Linden S, Bussing R, Kubilis P, Gerhard T, Segal R, Shuster J et al. Risk of Suicidal Events With Atomoxetine Compared to Stimulant Treatment: A Cohort Study. *PEDIATRICS*. 2016;137(5):e20153199-e20153199.

(91) Hazell PL, Stuart JE. A randomized controlled trial of clonidine added to psychostimulant medication for hyperactive and aggressive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:886

(92) Kollins S, Jain R, Brams M, Segal S, Findling R, Wigal S et al. Clonidine Extended-Release Tablets as Add-on Therapy to Psychostimulants in Children and Adolescents With ADHD. *Pediatrics*. 2011;127(6):1406-1413.

(93) Otasowie J, Castells X, Ehimare UP, Smith CH. Tricyclic antidepressants for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No.: CD006997

(94) Spencer T, Biederman J, Coffey B, Geller D, Crawford M, Bearman S et al. A Double-blind Comparison of Desipramine and Placebo in Children and Adolescents With Chronic Tic Disorder and Comorbid Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2002;59(7):649.

(95) Millichap J. Etiologic Classification of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *PEDIATRICS*. 2008;121(2):e358-e365.

(96) Feingold BF. Hyperkinesis and learning disabilities linked to artificial food flavors and colors. *Am J Nurs* 1975; 75:797.

(97) Heilskov Rytter M, Andersen L, Houmann T, Bilenberg N, Hvolby A, Mølgaard C et al. Diet in the treatment of ADHD in children—A systematic review of the literature. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2014;69(1):1-18.

(98) McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the

community: A randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007;370:1560–7

(99) Bateman B, Warner JO, Hutchinson E, Dean T, Rowlandson P, Gant C, et al. The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. *Arch Dis Child* 2004;89:506–11.

(100) Food Standards Agency. Food colours and hyperactivity. [Internet]. Consultada el 25 de mayo de 2017. Disponible en: <https://www.food.gov.uk/science/additives/foodcolours>

(101) Wolraich ML, Wilson DB, White JW. The effect of sugar on behavior or cognition in children. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 274:1617

(102) Wender EH, Solanto MV. Effects of sugar on aggressive and inattentive behavior in children with attention deficit disorder with hyperactivity and normal children. *Pediatrics* 1991;88:960–6.

(103) Mora R. Soporte nutricional especial. 1st ed. Bogotá: Médica Panamericana; 2002.

(104) Raz R, Gabis L. Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51:580.

(105) Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:1113.

(106) Arnold LE, DiSilvestro RA. Zinc in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15:619.

(107) Arnold LE, Bozzolo H, Hollway J, et al. Serum zinc correlates with parent- and teacher- rated inattention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15:628

(108) ABC Familia, padres e hijos. [Internet]. Consultada el 30 de mayo de 2017.
Disponible en: <http://www.abc.es/familia-padres-hijos/20141020/abci-trastorno-deficit-atencion-201410171200.html>