



# Evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento del Trastorno de hiperactividad y déficit de atención (TDAH) en pacientes pediátricos.

Evaluation of the efficacy and safety of treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in pediatric patients.

---

## **Trabajo de Fin de Grado. Revisión Narrativa.**

Autora: Marina Bermejo Velasco.

Tutor: Dr. Pedro Guerra.

Grado de Enfermería.

Curso 2016/2017.



## ÍNDICE.

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).....	6
Diagnóstico del TDAH.....	6
Tratamiento del TDAH.....	8
Tratamiento no farmacológico del TDAH.....	8
Tratamiento farmacológico del TDAH.....	9
Objetivo.....	11
METODOLOGÍA.....	12
RESULTADOS.....	13
Psicoestimulantes.....	13
Metilfenidato.....	13
Lisdexamfetamina.....	15
Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina.....	18
Atomoxetina.....	18
Agonistas de los receptores adrenérgicos alfa <sub>2</sub> .....	19
Atomoxetina V.S Metilfenidato.....	21
Lisdexamfetamina V.S Metilfenidato y Atomoxetina.....	24
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	31
BIBLIOGRAFÍA.....	32
ANEXO.....	35

## **RESUMEN.**

**INTRODUCCIÓN:** El trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) consiste en una alteración del neurodesarrollo, definido por niveles problemáticos de inatención, desorganización y/o hiperactividad-impulsividad que interfieren con el funcionamiento o desarrollo del niño. Este trastorno puede afectar, independientemente del entorno cultural, hasta a un 5% de los niños<sup>2</sup>, siendo su prevalencia el doble en el sexo masculino, para grupos de edades similares.

**OBJETIVO:** El presente trabajo tiene como objetivo realizar, a través de una revisión narrativa, una evaluación de la seguridad y eficacia del tratamiento farmacológico en una patología altamente prevalente en el área de la salud mental infanto-juvenil: el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

**MÉTODO:** Se realizó una revisión narrativa mediante una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed de los artículos publicados entre 1995 y 2017.

**RESULTADOS:** A través del análisis de los artículos revisados, se identificaron los principales fármacos de uso en población pediátrica para el tratamiento de pacientes con TDAH: metilfenidato, atomoxetina, guanfacina y lisdexamfetamina. Según los resultados obtenidos, el más eficaz es la lisdexamfetamina, seguida del metilfenidato, y por último la atomoxetina. La guanfacina ha demostrado ser eficaz de forma coadyuvante junto a medicación psicoestimulante. Asimismo, la seguridad de los fármacos, de mayor a menor, es lisdexamfetamina, metilfenidato y atomoxetina. La seguridad de la guanfacina se evaluó únicamente frente a placebo.

**CONCLUSIONES:** El tratamiento disponible para el TDAH en población pediátrica es seguro y eficaz en la mejora de los síntomas. Sin embargo, existe un gran desconocimiento sobre los beneficios y los efectos adversos a largo plazo de la terapia farmacológica utilizada en los pacientes con TDAH, por lo que es necesaria una mayor investigación para la mejora de las opciones de tratamiento. Por parte de enfermería, es imprescindible conocer el balance beneficio/riesgo de cada uno de los fármacos disponibles, para tener capacidad de asesoramiento a padres/cuidadores y pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Trastorno de hiperactividad de y déficit de atención, TDAH, tratamiento, fármacos, eficacia, seguridad, efectos adversos, niños.

## **ABSTRACT.**

**INTRODUCTION:** The attention-deficit–hyperactivity disorder (ADHD), consists of an impairment of neurodevelopment, defined by problematic levels of inattention, disorganization and/or hyperactivity-impulsivity that interfere with the functioning or development of the child. This disorder can affect, irrespective of the cultural environment, up to 5% of children,<sup>2</sup> being twice the prevalence in males, for groups of similar ages.

**AIM:** The present paperwork aims to conduct, through a narrative review, an evaluation of the safety and efficacy of pharmacological treatment in a highly prevalent pathology in the area of mental health of children and adolescents: attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

**METHOD:** A narrative review was made through a bibliographic search in the PubMed database of articles published between 1995 and 2017.

**RESULTS:** Through the analysis of the reviewed articles, we identified the main drugs used in the pediatric population for the treatment of patients with ADHD: methylphenidate, atomoxetine, guanfacine and lisdexamphetamine. According to the results obtained, the most effective is lisdexamphetamine, followed by methylphenidate, and finally atomoxetine. Guanfacine has been shown to be effective nearby psychostimulant medication. Likewise, the drug's safety, from highest to lowest, is lisdexamphetamine, methylphenidate and atomoxetine. The safety of guanfacine was assessed only against placebo.

**CONCLUSIONS:** The available treatments for ADHD pediatric patients are safe and effective in improving symptoms. However, there is a high uncertainty about the long-term benefits and harms of pharmacological therapy used in ADHD patients, so further research is needed to get new evidence for evaluating and improving treatment options. Is almost mandatory from the nurse perspective to know properly the risk/benefit balance for each of the drug currently used, to provide appropriate advice and guidance to parents/caregivers and patients.

**KEY WORDS:** Attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD, treatment, drugs, efficacy, safety, adverse events, children.

## INTRODUCCIÓN.

Los trastornos mentales en pacientes en pediátrica, entendiendo la misma como los individuos comprendidos entre la edad de 0 a 18 años, son cada vez más frecuentes, presentando una prevalencia del 10-20%.<sup>1</sup> Sin embargo, los estudios sobre la seguridad y la eficacia de los tratamientos farmacológicos utilizados en estas patologías y población presentan resultados contradictorios.

### Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

La revisión narrativa desarrollada a continuación se centra en la evaluación de la seguridad y eficacia del tratamiento farmacológico en una patología altamente prevalente en el área de la salud mental infanto-juvenil: el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

El trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) consiste en una alteración del neurodesarrollo definido por niveles problemáticos de inatención, desorganización y/o hiperactividad-impulsividad que interfieren con el funcionamiento o desarrollo del niño. Es un trastorno de inicio en la infancia, si bien no se especifica una edad concreta para su debut<sup>2</sup>, y su importancia radica en las consecuencias sobre el aprendizaje y rendimiento escolar y las interacciones sociales. Si no se trata de forma adecuada, el TDAH puede llevar a un empobrecimiento de los resultados académicos, así como a un estado de asilamiento, y, en la etapa de la adolescencia, aumenta el riesgo de consumo de drogas y comportamiento delictivo.<sup>3</sup>

Los datos epidemiológicos obtenidos a partir de encuestas de población sugieren que este trastorno puede afectar, independientemente del entorno cultural, hasta a un 5% de los niños<sup>2</sup>, siendo su prevalencia el doble en el sexo masculino, para grupos de edades similares.<sup>4</sup> Los síntomas de hiperactividad e impulsividad son más comunes en niños, mientras que las niñas, de forma habitual, presentan con mayor frecuencia síntomas de inatención.<sup>5</sup>

### Diagnóstico del TDAH.

El diagnóstico del TDAH se ha de realizar mediante una entrevista clínica al paciente y a sus cuidadores, así como a través de la recogida de informes procedentes de los diferentes entornos (escuela, familia...), dado que los síntomas han de estar presentes en varios contextos que frecuenta el niño.<sup>2</sup> Los criterios diagnósticos reflejados en el DSM-V<sup>2</sup> son:

A) *Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o desarrollo, caracterizado por (1) y/o (2):*

- 1 **Inatención:** seis o más de los siguientes síntomas mantenidos durante al menos seis meses en un grado anormal para el nivel de desarrollo, y que afecta a actividades sociales y académicas/laborales:
  - a. Frecuentemente no se presta la debida atención a detalles o por descuido se comenten fallos en tareas escolares u otras actividades.
  - b. Frecuentemente tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas (p. ej., dificultades de atención en clase, en lectura prolongada...).

- c. Frecuentemente parece no escuchar cuando se le habla.
  - d. Frecuentemente no sigue instrucciones, dejado inacabados diversos quehaceres.
  - e. Frecuentemente presenta dificultad para organizar tareas y actividades.
  - f. Frecuentemente evita o le disgusta el inicio de tareas que requieren esfuerzo mental mantenido.
  - g. Frecuentemente se distrae con facilidad por estímulos externos.
  - h. Frecuentemente olvida las actividades cotidianas.
- 2 **Hiperactividad e impulsividad:** seis o más de los siguientes síntomas mantenidos durante al menos seis meses en un grado anormal para el nivel de desarrollo, y que afecta a actividades sociales y académicas/laborales:
- a. Frecuentemente juguetea con o golpea las manos o los pies o se retuerce en el asiento.
  - b. Frecuentemente se levanta en situaciones en las que se espera que permanezca sentado.
  - c. Frecuentemente corretea o trepa en las situaciones en las que no resulta apropiado (en adolescentes puede limitarse a mostrarse inquieto).
  - d. Frecuentemente es incapaz de jugar u ocuparse de actividades recreativas con tranquilidad.
  - e. Frecuentemente está “ocupado” como si “lo impulsara un motor”.
  - f. Frecuentemente habla en exceso.
  - g. Frecuentemente responde inesperadamente o antes de que concluya una pregunta.
  - h. Frecuentemente le es difícil esperar su turno.
  - i. Frecuentemente interrumpe o se inmiscuye con otros.

- B)** *Algunos síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos estaban presentes antes de los 12 años.*
- C)** *Varios síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos están presentes en dos o más contextos.*
- D)** *Existen pruebas claras de que los síntomas interfieren con el funcionamiento social y académico/laboral, o reducen la calidad de los mismos.*
- E)** *Los síntomas no se producen exclusivamente durante el curso de una esquizofrenia o trastorno psicótico, y no se explican mejor por otro trastorno mental.*

Asimismo, con el objetivo de facilitar el diagnóstico clínico del TDAH se han construido numerosas escalas de evaluación. Las más frecuentemente utilizadas son: la Escala de Conners para Padres y Profesores y la ADHS Ratin Scale-IV.<sup>3</sup>

La Escala de Conners plantea preguntas para los padres y profesores que pretenden dilucidar el grado y la presencia de síntomas de TDAH.<sup>4</sup> La ADHD Rating Scale-IV cuenta con dos subescalas: inatención e hiperactividad, y una puntuación total, con adaptaciones para la versión de padres y la versión de maestros. Tanto la Escala de

Conners, como la ADHD Rating Scale-IV existen traducidas al castellano, y se encuentran validadas para su uso en España.<sup>3</sup>

Sin embargo, hemos de reflejar la existencia de múltiples corrientes que señalan lagunas respecto al diagnóstico del TDAH. En parte, la preocupación respecto a la ambigüedad del diagnóstico que viene sostenida por la carencia de un test diagnóstico que pueda establecer definitivamente la existencia del TDAH, lo cual avala la preocupación por un sobrediagnóstico de la enfermedad,<sup>6</sup> así como por el hecho de que la característica de disfuncionalidad haya ido perdiendo importancia diagnóstica.<sup>7</sup> Otro factor más que contribuye a la heterogeneidad en la identificación de la enfermedades la variabilidad de los criterios diagnósticos y su valoración en diferentes poblaciones (p.ej. de Estados Unidos). Todas estas circunstancias hacen posible la existencia de un potencial sobrediagnóstico y sobre-tratamiento del TDAH en determinados grupos de niños.<sup>8</sup>

### **Tratamiento del TDAH.**

El tratamiento indicado para el TDAH en las guías de práctica clínica<sup>3</sup> implica un abordaje psicológico y farmacológico de forma simultánea. Sin embargo, la parte fundamental del tratamiento es el aspecto farmacológico, dado que, como reflejan ensayos clínicos realizados con el medicamento comúnmente considerado como de primera elección (metilfenidato), el tratamiento con fármacos combinado con psicoterapia constituye el abordaje terapéutico más eficaz, aunque con escasa diferencia respecto a la utilización únicamente del fármaco, y el tratamiento únicamente con metilfenidato resultó más eficaz que la psicoterapia por sí sola.<sup>9</sup>

La comunicación terapéutica y el abordaje por parte del personal sanitario previo y en el momento de inicio del tratamiento resultan de vital importancia, dado que el TDAH y su medicación son un tema de gran controversia social, lo cual afecta a las decisiones de los padres o tutores a la hora de iniciar o no la toma de medicación.<sup>6</sup> A través de un análisis inductivo, se encontraron una serie de factores que facilitaban la adherencia terapéutica, y, por otro lado, una serie de barreras; entre los factores facilitadores se enumeran la creencia por parte de los padres/tutores de que la medicación resultará eficaz, o de que su uso es absolutamente necesario para la seguridad de su hijo. Por el contrario, entre los factores que dificultan la adherencia terapéutica podemos observar el miedo a los efectos adversos, una significativa carga social de aspecto peyorativo, o la preocupación de iniciar medicación a una temprana edad.<sup>10</sup>

### **Tratamiento no farmacológico del TDAH.**

En el aspecto psicológico, se recomiendan terapias cognitivo-conductuales para el niño, y un programa de entrenamiento conductual para los padres, así como intervenciones psico-pedagógicas para la mejora en el ámbito escolar.<sup>3</sup>

Las terapias conductuales son la opción más utilizada en el tratamiento psicológico del TDAH. A partir del análisis funcional de la conducta, se identifican las conductas no adecuadas y los factores de mantenimiento de la misma; en ese punto, se observan y recogen dichas conductas, se analizan las contingencias presentes, se construye un nuevo sistema de contingencias en concordancia a los objetivos propuestos, se planifica un programa de reforzamientos y se evalúa el mismo a lo largo del tratamiento. Los



reforzamientos positivos pueden incluir alabanza, atención positiva, recompensas y privilegios. Algunas de las técnicas destinadas a la modificación de la conducta no deseada son el tiempo fuera o aislamiento, la sobre-corrección, la extinción y el castigo o la economía de fichas (que consiste en la combinación del refuerzo positivo, el coste de respuesta y el contrato de contingencias).<sup>3</sup>

De forma simultánea se realiza un entrenamiento para padres. Éste, es un proceso basado en un tratamiento conductual que consta de diferentes partes: informar sobre las características del TDAH a los padres y dotarles de técnicas de manejo y modificación de la conducta de sus hijos (aumentando así su capacidad de tratar con los anteriores), con el objetivo en última instancia de una mejora de la relación entre ambas partes, lo que a su vez ayudará en el ámbito comunicativo y de cuidado de sus hijos. El tratamiento consta de una estructura, de un número específico de sesiones y se realizan habitualmente en grupo.<sup>3</sup>

Por último, la reeducación psicopedagógica es un refuerzo escolar individualizado que se lleva a cabo durante o después del horario escolar, y que tiene como objetivo paliar los efectos negativos del TDAH en relación al aprendizaje.<sup>3</sup>

### Tratamiento farmacológico del TDAH.

Las recomendaciones en la Guía de Práctica Clínica sobre el TDAH en niños y adolescentes<sup>3</sup> recoge una serie de medicamentos principales que podemos englobar en dos grupos: psicoestimulantes y no psicoestimulantes. Los psicoestimulantes tienen grado A de recomendación de uso, es decir, son los fármacos de primera elección. Ante la existencia de comorbilidad, o falta de respuesta a estos medicamentos, existen una serie de fármacos alternativos disponibles denominados como no psicoestimulantes.<sup>9</sup> Los principales fármacos son:<sup>3</sup>

CLASE FARMACOLÓGICA.	PRINCIPIO ACTIVO.
<b>-Psicoestimulantes:</b>	Metilfenidato. (ATC/DDD code: N06BA04). Lisdexamfetamina. (ATC/DDD code: N06BA12). Pemolina. (ATC/DDD code: N06BA05).
<b>-No psicoestimulantes:</b>	
◆ Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina	Atomoxetina (ATC/DDD code: N06BA09).
◆ Agentes adrenérgicos.	Clonidina. (ATC/DDD code: C02AC01).
◆ Antidepresivos.	Bupropión. (ATC/DDD code : N06AX12). Venlafaxina. (ATC/DDD code: N06AX16). IMAO (inhibidores de la monoamino oxidasa). Reboxetina. (ACT/DDD code: N06AX18).

**Tabla 1.** Fármacos usados en el tratamiento de los síntomas del TDAH (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad).<sup>3</sup> Classification System ATC/DDD (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology).<sup>11</sup>

La mayor parte de los niños (85%) que reciben medicación para el TDAH en el horario escolar (es decir, durante el tiempo que pasan en el recinto escolar), toman medicación psicoestimulante, fundamentalmente metilfenidato. El 5% recibe metilfenidato en combinación con otra medicación, y el 10% restante toma únicamente otra medicación indicada para el TDAH.<sup>8</sup> Las diferentes opciones de tratamiento han de ser conocidas por el personal sanitario para adecuarse a las necesidades del niño, teniendo en cuenta sus horarios, necesidades académicas y conductuales, posibles diferencias en la dosificación entre semana y fines de semana o la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos utilizados.<sup>4</sup>

Entre los fármacos psicoestimulantes que se utilizan con más frecuencia, en el tratamiento del TDAH figuran el metilfenidato y la anfetamina. Son sustancias simpaticomiméticas, y su mecanismo de acción principal es el bloqueo de la recaptación de catecolaminas en las terminaciones nerviosas presinápticas, previniendo así su degradación por la monoaminooxidasa. Además, los compuestos anfetamínicos parecen causar secreción retrógrada de catecolaminas.<sup>12</sup> El metilfenidato está indicado en niños mayores de 6 años y adolescentes, y las anfetaminas, en niños mayores de 7 años y adolescentes.<sup>3</sup>

La absorción del metilfenidato es rápida (<30 minutos), pero su biodisponibilidad absoluta es baja (30% aproximadamente). Existen presentaciones de liberación rápida y de liberación modificada.<sup>4</sup> Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1 y 2 horas después de la administración de preparados de acción inmediata. Su vida media de eliminación es breve, de 1-4 horas, por lo que las formulaciones de liberación inmediata de metilfenidato requieren 3 dosis diarias para una cobertura máxima efectiva de 12 horas diarias.<sup>3</sup> El hecho de suministrar múltiples dosis diarias implica diferentes problemas, como el olvido de algunas tomas, las dificultades de administración del fármaco en horario escolar, o la estigmatización del niño al tomar la medicación frente a sus compañeros.<sup>3</sup> Debido a estos problemas, se desarrollaron las presentaciones de liberación modificada, que con una única toma alcanzan un efecto inicial igual al metilfenidato de liberación rápida, y, a continuación, una liberación progresiva de duración entre 8 y 12 horas.<sup>3</sup>

Los efectos adversos más comunes en la utilización de fármacos psicoestimulantes son la pérdida de apetito y peso, cefalea, insomnio, dolor abdominal, inquietud, nerviosismo, disforia, tics, incremento de frecuencia cardíaca y presión arterial, o agitación.<sup>9</sup> Las contraindicaciones del metilfenidato son la sensibilidad a los psicoestimulantes, el glaucoma, las enfermedades cardiovasculares, el hipertiroidismo, la hipertensión y la anorexia nerviosa.<sup>3</sup> Además, retirado de forma abrupta puede producir síndrome de abstinencia.<sup>5</sup>

Los fármacos no psicoestimulantes están indicados en niños a partir de 6 años y en adolescentes que no puedan utilizar fármacos psicoestimulantes. Esta situación ocurre debido a la falta de respuesta a la medicación psicoestimulantes (10-30% de los pacientes<sup>4</sup>) o debido a la existencia de comorbilidad (como ansiedad, trastorno bipolar, trastorno desafiante, depresión, síndrome de Tourette...<sup>13</sup>).

Existen diferentes tipos de fármacos no psicoestimulantes para el tratamiento del TDAH (**Tabla 1**), pero el más utilizado es la atomoxetina. La atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina. Como resultado de dicha inhibición, las

concentraciones de noradrenalina y dopamina se incrementan en diferentes regiones de la corteza cerebral.<sup>4</sup>

La atomoxetina usualmente se consume en una única dosis al día por la mañana, aunque en determinados casos puede estar indicado dividir en dos la dosis diaria (mañana y tarde/primeras horas de la noche).<sup>3</sup> Su absorción es rápida y completa, alcanzándose la concentración plasmática máxima entre 1 y 2 horas.<sup>3</sup> La biodisponibilidad de la atomoxetina depende de factores individuales relacionados con el metabolismo de primer paso de este fármaco; la semivida de eliminación es de aproximadamente 3'6 horas en los pacientes metabolizadores rápidos y de 21 horas en los lentos, por lo que en éstos últimos existe un mayor riesgo de efectos adversos.<sup>3</sup> El efecto óptimo de la medicación puede tardar al menos de unas 6-8 semanas en ser clínicamente objetivable, manteniéndose, según la pauta de administración, todo el periodo de vigilia.<sup>9</sup>

Los principales efectos adversos de la atomoxetina son la somnolencia, sequedad de boca, náuseas, discinesias, mareos, cansancio, descenso del apetito y peso y el dolor abdominal.<sup>6</sup> Sin embargo, la atomoxetina presenta dos efectos adversos que han de ser estrechamente vigilados debido al alcance de sus consecuencias. El primero, la hepatotoxicidad, manifestada con el incremento de enzimas hepáticas, así como de la bilirrubinemia y la aparición de ictericia, y el segundo, el incremento de comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio).<sup>3</sup>

Las contraindicaciones de la atomoxetina son el glaucoma, administración conjunta con IMAO e hipersensibilidad con atomoxetina.<sup>3</sup>

### **Objetivo.**

El presente trabajo tiene como objetivo realizar, a través de una revisión narrativa, una evaluación de la seguridad y eficacia del tratamiento farmacológico en una patología altamente prevalente en el área de la salud mental infanto-juvenil: el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

## METODOLOGÍA.

La información para la realización de esta revisión narrativa se ha obtenido consultando la base de datos bibliográfica informatizada del US National Library of Medicine National Institutes of Health, Pub Med.

Se han utilizado como palabras clave para la búsqueda de la información los términos MeSH "ADHD treatment"[All Fields] AND "Children"[All Fields] AND "efficacy"[All Fields] AND ("safety"[All Fields] OR "adverse reactions"[All Fields]). Tras la aplicación de todos los términos pertinentes, se obtuvo un número total de 15 documentos.

La búsqueda se ha limitado al periodo comprendido entre 1995 y 2017. Asimismo, se limitó la edad desde el nacimiento hasta los dieciocho años, y a los idiomas inglés y español. Además, se circunscribió la búsqueda con la tipología de los artículos, incluyendo únicamente meta-análisis, revisiones y revisiones sistemáticas.

Para la selección de los diferentes documentos encontrados en la base de datos PubMed se realizó un primer cribaje, que consistió en una lectura del resumen como primer contacto con el artículo, y se desestimaron los que no abordaban el tema objeto de esta revisión. Finalmente, se llevó a cabo una lectura crítica de los artículos completos recopilados, considerando pertinentes para esta revisión 14 de ellos (**Tabla 2**).

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	RESULTADOS.	ARTÍCULOS SELECCIONADOS.
"ADHD treatment"[All Fields] AND "Children"[All Fields] AND "efficacy"[All Fields] AND ("safety"[All Fields] OR "adverse reactions"[All Fields]).  (1995/01/01[PDAT]-2017/12/31[PDAT])	15	14

**Tabla 2.** Metodología de la búsqueda bibliográfica. Elaboración propia.

## **RESULTADOS.**

A continuación, se refleja la evidencia obtenida a raíz de la lectura y análisis de los 14 artículos seleccionados como resultados en esta revisión narrativa.

### **Psicoestimulantes.**

Existen diferentes formulaciones psicoestimulantes para el tratamiento del TDAH en la población pediátrica, y, al mismo tiempo, diferentes perfiles de liberación dentro de los anteriores, lo cual resulta en diferencias farmacológicas y farmacocinéticas que contribuyen a la existencia de variaciones en los efectos clínicos y adversos (como el riesgo de abuso de sustancias) de cara al tratamiento del TDAH.<sup>14</sup>

La eficacia y la seguridad de los compuestos anfetamínicos para el tratamiento de esta patología han sido ampliamente estudiados en diversos ensayos clínicos y meta-análisis, así como sus diferentes formas de liberación (prolongada e inmediata). Se están comenzando a establecer determinados paradigmas respecto a estos tratamientos, tales como que las presentaciones de liberación prolongada poseen obvias ventajas frente a las e liberación inmediata, o que nuevas formulaciones están apareciendo para la respuesta a carencias que poseían sus predecesoras (como la lisdexamfetamina, que ha demostrado un menor riesgo de abuso que el metilfenidato de liberación inmediata).<sup>14</sup>

Los fármacos psicoestimulantes (p.ej la anfetamina y el metilfenidato) poseen acciones neuroquímicas similares, dado que su actuación provoca el aumento de los niveles sinápticos de monoaminas en el cerebro, aunque cada fármaco posea una diana terapéutica concreta o mecanismos moleculares diferentes.<sup>14</sup>

Las guías del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) y las recomendaciones de Estados Unidos sugieren que los psiquiatras que prescriben la medicación a los pacientes con TDAH deberían considerar siempre las preferencias de pacientes y cuidadores a la hora de seleccionar un fármaco u otro de forma casi tan importante como las características clínicas del mismo.<sup>14</sup>

### **Metilfenidato.**

El metilfenidato es el fármaco de primera opción de tratamiento en la terapia farmacológica del TDAH en población pediátrica.<sup>15</sup>

La indicación en cuanto a la edad de inicio para el tratamiento del TDAH es de 6 años<sup>3</sup>, y, sin embargo, dicho diagnóstico puede ser establecido con anterioridad. En el estudio PATS (Preschool ADHD Treatment Study)<sup>15</sup> se evalúa la eficacia y seguridad del metilfenidato de liberación inmediata en niños de 3 a 5'5 años con síntomas de TDAH grave comparando metilfenidato frente a placebo.

Los resultados obtenidos fueron una mayor reducción de los síntomas del TDAH con el metilfenidato que con placebo, en uso de unas dosis diarias totales de 7,5mg a 30mg (iniciando el tratamiento con dosis más bajas que se fueron aumentando de forma paulatina).<sup>15</sup>

En cuanto a la seguridad, de 303 participantes incluidos en la muestra final, 14 niños abandonaron el estudio debido a efectos adversos (9 de los cuales por labilidad emocional

o irritabilidad). Por otro lado, se objetivaron cinco efectos adversos de manera más frecuente en los pacientes con metilfenidato a dosis altas frente a metilfenidato a dosis bajas y placebo: pérdida de apetito, problemas de conciliación del sueño, dolor de estómago, aislamiento social y letargia. A lo largo del ensayo, el aumento de la presión arterial fue registrado en 8 ocasiones.<sup>15</sup>

Por ello, la conclusión de la revisión del ensayo clínico es que el metilfenidato es seguro y eficaz en población pediátrica menor a 6 años. Sin embargo, cabe destacar que el alcance del efecto de la medicación en niños preescolares fue menor que en niños de edad escolar (0,4-0,8), por lo que una de las posibles interpretaciones de este ensayo es que los niños en edad preescolar se benefician en menor medida del tratamiento farmacológico con metilfenidato que aquellos en edad escolar.<sup>15</sup>

Dejando atrás a la población pre-escolar, la revisión nos lleva a una comorbilidad de gran incidencia entre los pacientes con TDAH: la epilepsia.

Según estudios previos, la incidencia de TDAH es más elevada en pacientes con epilepsia que en la población general (más del 60% de los niños con epilepsia severa presentan criterios diagnósticos suficientes para el TDAH).<sup>16</sup> Debido a la preocupación en referencia al uso de medicación psicoestimulante en pacientes pediátricos con esta comorbilidad, el impacto del tratamiento para el TDAH en la frecuencia y la severidad de las crisis epilépticas es desconocido.<sup>17</sup>

Santos K et al.<sup>17</sup> en su estudio piloto evaluaron la eficacia y la seguridad del metilfenidato en 22 pacientes pediátricos con epilepsia severa y TDAH, los cuales recibieron el metilfenidato durante 3 meses en un ensayo abierto no controlado, con el objetivo de la evaluación de la reducción de los síntomas de TDAH.

En base a una dosificación de metilfenidato que comenzó con 0.35mg/kg/día hasta alcanzar los 0.8mg/kg/día, no se observó un aumento en la pérdida de control de las crisis epilépticas en la mayoría de los pacientes con dificultad de control de las crisis, ni se provocó un empeoramiento en aquellos pacientes con crisis refractarias, usando como referencia para la cuantificación de estos aspectos la escala Hague Seizure Severity Scale (HASS). Tres meses después del inicio del tratamiento con metilfenidato, 18 de los pacientes continuaban usándolo, y 16 de ellos habían tenido una remisión significativa de los síntomas del TDAH (según las escalas Swanson, Nolan, and Pelham Questionnaire, versión IV, SNAP-IV y Child Behavior Checklist).<sup>17</sup>

Respecto a la seguridad (valorada mediante la escala Side Effects Rating Scale), la combinación de drogas antiepilépticas y metilfenidato fue adecuadamente tolerado por los pacientes. Dos de los cuatro niños que interrumpieron el tratamiento presentaban efectos adversos graves (alopecia y cefaleas). La tercera interrupción se produjo debido a episodios de agitación severa, y la cuarta debido a un empeoramiento significativo en la frecuencia de las crisis epilépticas (dicho paciente fue el único abandonó completamente el ensayo). Ninguno de los pacientes restantes presentó un empeoramiento en cuanto a la gravedad de las crisis, y, en el resto de los niños, la frecuencia de las crisis se mantuvo o se redujo tras el inicio del tratamiento con metilfenidato. Trece de los pacientes presentaron efectos adversos leves, siendo el más común la reducción del apetito. El tipo y la frecuencia de los efectos adversos no difirió entre el primer y el tercer mes de tratamiento con metilfenidato.<sup>17</sup>

Como conclusiones, este estudio demuestra que una baja dosificación de metilfenidato (es decir, una dosis inferior a la comúnmente utilizada y recomendada para la práctica

durante la terapia del TDAH), mejora los síntomas del TDAH y la severidad de las crisis en pacientes con epilepsia severa, aclarando también que, dicha baja dosificación de metilfenidato es un tratamiento seguro para los síntomas del TDAH en los pacientes con epilepsia severa. Los autores apuntan que, siendo un estudio piloto, serán necesarios ensayos controlados de mayor tamaño muestral para la confirmación de estos resultados.<sup>17</sup>

Yoo H.K et al.<sup>16</sup> evalúa en un ensayo clínico la seguridad y la eficacia del metilfenidato, entendiendo eficacia como la mejora de la calidad de vida (evaluada mediante la escala Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire, QOLCE) y la reducción de síntomas de TDAH (evaluado mediante ADHD Rating Scale, ADHD-RS y la escala Clinical Global Impression, CGI) en población pediátrica con epilepsia y TDAH. La muestra consiste en 25 pacientes, y el ensayo se llevó a cabo durante 2 años (de Abril de 2005 a Marzo de 2007).

Inicialmente, el tratamiento comenzaba con una dosis de 18 mg/día, con un aumento de 9mg/día-18 mg/día según tolerabilidad, hasta alcanzar una dosis máxima de 54mg/día. A lo largo del tratamiento con metilfenidato, ítems del QOLCE tales como la restricción física, la autoestima, la memoria, el lenguaje, la interacción social o el comportamiento se incrementaron significativamente, y los aspectos provenientes del ARS como la inatención total o la hiperactividad e impulsividad se redujeron considerablemente (41.5%, 42.4% y 41.1% respectivamente).<sup>16</sup>

El 60% de los participantes experimentaron efectos adversos, leves en su mayoría. Dos pacientes abandonaron el ensayo debido a anorexia e insomnio. Otros dos pacientes sufrieron crisis epilépticas a las seis semanas del inicio del tratamiento, pero no hubieron de dejar el ensayo.<sup>16</sup>

En prácticamente todas las valoraciones clínicas, incluyendo la gravedad de los síntomas y el nivel clínico de función global, se observó una mejora significativa tras 8 semanas de tratamiento con metilfenidato. La reducción de los síntomas del TDAH tuvo un impacto favorable en la mejora de la calidad de vida. Como conclusión, los resultados de este estudio sugieren que el tratamiento con metilfenidato presenta un efecto beneficioso en la reducción de síntomas del TDHA en pacientes pediátricos con epilepsia severa, mostrando además una aceptable tolerabilidad.<sup>16</sup>

### **Lisdexamfetamina.**

La lisdexamfetamina es el primer profármaco derivado de la dexamfetamina para el control de los síntomas del TDAH (entendiendo profármaco como la sustancia que sufre una biotransformación en el interior del organismo antes de producir sus efectos farmacológicos).<sup>18</sup> Así, es una molécula terapéuticamente inactiva, hasta que se hidroliza en la sangre y pasa a ser dexamfetamina activa.<sup>19</sup> La lisdexamfetamina es un fármaco estimulante aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento del TDAH en niños (mayores de 6 años), adolescentes y adultos en Estados Unidos, Canadá y Brasil, y que se encuentra en estudio en Europa.<sup>19</sup>

Este fármaco es similar a otras anfetaminas de acción prolongada en cuanto a tolerabilidad, efectos adversos y contraindicaciones, aunque presenta determinadas peculiaridades. Entre los efectos adversos más comunes se encuentran un descenso del apetito, insomnio, dolor abdominal superior, irritabilidad, cambios de humor, cefaleas y discinesias (siendo la mayor parte de estos efectos adversos de una intensidad moderada

y reversibles). La lisdexamfetamina también se encuentra relacionada con aumentos dosis-dependientes de la presión sanguínea.<sup>19</sup> Asimismo, se ha probado una mayor incidencia y severidad (aunque no duración) de efectos adversos durante el tratamiento con lisdexamfetamina en pacientes que no habían consumido medicación psicoestimulante de forma previa.<sup>18</sup>

Por otro lado, y teniendo en cuenta que esta revisión abarca la población pediátrica, parece importante resaltar que, gracias a la formulación de la lisdexamfetamina, la cápsula se puede abrir para disolver su interior en agua, facilitando de esa manera la administración oral (sobre todo en aquellos niños para los que tragar una cápsula puede resultar complicado).<sup>18</sup>

La dosis máxima recomendada de lisdexamfetamina en población infantil de 6 a 12 años es de 70mg/día. Se ha observado que la proporción de niveles en sangre de lisdexamfetamina con dosis superiores a 250mg sugiere que no hay protección de sobredosis en cantidades supretarapéuticas.<sup>18</sup> Estudios han demostrado que la duración del efecto de la lisdexamfetamina es de 13 horas a partir de la toma de medicación en población pediátrica (14 horas en adultos). La exposición del plasma a la dexamfetamina es prolongado, no incisivo y consistente, por lo que la variabilidad intra e inter-paciente en cuanto a parámetros farmacocinéticos es baja, sugiriendo una liberación del fármaco duradera y predecible.<sup>19</sup>

En cuanto a la efectividad en el control de síntomas del TDAH con lisdexamfetamina, se han llevado a cabo estudios de fase II en niños de edad escolar, estudios de fase III en niños y adolescentes, y estudios de fase IV en niños.<sup>18</sup>

El estudio de fase II revisó durante tres semanas la seguridad y eficacia de la lisdexamfetamina (con dosis de 20mg, 30mg y 70mg) frente a placebo, en población pediátrica (6-12 años) con diagnóstico de TDAH pero sin comorbilidades (dicha parte de la muestra fue excluida).<sup>18</sup> Dicho ensayo clínico se realizó en un ambiente de clases controlado.<sup>19</sup> Para la evaluación de los resultados utilizaron la escala SKAMP-DS (Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn and Pelham: Department), obteniendo niveles de mejora en los ítems de la escala (74% con lisdexamfetamina frente al 18% del placebo).<sup>18</sup>

El estudio de fase III revisó durante cuatro semanas la mejora de los síntomas del TDAH en población pediátrica (6-12 años), mediante lisdexamfetamina (con dosis inicial de 30mg hasta alcanzar dosis máxima de 70mg) frente a placebo. La evaluación de los resultados se realizó mediante las escalas ADHD-RS-IV (ADHD Rating Scale Version IV) y CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement Scale). El ensayo mostró mejoras significativas en la reducción de los síntomas del TDAH (70% con lisdexamfetamina frente a un 18% con el placebo).<sup>18</sup>

El estudio de fase IV observó durante cinco semanas la mejora en referencia a los síntomas del TDAH, así como la incidencia de los efectos adversos durante el tratamiento con lisdexamfetamina en un grupo sin previa exposición a medicación estimulante frente a un grupo con previa exposición a medicación estimulante. La población pediátrica (6-12 años) comenzó con dosis de 30mg hasta alcanzar los 70mg. El grupo sin previa exposición a los fármacos estimulantes experimentó insomnio, dolor abdominal e hiperfocalización, mientras que el grupo con previa exposición a la medicación estimulante experimentó un descenso del apetito y discinesia. Se añade además que el grupo sin exposición previa sufrió efectos adversos severos durante la toma de lisdexamfetamina en comparación al grupo previamente expuesto a medicación estimulante (no especifican cuáles).<sup>18</sup>



Para valorar el efecto de la lisdexamfetamina en la reducción de los síntomas de TDAH en adolescentes (13-17 años), se llevó a cabo un ensayo clínico de cuatro semanas comparando lisdexamfetamina frente a placebo, estratificando a los pacientes en tres grupos dependiendo de la dosis del fármaco: 30mg/día, 50mg/día o 70mg/día. Los resultados se evaluaron mediante la escala ADHD-RS-IV (ADHD Rating Scale Version IV). En todos los grupos con lisdexamfetamina, se observó una significativa mejora en cuanto a síntomas de inatención e hiperactividad/impulsividad.<sup>19</sup>

En cuanto a la eficacia de la lisdexamfetamina a largo plazo, se realizó un ensayo clínico durante 11 meses en población pediátrica (6-12 años) con diagnóstico de TDAH, partiendo de dosis iniciales de 30mg/día hasta llegar a los 70mg/día. El 54% de los pacientes completaron el estudio. Al finalizar el estudio, los resultados obtenidos mediante la escala ADHD-RS-IV (ADHD Rating Scale Version IV) reflejaron que los síntomas de hiperactividad e inatención se habían reducido en un 60%.<sup>19</sup>

Existen muy pocos ensayos que valoren el riesgo de abuso en la lisdexamfetamina. El único dato objetivamente respaldado es que, al ser un fármaco de liberación prolongada, el riesgo de abuso es menor que en aquellos de liberación inmediata (como ocurre con el resto de fármacos psicoestimulantes de liberación prolongada).<sup>19</sup>

Como conclusión, se ha demostrado clínicamente que la lisdexamfetamina es efectiva y bien tolerada para el tratamiento de los síntomas del TDAH en población pediátrica. Esta medicación puede ser útil en la mejora del tratamiento respecto a los índices de aumento de duración del efecto o de la predictibilidad farmacodinámica. Sin embargo, son necesarios más estudios sobre los diferentes aspectos de eficacia y seguridad de la lisdexamfetamina.<sup>19</sup>

Asimismo, Jain et al.<sup>20</sup> realizaron una revisión de dos ensayos clínicos para valorar si la lisdexamfetamina podría ser una opción de tratamiento válida como alternativa, para pacientes pediátricos con diagnóstico de TDAH que no toleran o no responden adecuadamente al metilfenidato.

El primer ensayo clínico duró siete semanas y contaba con una muestra de población pediátrica de 6 a 12 años que había sido tratada en los 6 meses previos con metilfenidato y no se encontraban adecuadamente controlados, utilizando como criterio de fallo terapéutico una puntuación igual o superior a 28 en la escala ADHD-RS-IV (ADHD Rating Scale Version IV).<sup>20</sup>

La eficacia de la lisdexamfetamina (20mg-70mg) se valoró comparando la puntuación basal y final de la escala ADHD-RS-IV (ADHD Rating Scale Version IV) principalmente, así como de las escalas CGI (Clinical Global Impressions scale), EESC y BRIEF-Parent Form (para la confirmación de los resultados). Según la escala ADHD-RS-IV, la mejora respecto a los síntomas fue de un 64,9% (superior en niños que en niñas), y los resultados de las demás escalas fueron consistentes con dicho porcentaje.<sup>20</sup>

En cuanto a seguridad, la mayor parte de los participantes del primero ensayo clínico sufrieron efectos adversos leves o moderados y puntuales, tales como descenso del apetito, descenso del peso, insomnio, irritabilidad, cefaleas y dolor abdominal superior. Por otro lado, se sucedieron dos eventos adversos serios: un síncope y un paro sinusal.<sup>20</sup>

El segundo ensayo clínico duró cuatro semanas, y contó con una muestra de población pediátrica de 6-12 años que había sido tratada en los 6 meses previos con metilfenidato y no se encontraban adecuadamente controlados, criterio establecido a partir de la

consecución de una puntuación igual o superior a 28 en la escala ADHD-RS-IV (ADHD Rating Scale Version IV). El ensayo se llevó a cabo en un entorno escolar controlado.<sup>20</sup>

La eficacia de la lisdexamfetamina (30mg a 70mg) se valoró frente a placebo, mediante la escala SKAMP-D principalmente, así como mediante las escalas SKAMP-A, PERMP math scores, ADHD-RS-IV y CGI scores (para la ratificación de los resultados). En referencia a la escala SKAMP-D, la eficacia post-dosis fue mejor en el grupo con lisdexamfetamina que en el placebo (13 horas versus 1,5h horas). En relación a la escala ADHD-RS-IV, el subíndice de inatención mejoró en un 56,7% en el grupo de lisdexamfetamina, frente a un 17,0% en el grupo del placebo, y el subíndice de hiperactividad/impulsividad mejoró un 57,9% en el grupo de lisdexamfetamina y un 18,2% en el grupo de placebo.<sup>20</sup>

Revisando la seguridad, en el segundo estudio la mayor parte de los participantes presentaron efectos adversos leves o moderados y puntuales, entre los que se encontraron el descenso de apetito, el insomnio, las cefaleas, la irritabilidad, el dolor abdominal superior y labilidad emocional. No se reportaron efectos adversos graves. En ambos estudios se registraron ligeros aumentos de frecuencia cardíaca y presión sanguínea.<sup>20</sup>

### **Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina.**

Los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN) son una familia de fármacos no estimulantes, que actúan impidiendo la recaptación de los neurotransmisores (noradrenalina, dopamina...), bloqueando la entrada al interior de la célula post-sináptica, aumentando su cantidad en el espacio sináptico. Se utilizan en mayor o menor medida para el tratamiento de diferentes patologías, pero, en el caso que nos ocupa, el más usado para el tratamiento del TDAH es la atomoxetina.<sup>5</sup>

La atomoxetina constituye el principal fármaco utilizado para el TDAH cuando la terapia de primera línea (es decir, la medicación psicoestimulante y sobre todo el metilfenidato) falla, ya sea por intolerancia o por mala respuesta al tratamiento.<sup>5</sup>

### **Atomoxetina.**

En el artículo de Prasad et al.<sup>5</sup>, realiza una revisión de la atomoxetina como tratamiento para el TDAH en población pediátrica.

La atomoxetina es un fármaco no estimulante que, según Prasad et al.<sup>5</sup> ha demostrado una buena tolerancia y efectividad en referencia al control de síntomas del TDAH en población pediátrica, y cuyo uso está indicado en adulto jóvenes cuando ha dado resultados adecuados previamente en la etapa infantil. Los efectos de una dosis diaria de atomoxetina incluyen un efecto positivo en el sueño, el cual se encuentra afectado con frecuencia en el TDAH, y al contrario que con la medicación psicoestimulante, en la que uno de los efectos adversos más comunes es el insomnio.

Los efectos adversos más habituales que se pueden presentar son el descenso del apetito, discinesia y dispepsia (generalmente de forma leve y transitoria), despertar precoz, irritabilidad y cambios de humor. Por otro lado, al ser un fármaco no estimulante, la atomoxetina no posee efectos relacionados con estados de euforia, por lo que el potencial

de abuso es menor, así como el riesgo de tráfico con los mismos para uso recreativo. Con una menor incidencia existen efectos adversos relacionados con toxicidad hepática, que se reflejan con una elevación de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina, acompañado de ictericia.<sup>5</sup>

Sin embargo, uno de los efectos adversos más graves durante el tratamiento con atomoxetina es el comportamiento relacionado con el suicidio, es decir, intentos de acometer suicidio y/o ideaciones suicidas. En ensayos clínicos a doble ciego, los comportamientos relacionados con el suicidio en tratamiento con atomoxetina tuvieron una incidencia pequeña, pero superior al placebo (donde no se produjo ningún comportamiento relacionado con el suicidio). Episodios de muerte súbita han sido asimismo reflejados en población pediátrica con anomalías cardíacas y en tratamiento con atomoxetina. Por último, la atomoxetina incluye advertencias sobre lesiones hepáticas severas.<sup>5</sup>

En este artículo, se concluye con el hecho de que la atomoxetina ha demostrado ser un tratamiento alternativo para el TDAH coste-efectivo, aún a pesar de presentar un precio ligeramente más alto que los fármacos psicoestimulantes, debido a sus beneficios.<sup>5</sup>

### **Agonistas de los receptores adrenérgicos alfa<sub>2</sub>.**

Como en otros trastornos mentales, la tendencia en el tratamiento para el TDAH está evolucionando hacia el objetivo final de conseguir la remisión completa de la sintomatología. Sin embargo, debido a la gran comorbilidad que acompaña al TDAH (como el trastorno desafiante o el abuso de sustancias), y la dificultad del manejo de sus síntomas, puede que la monoterapia no tenga la capacidad de ofrecer un alivio de los síntomas para todos los pacientes. En pacientes con TDAH complejo, muchas veces la monoterapia ofrece beneficios limitados, y puede que con la combinación de fármacos sea posible un mejor enfoque del tratamiento de la patología.<sup>21</sup>

Los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa<sub>2</sub> han sido probados con éxito en pacientes con TDAH durante varias décadas. No obstante, las limitaciones farmacocinéticas y las preocupaciones respecto a la seguridad de las formulaciones de liberación inmediata han facilitado el desarrollo de nuevos compuestos de agonistas de los receptores adrenérgicos alfa<sub>2</sub>. Ensayos clínicos recientes que han evaluado la mezcla de monoterapia con agonistas de los receptores adrenérgicos alfa<sub>2</sub>, demostrando que ambas medicaciones son bien toleradas y que mejoran significativamente los síntomas del TDAH, tanto los de inatención como los de hiperactividad/impulsividad. Modelos teóricos para la mejora de la función prefrontal del córtex sugieren que la combinación de los fármacos facilitaría la transmisión de catecolaminas con un psicoestimulante mientras que se modularía la entrada de noradrenérgicos con los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa<sub>2</sub>, ofreciendo así una opción alternativa para el tratamiento de pacientes con TDAH.<sup>21</sup>

La utilización de clonidina o guanfacina junto a un psicoestimulante mejora significativamente la eficacia frente a placebo sin comprometer la seguridad del paciente, aunque no está suficientemente demostrado que esta combinación pudiera ser un tratamiento de primera línea en pacientes con TDAH complejo.<sup>21</sup>

### Guanfacina.

La guanfacina es un fármaco no estimulante de liberación prolongada indicado para el tratamiento del TDAH. El clorhidrato de guanfacina, es el agente activo de la guanfacina de liberación prolongada, así como un miembro de la familia de la guanidina. La guanfacina de liberación prolongada es un agonista de los receptores  $\alpha_{2A}$  de “primera generación” reformulado para optimizar su eficacia. En formas farmacéuticas de liberación prolongada, podría ser un tratamiento efectivo y bien tolerado para población pediátrica con TDAH y predominio de síntomas oposicionistas.<sup>22</sup>

La guanfacina se metaboliza a través del hígado (50% del metabolismo es hepático) y los riñones. El efecto terapéutico de la guanfacina parece ser mayor en niños (6-12 años) en comparación a adolescentes (13-17 años) y adultos, presumiblemente debido a la menor cantidad de masa corporal presente en los niños.<sup>22</sup>

La eficacia y la seguridad de la guanfacina de liberación prolongada fue investigada en dos ensayos de similar diseño, de doble ciego, con control-placebo a corto plazo en una población pediátrica (6-17 años). La evaluación de su eficacia se realizó mediante la escala ADHD Rating Scale IV (ADHD-RS-IV) principalmente (como medidas colaterales, también se evaluaron los resultados mediante las escalas Clinical Global Impressions of Improvement (CGI-I), the Parent Global Assessment (PGA), Conners' Parent Rating Scale-Revised: Short Form (CPRS-R: S), y the Conner's Teacher Rating Scale-Revised: Short Form (CTRS-R:S)). En ambos estudios, los pacientes con guanfacina de liberación prolongada presentaron mejoras significativas en la sintomatología del TDAH en comparación al estado basal de 1 a 2 semanas tras el comienzo del tratamiento.<sup>22</sup>

En estos dos estudios, los efectos adversos más comunes que se asumieron como relacionados con medicación fueron: somnolencia, estreñimiento, sequedad bucal, disminución del apetito, náuseas, aletargamiento, mareos, irritabilidad, hipotensión o reducción de la presión sanguínea, dolor abdominal superior, fatiga y cefaleas. El 12% de los pacientes en tratamiento con guanfacina de liberación prolongada abandonaron el ensayo debido a efectos adversos, en comparación con el 4% en uso de placebo. Los efectos adversos que más influyeron en el abandono fueron la somnolencia/sedación y la fatiga.<sup>22</sup>

La eficacia a largo plazo de la guanfacina se ha evaluado en dos estudios abiertos (mediante la escala ADHD Rating Scale-IV ADHD-RS-IV) cuya muestra era de 502 pacientes (6-17 años), y su duración de 24 meses. En el primero de los ensayos, los pacientes recibieron monoterapia de guanfacina de liberación prolongada, mientras que, en el segundo de los ensayos, la mayor parte de la muestra recibió monoterapia de guanfacina de liberación prolongada, pero un pequeño grupo recibió guanfacina de liberación prolongada en combinación con fármacos psicoestimulantes. En ambos estudios se objetivaron mejoras de la sintomatología del TDAH en comparación con la situación basal al inicio del estudio.<sup>22</sup>

En los ensayos a largo plazo, los acontecimientos adversos más frecuentes fueron irritabilidad, ganancia ponderal, náuseas, mareos, vómitos, hipotensión o reducción de la presión sanguínea, dolor abdominal superior, fatiga, dolor de cabeza y somnolencia. Aproximadamente el 1% de los pacientes abandonaron el ensayo, y los efectos adversos que acompañaron de forma más habitual a este hecho fueron los síncope, el aumento de peso, la depresión, la fatiga y la somnolencia. Los efectos adversos graves ocurridos en

los ensayos a largo plazo en más de un paciente incluían síncope y episodios convulsivos.<sup>22</sup>

La guanfacina de liberación prolongada acarrea determinados efectos hemodinámicos que incluyen el descenso de la presión sanguínea y del ritmo cardiaco. Estos cambios son dosis dependientes y volvieron a su estado inicial con la disminución de la dosis o la eliminación del fármaco. El descenso de la presión sanguínea y del ritmo cardiaco fueron leves y asintomáticos, pero, sin embargo, la hipotensión y la bradicardia ocurrieron tanto en los ensayos a corto plazo como a largo plazo. No se reflejó ninguna anomalía electrocardiográfica seria en ninguno de los estudios.<sup>22</sup>

Los fármacos psicoestimulantes presentan un alto índice de eficacia en la mayor parte de los síntomas derivados del TDAH, pero no en todos ellos, y, sin embargo, se considera como el tratamiento de primera opción. La necesidad de alternativas terapéuticas proviene del hecho de que la medicación psicoestimulante no provoca beneficios en el 25-30% de los pacientes que padecen esta patología, debido a un mal manejo de la sintomatología, a la intolerancia a los efectos adversos, a la falta de adherencia, o a las interacciones medicamentosas provenientes del tratamiento de comorbilidades. La diferencia que es capaz de marcar en cuanto a este aspecto la guanfacina reside en la aparente eficacia de reducir síntomas oposicionales de forma simultánea al tratamiento del TDAH, comorbilidad que presenta una alta incidencia, por lo que reduciría en este subtipo de pacientes la ingesta medicamentosa total.<sup>22</sup>

A continuación se revisarán artículos que comparan los fármacos previamente explicados de forma individual o comparados con placebo. Los resultados de esta parte de la revisión se reflejarán en la Tabla 3.

### **Atomoxetina V.S Metilfenidato.**

Los fármacos psicoestimulantes tales como el metilfenidato son la terapia de primera elección para el tratamiento del TDAH, dado que presentan una buena respuesta. El metilfenidato bloquea la recaptación de la dopamina en la neurona presináptica, y es capaz de reducir la densidad de los transportadores de dopamina en adultos. Además, las formulaciones de metilfenidato de liberación controlada osmótica permiten un efecto a largo plazo que ayuda a mejorar el manejo del TDAH. Ambas presentaciones de metilfenidato (de liberación inmediata y retardada) son efectivas para el tratamiento de los síntomas del TDAH.<sup>23</sup> A pesar de ello, existe medicación no estimulante, como la atomoxetina, que suponen la terapia alternativa a los fármacos psicoestimulantes necesaria en determinados contextos, tales como pacientes que no responden adecuadamente a la medicación psicoestimulante, que no son capaces de tolerarla, o que poseen enfermedades que llevan implícita la contraindicación de este tipo de fármacos como el síndrome de Tourette<sup>24</sup> y que pese a que existen datos sobre la eficacia y la seguridad del metilfenidato, su uso en edades preescolares sigue sin estar indicado.<sup>23</sup>

Con todo lo anterior, debería hacerse notar que, aunque la eficacia y la seguridad del metilfenidato ha sido demostrada, su uso en edades preescolares sigue sin estar indicado.<sup>23</sup>

La atomoxetina es un inhibidor altamente selectivo del transportador presináptico de norepinefrina, con una ínfima afinidad por otros receptores noradrenérgicos o transportadores de neurotransmisores. La atomoxetina tiene un papel de inhibidor de la

recaptación de dopamina, y una de sus grandes ventajas es que no posee prácticamente riesgo de abuso.<sup>23</sup>

Aunque la eficacia del metilfenidato y de la atomoxetina ha sido claramente establecida frente a placebo, existen una gran controversia en cuanto a los resultados, si se comparan ambos fármacos entre sí.<sup>23</sup>

Q. Liu et al.<sup>23</sup> realiza un meta-análisis sobre 11 estudios para la comparación de la eficacia y la seguridad del metilfenidato y la atomoxetina como tratamiento del TDAH en población pediátrica.

Los resultados obtenidos de dicho meta-análisis mostraron una mejor respuesta del metilfenidato que de la atomoxetina en relación al tratamiento del TDAH. La presentación de liberación prolongada del metilfenidato resultó más eficaz que la de liberación inmediata y que la atomoxetina. Para la interpretación de los resultados utilizaron la escala ADHD-RS-IV (ADHD Rating Scale Version IV), objetivando que, en la puntuación total, y sobre el ítem de “hiperactividad/impulsividad” no existen diferencias significativas entre la atomoxetina y el metilfenidato, mientras que éste último fue muy superior a la atomoxetina en cuanto al aspecto de “inatención”.<sup>23</sup>

Entre los efectos adversos derivados del tratamiento se encontraban dolor abdominal, anorexia, somnolencia, cefalea, insomnio, náuseas y vómitos. Sin embargo, en los pacientes con metilfenidato, la somnolencia, las náuseas y los vómitos fueron significativamente menores en comparación con los pacientes tratados con atomoxetina, mientras que la anterior tenía una incidencia mucho menor de insomnio que el metilfenidato.<sup>23</sup>

El artículo concluye alegando que el metilfenidato es más eficaz que la atomoxetina para el tratamiento del TDAH en población pediátrica, con una mayor respuesta en general y menor índice de inatención, así como un menor riesgo de efectos adversos a excepción del insomnio.<sup>23</sup>

En su ensayo clínico, Yildiz et al.<sup>24</sup> compararon la eficacia, la seguridad y los efectos sobre las funciones ejecutivas de la atomoxetina y del metifenidato de liberación prolongada en población pediátrica (8-14 años con TDAH) durante 14 semanas. El proyecto duró catorce semanas, y fueron excluidos todos los niños con comorbilidad a excepción de aquellos con trastorno desafiante y trastornos de aprendizaje.

De los 30 sujetos incluidos en el estudio, 26 lo completaron, abandonado 3 pacientes del grupo de la atomoxetina y 1 paciente del grupo del metifenidato de liberación prolongada. Las náuseas y los vómitos fueron las razones del abandono en el grupo de la atomoxetina, y el dolor torácico y las palpitaciones, las razones de abandono en el grupo del metifenidato de liberación prolongada. Las dosis en el grupo de la atomoxetina tenían como cifra máxima 60mg/día y en el grupo del metifenidato de liberación prolongada, 54mg/día.<sup>24</sup>

La evaluación de la eficacia se llevó a cabo mediante las escalas: Clinical Global Impression Scales Severity and Improvement (CGI-S, CGI-I), Turgay DSM-IV-Based Child and Adolescent Behavior Disorders Screening and Rating Scale (T-DSM-IV-S), Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop Test y Visual Memory Span (VMS).<sup>24</sup>

La evaluación de la seguridad se llevó a cabo mediante la recogida de datos facilitados por los pacientes y los padres, a los que previamente se había facilitado una lista sobre

los posibles síntomas, así como mediante la realización de electrocardiogramas, electroencefalogramas y análisis de sangre.<sup>24</sup>

En el estudio que nos ocupa, no hay diferencias estadísticas significativas en las tasas de respuesta entre ambos grupos (metilfenidato de liberación prolongada y atomoxetina). Sin embargo, según la puntuación final de la escala CGI-I, las tasas de respuesta fueron 83,3% en el grupo del metilfenidato de liberación prolongada y 63,3% en el grupo de la atomoxetina, indicando una mejor respuesta al metilfenidato de liberación prolongada. De manera similar, las tasas de respuesta en el apartado para padres de la escala T-DSM-IV fueron de 63,4% en el metilfenidato de liberación prolongada, y de 36,4% en el grupo de la atomoxetina. En el apartado de profesores de la escala T-DSM-IV, únicamente el subíndice de inatención era significativamente mayor en el grupo de la atomoxetina. Valorando todos estos datos, y aunque ambos fármacos han demostrado ser eficaces en la reducción de síntomas del TDAH, la mejoría más notable se produce tras la terapia con metilfenidato de liberación prolongada en comparación con atomoxetina.<sup>24</sup>

Para la evaluación de las funciones ejecutivas, se usaron los test Stroop y WCST. Ambos fármacos mejoraron los test Stroop 1 y 2, pero el metilfenidato de liberación prolongada fue más eficaz que la atomoxetina particularmente en el test Stroop 5, durante la evaluación de las interferencias. Cuando el test WCST se realizó, se objetivó un gran descenso en el porcentaje de errores reiterativos en el grupo del metilfenidato de liberación prolongada.<sup>24</sup>

Aunque las tasas de efectos adversos son elevadas para ambos fármacos, la mayor parte de los pacientes continuó tomando la medicación, por lo que se considera que tanto la atomoxetina como el metilfenidato de liberación prolongada fueron bien tolerados, aunque cuatro pacientes abandonasen el estudio (como se ha reflejado anteriormente). De entre los pacientes que completaron el ensayo, los efectos adversos más comunes en el grupo de la atomoxetina fueron la anorexia, las náuseas, el dolor abdominal, la pérdida de peso y la somnolencia. En el grupo del metilfenidato de liberación prolongada, los efectos adversos más comunes fueron la anorexia, el nerviosismo, la pérdida de peso y el insomnio.<sup>24</sup>

La conclusión de este estudio muestra que tanto la atomoxetina como el metilfenidato de liberación prolongada son fármacos seguros y eficaces en el tratamiento del TDAH en población pediátrica, y ambos produjeron una mejora en las funciones ejecutivas, aunque ésta fue mayor con metilfenidato de liberación prolongada.<sup>24</sup>

P. Greven et al.<sup>25</sup> diseña un estudio con el objetivo de comparar el modelo de tratamiento farmacológico, el uso de recursos sanitarios y los costes asociados de la población pediátrica diagnosticada de TDAH y en tratamiento con atomoxetina o metilfenidato de liberación prolongada de Alemania.

Este estudio facilita información muy importante de cara al día a día de los pacientes con TDAH, sobre todo en Alemania (dado que es de allí de donde se tomaron los datos. Los pacientes que se inician en la terapia farmacológica del TDAH con atomoxetina tienen una mayor persistencia, y sin embargo un mayor cambio que aquellos que comienzan con metilfenidato. Los receptores de atomoxetina requirieron un mayor número de prescripciones y de visitas al psiquiatra, e indujeron a un coste sanitario total mayor, comparado con aquellos que tomaban metilfenidato.<sup>25</sup>

Este estudio facilita información relevante de cara a la evaluación de la efectividad y eficiencia del tratamiento de los pacientes con TDAH, Los pacientes que se inician en la



terapia farmacológica del TDAH con atomoxetina tienen una mayor persistencia, y sin embargo un mayor cambio que aquellos que comienzan con metilfenidato. El número de prescripciones y de visitas al psiquiatra de los pacientes tratados con atomoxetina fue mayor que en los pacientes tratados con metilfenidato, lo que se tradujo en unos costes sanitarios globales más elevados que en los pacientes en tratamiento con metilfenidato.<sup>25</sup>

### **Lisdexamfetamina V.S Metilfenidato y Atomoxetina.**

En el Reino Unido los fármacos aprobados para tratamiento del TDAH en población pediátrica son metilfenidato, atomoxetina y dexamfetamina. El fármaco de primera opción es el metilfenidato, seguido de la atomoxetina, a no ser que el paciente presente tics, síndrome de Tourette, trastorno de ansiedad o riesgo de abuso de sustancias, en cuyo caso la atomoxetina pasa a ser la primera opción de tratamiento.<sup>26</sup>

La lisdexamfetamina ha sido recientemente aprobada para el tratamiento del TDAH en niños mayores de 6 años, cuya respuesta a un tratamiento previo con metilfenidato no haya sido adecuada.<sup>26</sup>

Sin embargo, en Europa se ha aprobado recientemente el uso de la lisdexamfetamina para el tratamiento del TDAH en población pediátrica. La lisdexamfetamina está indicada en niños mayores de 6 años, cuya respuesta a un tratamiento previo con metilfenidato no haya sido adecuada. Debido a su reciente incursión en el mercado, parece adecuado evaluar la eficacia de la lisdexamfetamina en relación a otros tratamientos pediátricos para el TDAH. Roskel et al.<sup>26</sup> realiza una comparación de la eficacia y seguridad entre el metilfenidato, la atomoxetina y la lisdexamfetamina mediante una revisión sistemática, basada en las recomendaciones específicas de tratamiento en el Reino Unido.

Los resultados en cuanto a eficacia han sido valorados mediante las escalas ADHD-RS-IV (ADHD Rating Scale Version IV) y CGI-I (Clinical Global Impression Scales Improvement). La revisión ha recogido que la lisdexamfetamina, en comparación con el metilfenidato de liberación inmediata y prolongada y la atomoxetina, consiguió mejores respuestas en el control de síntomas del TDAH.<sup>26</sup>

Según la evaluación de la escala ADHD-RS-IV, la respuesta fue un 41% mejor con lisdexamfetamina que la respuesta con atomoxetina, un 22% mejor que el metilfenidato de liberación prolongada, y un 32% mejor que con metilfenidato de liberación inmediata. La evaluación con la escala CGI-I, mostró resultados similares, siendo la lisdexamfetamina un 55% mejor que la atomoxetina, un 23% mejor que el metilfenidato de liberación prolongada, y un 61% mejor que el metilfenidato de liberación inmediata. Por lo tanto, los resultados de la revisión demuestran una eficacia superior por parte de la lisdexamfetamina frente a la atomoxetina y el metilfenidato mediante dos escalas diferentes.<sup>26</sup>

En referencia a la seguridad, el análisis de los artículos muestra cómo hubo un mayor número de abandonos por efectos adversos en los grupos de lisdexamfetamina que en los de atomoxetina o metilfenidato, pero los autores de la revisión aconsejan interpretar dicho dato con precaución, debido a una pobre estructuración en el método comparativo de la revisión en este punto, y al bajo número de abandonos, lo cual impide generalizar.<sup>26</sup>



Los autores concluyen tras la revisión sistemática de la evidencia actualmente disponible, que la lisdexamfetamina es una opción terapéutica eficaz en el tratamiento del TDAH en población infantil.<sup>26</sup>

	<b>Metilfenidato.</b>	<b>Lisdexamfetamina.</b>	<b>Atomoxetina.</b>	<b>Guanfacina.</b>
<b>SEGURIDAD: EFECTOS ADVERSOS. (Leves/moderados y puntuales).</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pérdida de apetito y ponderal (anorexia).</li> <li>-Cefaleas.</li> <li>-Insomnio, problemas de conciliación del sueño.</li> <li>-Dolor abdominal superior.</li> <li>-Inquietud, nerviosismo.</li> <li>-Aparición de tics.</li> <li>-Agitación, irritabilidad, labilidad emocional, disforia.</li> <li>-Síndrome de abstinencia (si retirado de forma abrupta).</li> <li>-Palpitaciones, dolor pectoral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pérdida de apetito y ponderal (anorexia).</li> <li>-Cefaleas.</li> <li>-Insomnio.</li> <li>-Dolor abdominal superior.</li> <li>-Discinesias.</li> <li>-Irritabilidad, labilidad emocional.</li> <li>-Hiperfocalización (aislamiento).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pérdida de apetito y ponderal (anorexia), sequedad bucal.</li> <li>-Discinesia y dispepsia.</li> <li>-Despertar precoz, somnolencia.</li> <li>-Irritabilidad y labilidad emocional.</li> <li>-Náuseas, vómitos.</li> <li>-Mareos, cansancio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pérdida de apetito y ponderal (a corto plazo), ganancia ponderal (a largo plazo), sequedad bucal.</li> <li>- Cefaleas.</li> <li>-Somnolencia, aletargamiento.</li> <li>-Dolor abdominal superior.</li> <li>-Estreñimiento.</li> <li>-Náuseas, vómitos.</li> <li>-Mareos, cansancio.</li> <li>-Irritabilidad.</li> </ul>
<b>SEGURIDAD: EFECTOS ADVERSOS. (Graves).</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Incremento de frecuencia cardíaca y presión arterial.</li> <li>-Riesgo de abuso (riesgo mayor en las formulaciones de liberación inmediata frente a formulaciones de liberación prolongada).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Incremento de la frecuencia cardíaca y presión arterial.</li> <li>-Riesgo de abuso (menor que en el metilfenidato y menor en formulaciones de liberación prolongada).</li> <li>-Síncope.</li> <li>-Paro sinusal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hepatotoxicidad.</li> <li>-Comportamientos suicidas (ideación suicida e intentos de suicidio).</li> <li>-Riesgo de muerte súbita (en pacientes con anomalías cardíacas).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión sanguínea.</li> <li>-Síncope.</li> <li>-Episodio convulsivo.</li> </ul>
<b>EFICACIA. (Hiperactividad/ Inatención).</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Eficaz en población pre-escolar (3-5 años).</li> <li>-Eficaz en población escolar (6-12 años).</li> <li>-Eficaz en población adolescente (12-18 años).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Eficaz en población escolar (6-12 años).</li> <li>-Eficaz en población adolescente (12-18 años).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Eficaz en población escolar (6-12 años).</li> <li>-Eficaz en población adolescente (12-18 años).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Eficaz en población escolar (6-12 años).</li> <li>-Eficaz en población adolescente (12-18 años).</li> </ul>

<b>EFICACIA (Comorbilidades).</b>	-Eficaz a bajas dosis en pacientes pediátricos con epilepsia.	-No se han revisado indicaciones concretas sobre lisdexamfetamina y comorbilidades.	-Eficaz en inicio de abuso de sustancias (relacionado sobre todo con fármacos psicoestimulantes previos).	-Trastorno oposicional desafiante.
<b>EFICACIA COMPARADA.</b>	<p>-Metilfenidato de liberación prolongada <i>más eficaz que</i> metilfenidato de liberación rápida.</p> <p>-Metilfenidato de liberación prolongada y rápida <i>más eficaz que</i> atomoxetina en el síntoma de inatención (sin diferencias remarcables sobre el síntoma de hiperactividad).</p> <p>-Guanfacina junto a fármaco psicoestimulante <i>más eficaz que</i> fármaco psicoestimulante solo.</p> <p>-Lisdexamfetamina <i>más eficaz que</i> metilfenidato de liberación prolongada y de liberación inmediata.</p> <p>-Lisdexamfetamina <i>mucho más eficaz que</i> atomoxetina.</p>			
<b>EFEECTO A LARGO PLAZO.</b>	-No se han revisado estudios que investiguen la efectividad a largo plazo.	-Efectivo en una mejora del 60% en los síntomas del TDAH. Se entiende como estudio a largo plazo 11 meses.	-No se han revisado estudios que investiguen la efectividad a largo plazo.	-Efectivo en la mejora de los síntomas del TDAH. Se entiende como estudio a largo plazo 24 meses.

**Tabla 3.** Comparación de fármacos para el tratamiento del TDAH. Elaboración propia.

## DISCUSIÓN.

El TDAH es una de las patologías psiquiátricas más prevalentes en la población infantil, y su importancia radica en la gran influencia que tiene sobre su desarrollo, lo cual afectará de manera considerable a aspectos del futuro de los niños, tales como las relaciones sociales o las capacidades individuales, así como el efecto que produce sobre su entorno cercano (sobrecarga familiar, dificultades escolares...)<sup>3</sup>. Esta revisión narrativa contiene 14 artículos a través de los cuales se evalúan la eficacia y seguridad de los fármacos principales en el tratamiento del TDAH: metilfenidato, lisdexamfetamina, atomoxetina y guanfacina.

El metilfenidato es la primera opción en la terapia farmacológica para el tratamiento del TDAH en población infantil. Es un fármaco psicoestimulante, con una dosis máxima recomendada de 70mg/día en población pediátrica, que se puede encontrar en formulaciones de liberación inmediata (la cual implica que se han de consumir varias dosis diarias) o en formulaciones de liberación prolongada (cuyo efecto se extiende 8-12 horas posteriores a la ingesta).<sup>3</sup> La efectividad del fármaco ha sido evaluada<sup>14, 23, 24</sup> en diversos estudios y revisiones sistemáticas mediante diferentes herramientas de evaluación, principalmente, la escala ADHD Rating Scale IV (ADHD-RS-IV)<sup>23, 24</sup> y la escala Clinical Global Impression (CGI).<sup>24</sup>

El metilfenidato es una medicación indicada para niños mayores a 6 años, pero estudios recientes han sido llevados a cabo en población pre-escolar (3-5 años)<sup>15</sup>, avalando su efectividad y seguridad también en ese rango etario. Asimismo, es una medicación eficaz y segura a bajas dosis (es decir, a dosis inferiores a 70mg/día) para población en la que se encuentre presente el TDAH y la epilepsia (evaluado mediante la escala Hague Seizure Severity Scale, HASS), una comorbilidad relativamente común.<sup>16,17</sup> Conlleva efectos adversos conocidos y registrados, la mayor parte de ellos leves o moderados y de carácter transitorio, como pérdida ponderal, insomnio, inquietud, irritabilidad, etc. Sin embargo, también podemos encontrarnos con efectos adversos graves como el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, y, el riesgo de abuso para uso recreativo, sobre todo en la adolescencia.<sup>3</sup>

Para los casos en los que se encuentre contraindicado el metilfenidato (o la medicación psicoestimulante en general), o no produzca la respuesta esperada, la siguiente opción terapéutica es la atomoxetina.<sup>5</sup> La atomoxetina es un fármaco no estimulante indicado a partir de los 6 años. Su efectividad es menor que la del metilfenidato<sup>23, 24</sup>, pero en determinadas situaciones como, por ejemplo, la existencia de alto riesgo de abuso de sustancias, o comorbilidades como el síndrome de Tourette, es una alternativa terapéutica válida, eficaz y segura en población pediátrica<sup>5</sup> (evaluado mediante escalas entre las que también se encuentran como principales la escala ADHD-RS-IV y la escala CGI).<sup>23, 24</sup>

La atomoxetina presenta de igual manera su propia batería de efectos adversos, entre los que se encuentran, de forma leve o moderada y de manera puntual: pérdida ponderal, discinesia, somnolencia, labilidad emocional, náuseas, mareos, cansancio, etc. Sin embargo, conlleva a su vez una serie de efectos adversos graves y de poca prevalencia, pero que se han de vigilar estrechamente: hepatotoxicidad y comportamientos suicidas (esto es, ideación suicida e intento de acometer suicidio).<sup>5</sup>

Debido a que la atomoxetina presenta una eficacia inferior, y a que el metilfenidato no es útil en el 100% de la población, nuevas opciones terapéuticas están siendo desarrolladas. En la familia de los fármacos psicoestimulantes nos encontramos con la lisdexamfetamina,<sup>19</sup> un nuevo pro-fármaco que presenta algunas ventajas frente al metilfenidato, entre ellas, su índice superior de efectividad y su aparentemente inferior riesgo de abuso (aún en vías de evaluación).<sup>26</sup> Ha sido evaluada frente a placebo<sup>18, 19, 20</sup> mediante las escalas AHD-RT-IV<sup>18, 19, 20</sup> y CGI-I<sup>18, 20</sup> entre otras, demostrando ser efectivo en poblaciones de 6-12<sup>18, 19</sup> años y de 13-17 años.<sup>20</sup>

La lisdexamfetamina presenta determinados efectos adversos leves o moderados y de forma puntual, como pérdida ponderal, cefaleas, insomnio, dolor abdominal superior, irritabilidad, hiperfocalización. En cuanto a efectos adversos graves podemos observar el incremento de la frecuencia cardíaca y presión arterial, riesgo de abuso (menor que en el metilfenidato y menor en formulaciones de liberación prolongada)<sup>20</sup>, y se han registrado de forma muy puntual en ensayos clínicos síncope y paro sinusal.<sup>18</sup>

Por último, nuevos fármacos están adaptándose al tratamiento del TDAH fuera de la familia de los psicoestimulantes, como la guanfacina. La guanfacina es un agonista de los receptores adrenérgicos alfa<sub>2</sub>, que ha sido probado en pacientes con TDAH durante décadas. Ensayos clínicos recientes que han evaluado la mezcla de monoterapia (psicoestimulante) con agonistas de los receptores adrenérgicos alfa<sub>2</sub>, demostrando que ambas medicaciones son bien toleradas y que mejoran significativamente los síntomas del TDAH, tanto los de inatención como los de hiperactividad/impulsividad.<sup>21</sup>

En estudios a corto plazo se ha evaluado su eficacia frente a placebo mediante la escala ADHD-RS-IV y la escala CGI<sup>22</sup> y estudios a largo plazo han evaluado su eficacia con monoterapia de guanfacina frente a terapia combinada, mediante la escala ADHD-RS-IV.<sup>23</sup> En el primer caso, la guanfacina mejoró los síntomas del TDAH frente a placebo,<sup>22</sup> y en el segundo caso, la terapia combinada fue más efectiva que la monoterapia.<sup>23</sup> La guanfacina presenta una peculiaridad, y es su gran índice de efectividad respecto al TDAH combinado con el Trastorno oposicionista desafiante, una comorbilidad relativamente común, por lo que, aplicando esta terapia en casos similares, la carga farmacológica diaria disminuiría considerablemente.<sup>22</sup>

Los efectos adversos registrados en relación a la guanfacina son, de carácter leve o moderado y puntual: pérdida ponderal (a corto plazo), ganancia ponderal (a largo plazo), cefaleas, somnolencia, aletargamiento, náuseas, vómitos, mareos y cansancio. Como efectos adversos graves están registrados la disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión sanguínea.<sup>22, 23</sup> De forma puntual se registraron efectos adversos graves de síncope y episodio convulsivo.<sup>22</sup>

A través de la revisión de los artículos que comparan la efectividad y la seguridad de los fármacos entre sí (y no frente a placebo), los resultados obtenidos sugieren que la medicación más eficaz es la lisdexamfetamina, seguida del metilfenidato de liberación prolongada, a continuación el metilfenidato de liberación inmediata, y por último, la atomoxetina<sup>23, 24, 25, 26</sup> (no se poseen resultados comparativos de la guanfacina). Sin embargo, no todos los ensayos están realizados mediante las mismas herramientas de evaluación, por lo que las comparaciones no son completamente extrapolables; la mayor parte de los artículos revisados han usado (como mínimo) la escala ADHD Rating Scale

IV (ADHD-RS-IV) y la escala Clinical Global Impression (CGI), sin embargo, mientras que la comparación entre lisdexamfetamina y metilfenidato y atomoxetina<sup>26</sup> no va más allá, uno de los artículos que compara la eficacia y la seguridad del metilfenidato y la atomoxetina<sup>24</sup> utiliza 5 escalas diferentes para la evaluación de los resultados, entre las que se encuentran evaluaciones dirigidas a padres (T-DSM-IV), o evaluaciones de la función ejecutiva (Wisconsin Card Sorting Test (WCST) y Stroop Test).<sup>24</sup>

Por todo ello, en relación a la comparación de la efectividad de fármacos, los resultados son válidos, ya que todos los artículos comparten una base evaluativa de al menos dos escalas iguales, pero no resultan del todo concluyentes, dado que el resto de las herramientas para el análisis de los datos no son las mismas.

También resulta pertinente resaltar que a lo largo de toda la realización de este documento no se han encontrado estudios a largo plazo sobre ninguno de los fármacos analizados en referencia al tratamiento del TDAH, es decir: se está suministrando medicación a una población muy vulnerable fisiológicamente a las sustancias químicas (como es la población pediátrica) sin conocimiento establecido sobre cuáles serán los efectos de dichas sustancias sobre dicha población de aquí a 15 ó 30 años. Por lo tanto, es oportuna la recomendación de demandar estudios a largo plazo en población pediátrica sobre la terapia farmacológica del TDAH.

Finalmente, y como enfoque en la dirección que nos ocupa (la profesión enfermera), esta revisión resulta extremadamente útil, ya que recopila una amplia evidencia sobre las características, contraindicaciones y efectos adversos de la medicación destinada al tratamiento del TDAH en población pediátrica.

Tras el diagnóstico, los cuidadores han de decir con qué tipo de terapia tratan a sus hijos, y la mala prensa de los fármacos utilizados en esta patología sumado al desconocimiento de los mismos puede crear grandes confusiones e incluso acarrear consecuencias para los niños. Es por ello que enfermería (en especial enfermería de salud mental infanto-juvenil) ha de conocer al detalle las características de cada opción terapéutica, con el fin de ser capaz de responder a las dudas planteadas tanto por los cuidadores como por los propios pacientes (sobre todo en edades adolescentes), así como para poder asesorar sobre la mejor opción para las características concretas del paciente y su entorno (contraindicaciones médicas, rutinas...).

Por otro lado, resulta de vital importancia dotar a los padres de las herramientas necesarias para la detección precoz de los efectos adversos, tanto de los leves/moderados como de los graves. Así, es necesario para enfermería conocer todos los efectos adversos derivados de cada tipo de fármaco, y de los signos que pueden orientar a personas externas al ámbito sanitario para el reconocimiento de los mismos, así como para que capacitarles en la realización de las acciones pertinentes si llegaran a detectarse tales signos.

## **CONCLUSIONES.**

Como conclusión a esta revisión narrativa, según la literatura revisada, la terapia farmacológica eficaz y segura en referencia al tratamiento del TDAH en población pediátrica incluye medicación psicoestimulante (metilfenidato y lisdexamfetamina) y medicación no psicoestimulante (atomoxetina y guanfacina), con el metilfenidato de liberación prolongada como primera opción, debido a su mayor eficacia probada y a un menor riesgo de efectos adversos (a la espera del aumento de estudios sobre la lisdexamfetamina, que es aún un fármaco relativamente nuevo).

Sin embargo, existe una gran desinformación sobre sus efectos a largo plazo, más aun teniendo en cuenta que toda la medicación previamente revisada se encuentra enfocada hacia una muestra extremadamente vulnerable como es la infantil, en cuya anatomía puede resultar mucho más grave e irreparable un futuro daño del cual actualmente se desconoce si quiera su existencia.

Por todo lo anterior, resulta vital más investigación sobre los efectos a largo plazo de la medicación aprobada para el tratamiento del TDAH en población pediátrica.

**BIBLIOGRAFÍA.**

- <sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2001. Salud mental: nuevos conocimientos, nuevas esperanzas [Internet]. Francia: OMS; 2001 [consulta 11 febrero 2017]. Disponible en: [http://www.who.int/whr/2001/en/whr01\\_es.pdf](http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_es.pdf)
- <sup>2</sup> American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-V. Médica Panamericana; 2014.
- <sup>3</sup> Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Guía de práctica clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes. Cataluña: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2010.
- <sup>4</sup> Briars L, Todd T. A Review of Pharmacological Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2016; 21 (3):192-206.
- <sup>5</sup> Prasad S, Arellano J, Steer C, Libretto S.E. Assessing the value of atomoxetine in treating children and adolescents with ADHD in the UK. *Blackwell Publishing Ltd Int J Clin Pract.* 2009; 63(7): 1031–1040.
- <sup>6</sup> Jackson D, Peters K. Use of drug therapy in children with attention déficit hyperactivity disorder (ADHD): maternal views and experiences. *Journal of Clinical Nursing.* 2008; 17: 2725-2732.
- <sup>7</sup> Fernández-Jaén A, Martín D, Fernández-Perrone A, Calleja-Pérez B, Albert J, López-Martín S, López-Arribas S. Disfunción en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: evaluación y respuesta al tratamiento. *Rev Neurol.* 2016; 62 (Supl 1):S79-S84.
- <sup>8</sup> LeFever G, Dawson K, Morrow A. The Extent of Drug Therapy for Attention Deficit-Hyperactivity Disorder Among Children in Public Schools. *Am J Public Health.* 1999; 89 (9):1359-1364.
- <sup>9</sup> Montañés-Rada F, Gangoso-Fermoso A.B, Martínez-Granero M.A. Fármacos para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol.* 2009; 48 (9):469-481.
- <sup>10</sup> Coletti D.J, Pappadopulos E, Katsiotas N.J, Berest A, Jensen P.S, Kafantaris V. Parent Perspectives on the Decision to Initiate Medication Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology.* 2012; 22 (3):226-237.
- <sup>11</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2017. [Internet]. Norwegian Institute of Public Health. [consulta 1 de Mayo de 2017]. Disponible en: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
- <sup>12</sup> Saucedo J.M, Maldonado J.M. Medicamentos estimulantes en el tratamiento del TDAH. *Plast & Rest Neurol.* 2005; 4 (1-2):75-80.
- <sup>13</sup> Clemow D.B, Bushe C, Mancin M, Ossipov M.H, Upadhyaya H. A review of the efficacy of amoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disoreder in



children and adult patients with common comorbidities. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017; 13: 357-371.

<sup>14</sup> Hodkings P, Shaw M, McCarthy S, Sallee F.R. The Pharmacology and Clinical Outcomes of Amphetamines to Treat ADHD. Does composition matter? *CNS Drugs* 2012; 26(3): 245-268.

<sup>15</sup> Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, Mccracken J, Riddle M, Swanson J, et al. Efficacy and Safety of Immediate-Release Methylphenidate Treatment for Preschoolers With ADHD. *J. AM. ACAD. CHILD ADOLESC. PSYCHIATRY*. 2006; 45 (11):1284-1293.

<sup>16</sup> Yoo H.K, Park S, Wang H-R, Lee J.S, Kim K, Paik K-W, Yum M.S, Ko T-S. Effect of methylphenidate on the quality of life in children with epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: an open-label study using an osmotic-controlled release oral delivery system. *Epileptic Disord* 2009; 11(4): 301-308.

<sup>17</sup> Santos K, Palmmini A, Radziuk A, Rotert R, Bastos F, Booij L, Fernandes B.S. The impact of methylphenidate on seizure frequency and severity in children with attention-deficit-hyperactivity disorder and difficult-to-treat epilepsies. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2013; 55: 654-660.

<sup>18</sup> Wigal S.B, Raja P, Shukla A. An update on lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2013; 14(1): 137-145.

<sup>19</sup> Steer C, Froelich J, Soutullo C.A, Johnson M, Shaw M. Lisdexamfetamine Dimesylate: A New Therapeutic Option for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs* 2012; 26(8): 691-705.

<sup>20</sup> Jain R, Babcock T, Burtea T, Dirks B, Adeyi B, Scheckner B, Lasser R, Renna J, Duncan D. Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Recent Methylphenidate Use. *Adv Ther*. 2013; 30: 472-486.

<sup>21</sup> Sallee F.R. The Role of Alpha2-Adrenergic Agonists in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Postgraduate Medicine*. 2010; 122(5): 78-87

<sup>22</sup> Sallee F.R, Eaton K. Guanfacine extended-release for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2010; .11(15): 2549-2556.

<sup>23</sup> Liu Q, Zhang H, Fang Q, Qin L. Comparative efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Meta-analysis based on head-to-head trials. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2017; 1-13.

<sup>24</sup> Yildiz O, Sismanlar S.G, Memik N.C, Karakaya I, Agaoglu B. Atomoxetine and Methylphenidate Treatment in Children with ADHD: The Efficacy, Tolerability and Effects on Executive Functions. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2011; 42: 257-269.

<sup>25</sup> Greven P, Sikirica V, Chen Y.J, Curtice T.G, Makin C. Comparative treatment patterns, healthcare resource utilization and costs of atomoxetine and long-acting methylphenidate among children and adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder in Germany. *European Journal of Health Economics*. 2016.

<sup>26</sup>Roskell N.S, Setyawan J, Zimovetz E.A, Hodgkins P. Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine. 2014; 30(8): 1673-1685.

**ANEXO.**

<b>TÍTULO, AUTOR, AÑO.</b>	<b>TIPO DE ARTÍCULO.</b>	<b>RESUMEN.</b>
<p>“The Pharmacology and Clinical Outcomes of Amphetamines to Treat ADHD. Does composition matter?” Hodkings P, Shaw M, McCarthy S, Sallee F.R. 2012.</p>	Revisión sistemática.	La revisión describe la farmacología y la eficacia clínica de varios compuestos anfetamínicos, explorando las diferencias entre ellos y sus riesgos y beneficios asociados.
<p>“Efficacy and Safety of Immediate-Release Methylphenidate Treatment for Preschoolers With ADHD”. Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, Mccracken J, Riddle M, Swanson J, et all. 2006.</p>	Revisión sistemática.	La revisión investiga la eficacia y seguridad del metilfenidato de liberación inmediata en población pediátrica pre-escolar (<6 años). Como conclusión, afirman que el metilfenidato de liberación inmediata es eficaz frente a placebo en dicha muestra.
<p>“Effect of methylphenidate on the quality of life in children with epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: an open-label study using an osmotic-controlled release oral delivery system”. Yoo H.K, Park S, Wang H-R, Lee J.S, Kim K, Paik K-W, Yum M.S, Ko T-S. 2009.</p>	Ensayo clínico.	Este ensayo clínico investiga si el metilfenidato podría ser tolerado y efectivo a la hora de mejorar la calidad de vida y los síntomas del TDAH en población pediátrica con TDAH y epilepsia. Para ello utilizan las escalas Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire (QOLCE), ADHD Rating Scale (ARS) y clinical global impression (CGI). Los resultados obtenidos sugieren que el metilfenidato es bien tolerado y efectivo en la reducción de síntomas del TDAH, así como en la mejora de la calidad de vida en esta muestra, por lo que podría ser considerado una opción terapéutica en situaciones similares.
<p>“The impact of methylphenidate on seizure frequency and severity in children with attention-deficit-hyperactivity disorder and difficult-to-treat epilepsies”. Santos K, Palmini A, Radziuk A, Rotert R, Bastos F, Boonij L, Fernandes B.S. 2013.</p>	Ensayo clínico.	Este ensayo clínico investiga el impacto del metilfenidato en la frecuencia y severidad de crisis epilépticas en población pediátrica con TDAH y epilepsia de difícil manejo. Para ello, utilizaron las escalas Swanson, Nolan, and Pelham Questionnaire, Child Behavior Checklist, Hague Seizure Severity Scale y Side Effects Rating Scale. Los resultados obtenidos sugieren que el metilfenidato a dosis bajas es efectivo en la reducción de los síntomas del TDAH, y seguro de cara a la frecuencia y severidad de las crisis.

TÍTULO, AUTOR, AÑO.	TIPO DE ARTÍCULO.	RESUMEN.
<p>“An update on lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder”. Wigal S.B, Raja P, Shukla A. 2013.</p>	<p>Revisión sistemática.</p>	<p>Esta revisión investiga la seguridad y la eficacia de la lisdexamfetamina en población pediátrica con TDAH (todos los artículos revisados estudian la lisdexamfetamina frente a placebo). Los resultados obtenidos sugieren que la lisdexamfetamina es un fármaco tolerable y eficaz en la reducción de síntomas del TDAH.</p>
<p>"Lisdexamfetamine Dimesylate: A New Therapeutic Option for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder". Steer C, Froelich J, Soutullo C.A, Johnson M, Shaw M. 2012.</p>	<p>Revisión sistemática.</p>	<p>Esta revisión investiga la seguridad y la eficacia de la lisdexamfetamina en población pediátrica como tratamiento del TDAH. Los resultados obtenidos sugieren que la lisdexamfetamina es un fármaco eficaz y seguro como terapia farmacológica del TDAH.</p>
<p>“Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Recent Methylphenidate Use”. Jain R, Babcock T, Burtea T, Dirks B, Adeyi B, Scheckner B, Lasser R, Renna J, Duncan D. 2013.</p>	<p>Revisión sistemática.</p>	<p>Esta revisión investiga la eficacia y la seguridad de la lisdexamfetamina en población pediátrica con TDAH, cuyo tratamiento previo con metilfenidato no hubiera dado los resultados esperados. Los resultados obtenidos sugieren que, tras un tratamiento no exitoso con metilfenidato, la lisdexamfetamina consigue una reducción de los síntomas del TDAH, por lo que podría ser una opción terapéutica para casos similares.</p>
<p>“Assessing the value of atomoxetine in treating children and adolescents with ADHD in the UK”. Prasad S, Arellano J, Steer C, Libretto S.E. 2009.</p>	<p>Revisión sistemática.</p>	<p>Esta revisión evalúa la relación coste-beneficio de cara al coste sanitario de los diferentes tratamientos para el TDAH en población pediátrica en el Reino Unido. Los resultados obtenidos sugieren que, pese a ser ligeramente más costosa la atomoxetina, resulta una opción terapéutica más adecuada que el resto de fármacos evaluados.</p>
<p>“The Role of Alpha2-Adrenergic Agonists in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder”. Sallee F.R. 2010.</p>	<p>Revisión sistemática.</p>	<p>Esta revisión investiga la eficacia y seguridad de la terapia conjunta de fármacos psicoestimulantes con agonistas de los receptores adrenérgicos alfa<sub>2</sub> en pacientes que no responden de manera adecuada a la monoterapia. Los resultados obtenidos sugieren que el tratamiento conjunto entre psicoestimulantes y agonistas de los receptores adrenérgicos alfa<sub>2</sub> son bien tolerados y presentan una significativa mejora de los síntomas del TDAH.</p>

TÍTULO, AUTOR, AÑO.	TIPO DE ARTÍCULO.	RESUMEN.
<p>“Guanfacine extended release for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD”.</p> <p>Sallee F.R, Eaton K. 2010.</p>	<p>Revisión sistemática.</p>	<p>Esta revisión investiga la eficacia y seguridad de la guanfacina de liberación prolongada como tratamiento del TDAH en población pediátrica.</p> <p>Los resultados obtenidos sugieren que la guanfacina de liberación prolongada es una terapia viable para el TDAH, y además significativamente más eficaz en aquellos pacientes con Trastorno Opositor Desafiante, el cual es una comorbilidad muy común en el TDAH.</p>
<p>"Comparative efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Meta-analysis based on head-to-head trials”.</p> <p>Liu Q, Zhang H, Fang Q, Qin L. 2017.</p>	<p>Meta-análisis.</p>	<p>Esta revisión compara la eficacia y la seguridad del metilfenidato y la atomoxetina como primeras opciones terapéuticas para el tratamiento del TDAH en población pediátrica.</p> <p>Los resultados obtenidos sugieren que el metilfenidato es más eficaz que la atomoxetina en la reducción de síntomas del TDAH, y que posee un menor riesgo de efectos adversos, a excepción del riesgo de abuso.</p>
<p>“Atomoxetine and Methylphenidate Treatment in Children with ADHD: The Efficacy, Tolerability and Effects on Executive Functions”.</p> <p>Yildiz O, Sismanlar S.G, Memik N.C, Karakaya I, Agaoglu B. 2011.</p>	<p>Ensayo clínico.</p>	<p>El objetivo de este ensayo es comparar la seguridad, la tolerabilidad y los efectos de la atomoxetina y el metilfenidato de liberación prolongada en las funciones ejecutivas de población pediátrica con TDAH. Para ello utilizaron las escalas T-DSM-IV-S, CGI-I y una batería de test neuropsicológicos.</p> <p>Los resultados obtenidos sugieren que, a pesar de que ambos fármacos son efectivos en el tratamiento del TDAH, el metilfenidato lo es más.</p>
<p>"Comparative treatment patterns, healthcare resource utilization and costs of atomoxetine and long-acting methylphenidate among children and adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder in Germany”.</p> <p>Greven P, Sikirica V, Chen Y.J, Curtice T.G, Makin C. 2016</p>	<p>Estudio de cohortes.</p>	<p>Esta revisión compara el modelo de tratamiento, la utilización de recursos sanitarios y los costes de la atomoxetina y el metilfenidato de liberación prolongada en población pediátrica con TDAH y en Alemania.</p> <p>Los resultados obtenidos sugieren que la atomoxetina requiere un mayor número de prescripciones y visitas al psiquiatra, elevando el coste sanitario en comparación con el metilfenidato de liberación prolongada.</p>

<b>TÍTULO, AUTOR, AÑO.</b>	<b>TIPO DE ARTÍCULO.</b>	<b>RESUMEN.</b>
<p>"Systematic evidence synthesis of treatments for ADHD in children and adolescents: indirect treatment comparisons of lisdexamfetamine with methylphenidate and atomoxetine". Roskell N.S, Setyawan J, Zimovetz E.A, Hodgkins P. 2014.</p>	<p>Revisión sistemática.</p>	<p>Esta revisión compara la efectividad y seguridad del metilfenidato y la atomoxetina con la lisdexamfetamina en población pediátrica con TDAH y en el Reino Unido. Los resultados obtenidos sugieren que hay significativamente más probabilidades de respuesta con la lisdexamfetamina que con el metilfenidato o la atomoxetina. Sin embargo, en cuanto a la comparación en seguridad, el artículo declara sus resultados inconcluyentes, debido al escaso número de eventos adversos.</p>