

18 REUNIÓN ANUAL

DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE
MADRID Y CASTILLA LA MANCHA



Madrid,
15 y 16 / Noviembre

NOVEDADES TERAPEUTICAS TDAH



 Hospital Clínico
San Carlos
SaúdMadrid
Comunidad de Madrid

Dra. Teresa de Santos
Prof. Asociado Pediatría UCM
Neuropediatra HCSC

2004

Eur Child Adolesc Psychiatry [Suppl 1]
13:1/7-1/30 (2004) DOI 10.1007/s00787-004-1002-x

ORIGINAL CONTRIBUTION

Eric Taylor
Manfred Döpfner
Joseph Sergeant
Philip Asherson
Tobias Banaschewski
Jan Buitelaar
David Coghill
Marina Danckaerts
Aribert Rothenberger
Edmund Sonuga-Barke
Hans-Christoph Steinhausen
Alessandro Zuddas

European clinical guidelines for hyperkinetic disorder – first upgrade

Recomendaciones para el reconocimiento,
conceptualización y manejo del TDAH

E. Taylor ✉
Dept. of Child & Adolescent Psychiatry
Institute of Psychiatry
Kings College London
de Crespigny Park
London, SE5 8AF, UK
E-Mail: e.taylor@iop.kcl.ac.uk

D. Coghill
Dept. of Psychiatry
University of Dundee
Dundee, Scotland

M. Danckaerts
Dept. Child & Adolescent Psychiatry
U. Z. Gasthuisberg

Discussions at the European Network for Hyperkinetic Disorders (EUNETHYDIS) and iterative critique of each clinical analysis. Guided by evidence-based information and based on evaluation

European guideline for the treatment of hyperkinetic disorders, 2004

- El trastorno por déficit de atención /hiperactividad es frecuente en la infancia
- El diagnóstico debe hacerse en acuerdo con los padres y debe estar basada en una historia clínica detallada
- El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un especialista de desarrollo y de conducta en la infancia
- El tratamiento farmacológico no siempre es necesario
- La decisión de utilizar cualquiera de los medicamentos debe basarse en una evaluación completa de la gravedad, impacto y será apropiado a la evolución del desarrollo de los síntomas del niño.
- Programa de tratamiento multidisciplinar : al tratamiento farmacológico habrá que añadir medidas psicológicas, educativas y las intervenciones sociales.

CIE-10: grupo de trastornos caracterizados por un comienzo precoz, la combinación de un comportamiento hiperactivo y pobremente modulado con una marcada falta de atención y de continuidad en las tareas y porque estos problemas se presentan en situaciones variadas y persisten a lo largo del tiempo

DSM-IV-TR: Criterios menos restrictivos. Síntomas de DA ó HA-I sin que necesariamente coexistan ambos



- Han surgido nuevos medicamentos autorizados para tratamiento de TDAH.
- Nuevas preparaciones de fármacos estimulantes con variaciones farmacocinéticas.
- Que pueden ayudar a mejorar el control y la adherencia al tratamiento.
- Nuevo fármacos no estimulantes.
- Valoración de costes.

European guideline for the treatment of hyperkinetic disorders, 2006

- Se crea un grupo de trabajo formado por médicos expertos e investigadores clínicos en TDAH
- **EUNETHYDIS: European Network for Hyperkinetic Disorders**
- Revisiones sistemáticas de guías NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) y SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)
- Revisión de publicaciones europeas y metaanálisis sobre el metilfenidato, dexanfetamina y atomoxetina
- Información de las Compañías Farmacéuticas
- Informes y documentos sometidos a debate:
Conclusiones de Consenso

2006

ORIGINAL CONTRIBUTION

Tobias Banaschewski
David Coghill
Paramala Santosh
Alessandro Zuddas
Philip Asherson
Jan Buitelaar
Marina Danckaerts
Manfred Döpfner
Stephen V. Faraone
Aribert Rothenberger
Joseph Sergeant
Hans-Christoph Steinhausen
Edmund J.S. Sonuga-Barke
Eric Taylor

Edmund J.S. Sonuga-Barke
Eric Taylor

Long-acting medications for the hyperkinetic disorders

A systematic review and European treatment guideline

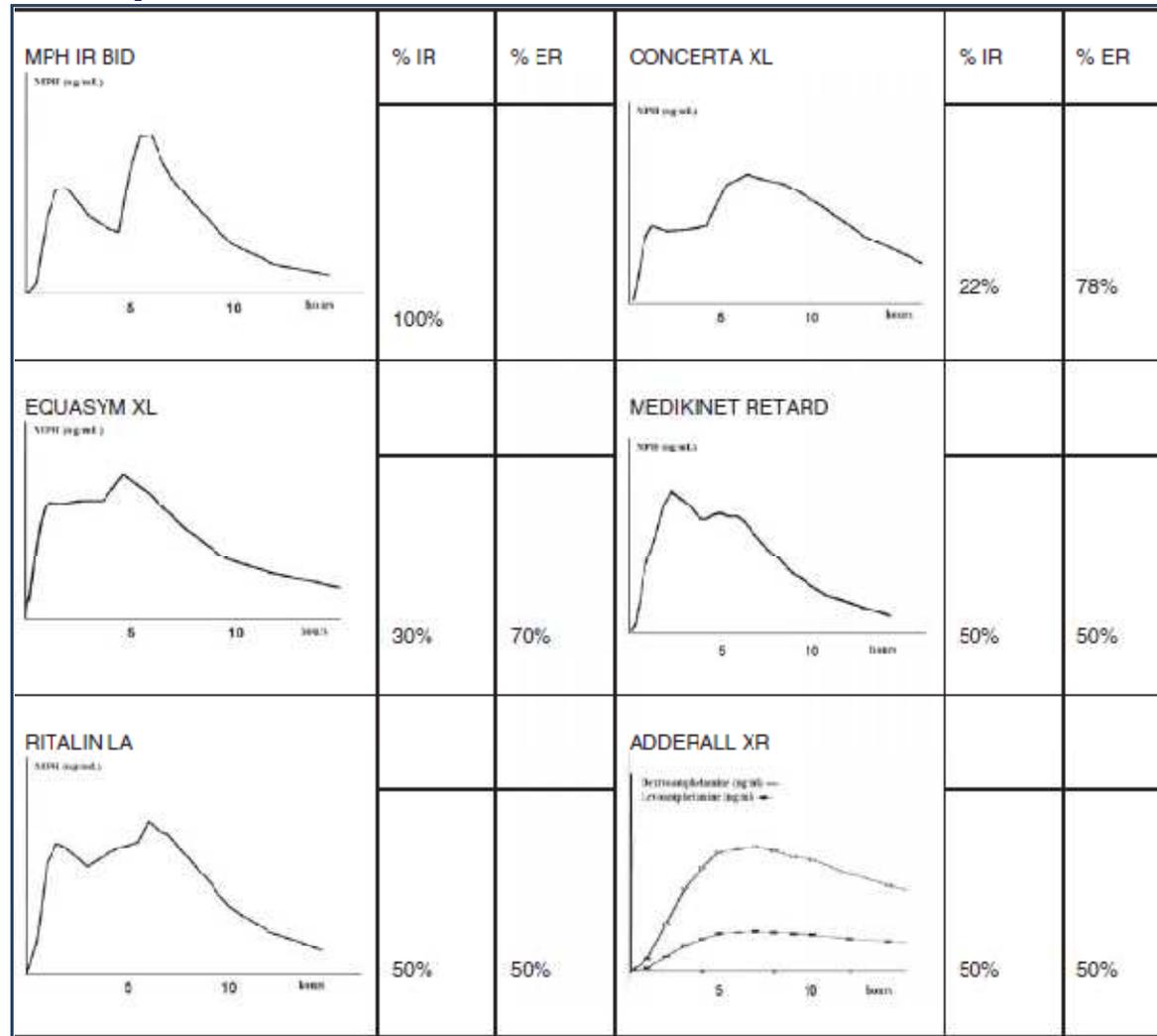
Accepted: 13 March 2006
Published online: 5 May 2006

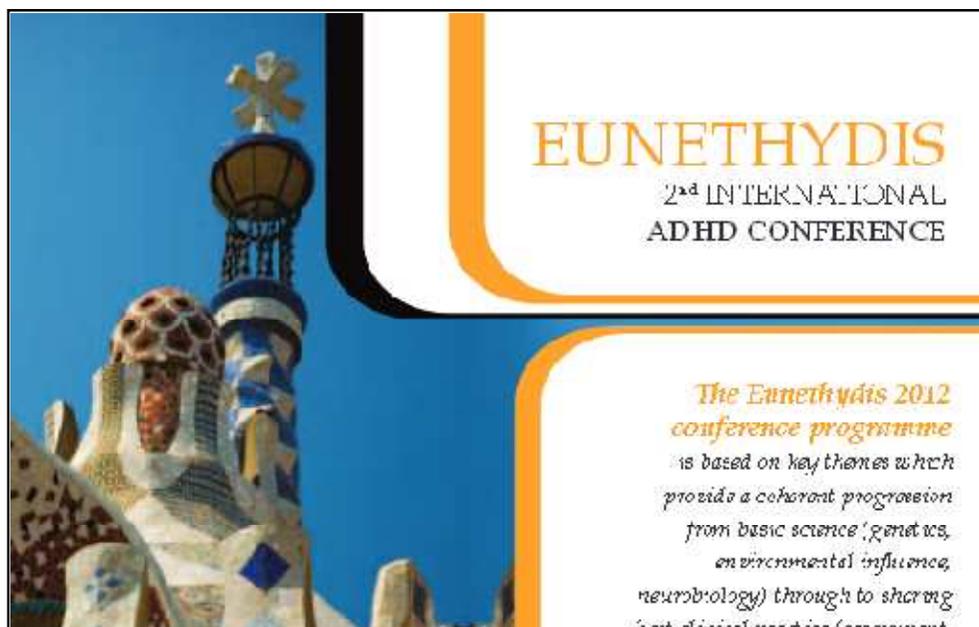
J. Buitelaar
Dept. of Psychiatry
Academic Centre for Child & Adolescent
Psychiatry
UMC St Radboud
Nijmegen, The Netherlands

M. Danckaerts

■ **Abstract** A systematic review of published and unpublished data on the use of long-acting medications in ADHD and hyperkinetic disorder is reported, giving effect sizes and numbers-to-treat for extended-release stimulant prepa-

Perfil farmacocinético de distintas presentaciones de MPH





EUNETHYDIS

2nd INTERNATIONAL
ADHD CONFERENCE

*The Eunethydis 2012
conference programme
is based on key themes which
provide a coherent progression
from basic science (genetics,
environmental influence,
neurobiology) through to sharing
best clinical practice (assessment*

3rd EUNETHYDIS INTERNATIONAL CONFERENCE ON ADHD

Istanbul, Turkey
21st - 24th May 2014
Haliç Congress Center



*Guía de Práctica Clínica
sobre el Trastorno
por Déficit de Atención
con Hiperactividad
(TDAH) en Niños
y Adolescentes*

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD



MINISTERIO
DE SANIDAD,
POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD



MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD

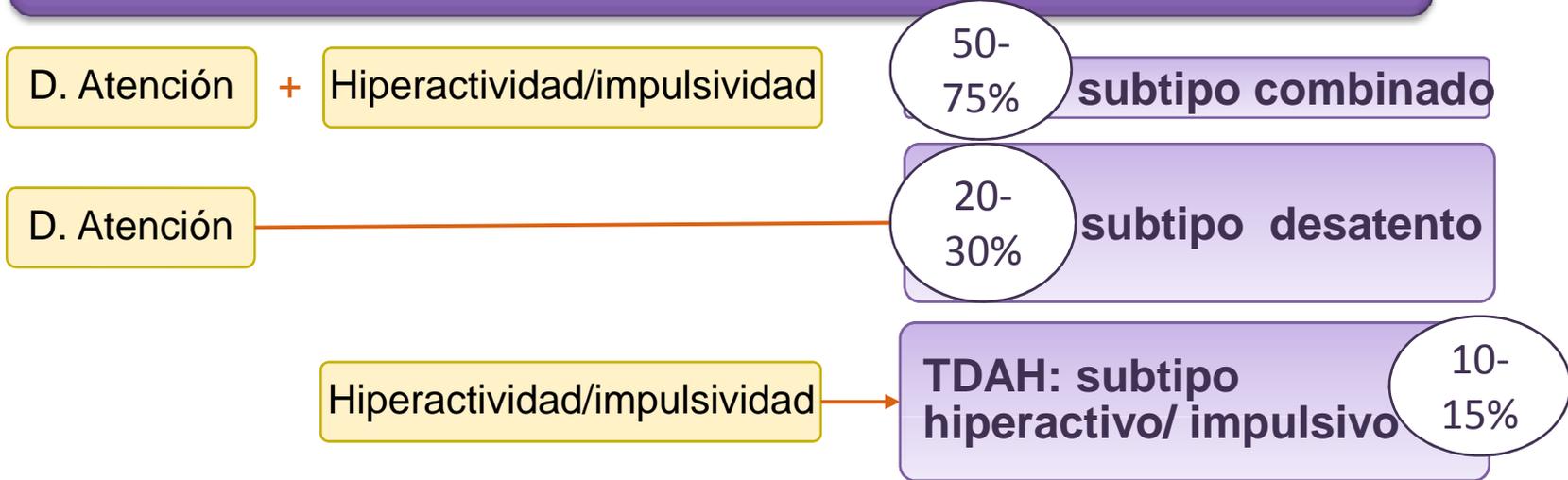


Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

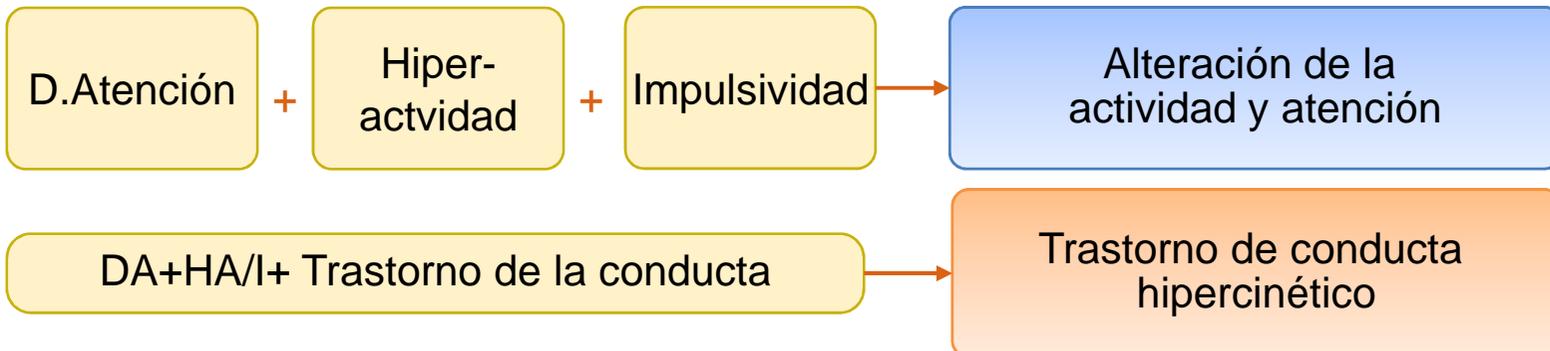
2010

Clasificación y Subtipos

DSM-IV-TR



CIE-10



Diferencias clínicas etarias

- Diagnóstico difícil
 - Hay mucha variación temperamental, impulsividad, adaptación social limitada del niño con su entorno
 - No obedecen, no aceptan normas, irritables e irritantes
- Menor intensidad y duración del juego
 - Cambio frecuente de actividad
 - Gran inquietud motriz
 - Conducta desafiante, alteraciones del desarrollo
- Lo más común. Los criterios del DSM-IV se adaptan mejor a ellos
 - Distracción fácil por estímulos insignificantes.
 - Cambio de actividad, inquietud motora que no suele tener
- El 70% de los TDAH infantiles
 - Va disminuyendo la hiperactividad, transformándose en inquietud interna
 - El déficit de atención condiciona la disfunción del paciente
 - Baja eficacia por falta de organización. Rechazo social. Baja autoestima
 - Impulsividad → conductas de riesgo, abuso de sustancias, abandono estudios, accidentes.
- Conductas agresivas, irritables (2ª a ansiedad en ocasiones)
 - Síntomas residuales
 - Síntomas asociados: trastornos mentales, fracaso profesional, personal, social.

DESARROLLO PSICOMOTOR Y TDAH

Desarrollo psicomotor es considerado en la mayoría de familias analizadas.

Dificultades que se manifiestan durante los primeros seis años de la vida y que afectan a los procesos ligados a la atención, percepción, memoria y lenguaje.

DIFICULTADES TEMPRANAS DE APRENDIZAJE (**DTA**)

- lenguaje suele ser el área más afectada
- torpeza en motricidad fina-adaptativa.
- Ambos síntomas son determinantes esenciales para el desarrollo del aprendizaje

ESTILO DE APRENDIZAJE Y TDAH

El estilo de aprendizaje preescolar (**EAP**) es un concepto en el que podemos incluir el desarrollo de la coordinación motora, de la atención, del aprendizaje y el ajuste psicosocial, de la conducta y el lenguaje.

El TDAH imprime, probablemente, una predisposición para aprender menos y retrasar habilidades académicas básicas como la pre-lectura.

CONDUCTA Y TDAH

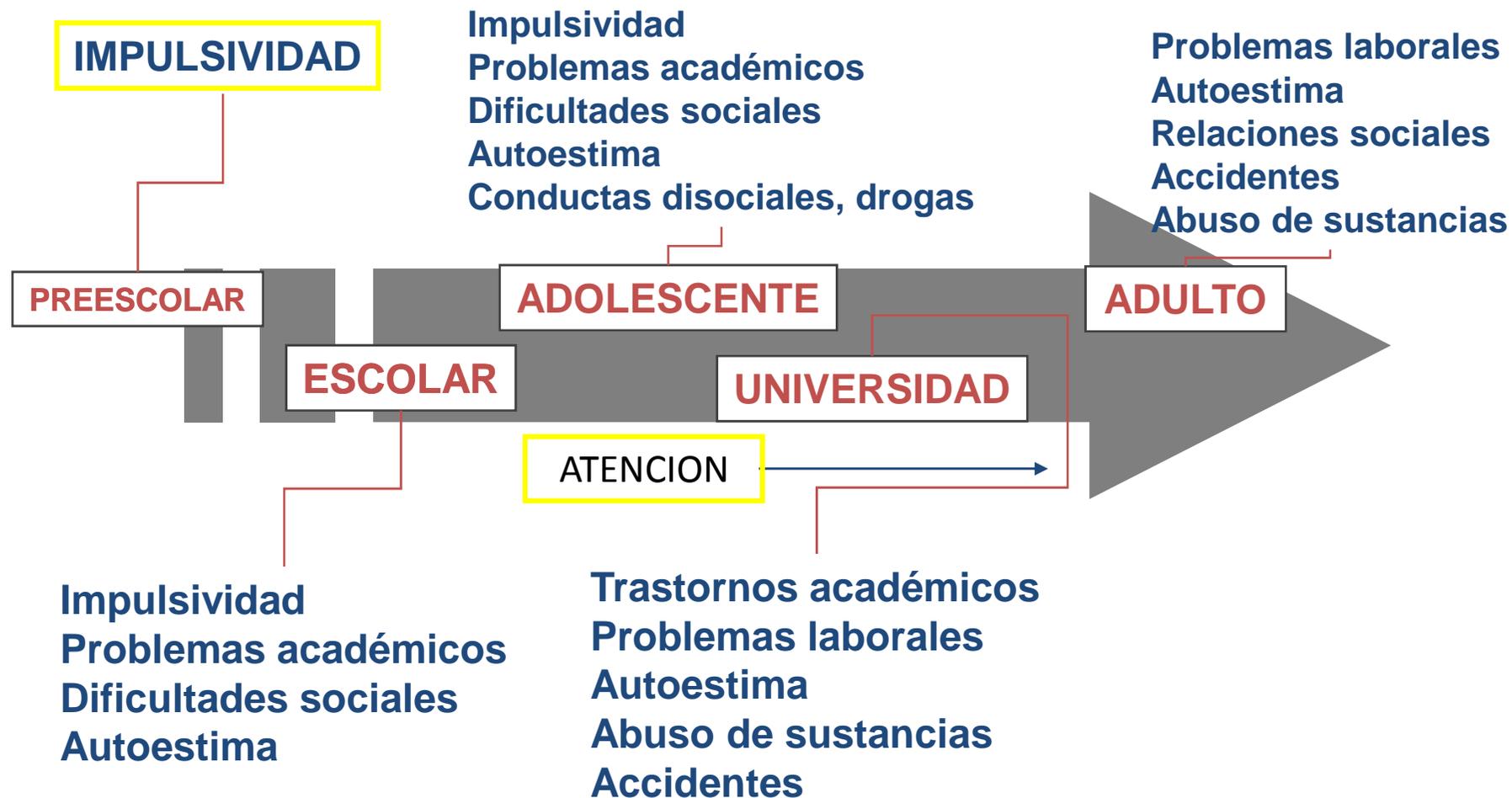
- El temperamento difícil ó trastorno inflexible-explosivo de la infancia (**TIE**) puede considerarse una dificultad más del aprendizaje y, en definitiva, del neurodesarrollo.

En el TOD, por el contrario, las conductas son planificadas e intencionadas, y sus actitudes claramente desafiantes. Debería considerarse como una verdadera comorbilidad.

RECONOCIMIENTO SINTOMATICO PRECOZ

ES MUY IMPORTANTE
RECONOCER LOS SINTOMAS
TEMPRANOS DEL TDAH QUE
NOS PERMITIRA INICIAR
TRATAMIENTO PRECOZ Y MAS
EFICAZ, AMINORANDO LAS
SECUELAS

EVOLUCION CLINICA DEL TDAH A LO LARGO DE LA VIDA



Pilares de tratamiento del TDAH



Escuela para Padres



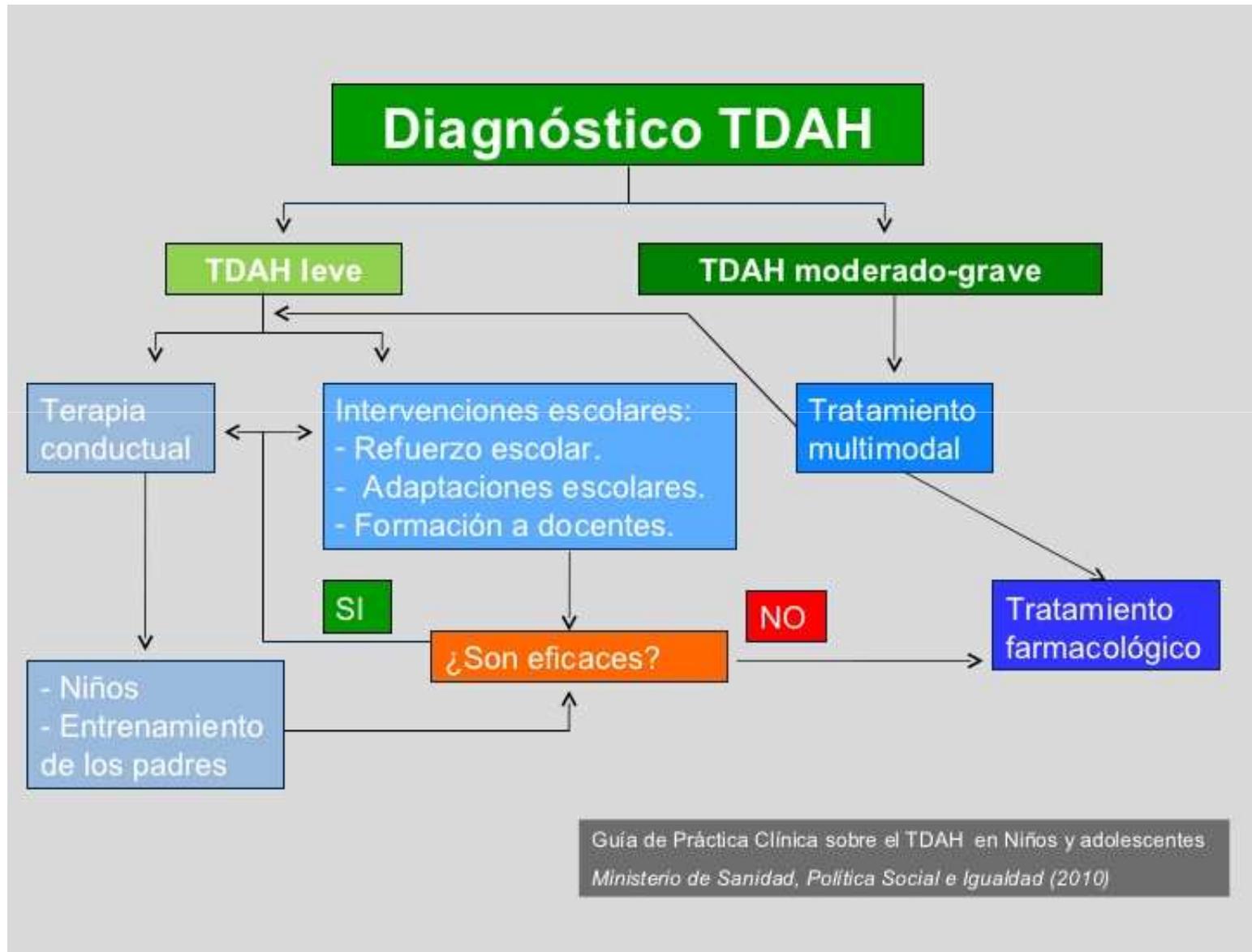
- Psicoeducación y entrenamiento en manejo conductual
 - Apoyo académico
 - Medicación actual (España):
 - estimulantes (metilfenidato)
 - no estimulantes (atomoxetina)
- En España están aprobados para niños, adolescentes y para continuación del tratamiento en adultos con TDAH

Pilares de tratamiento del TDAH

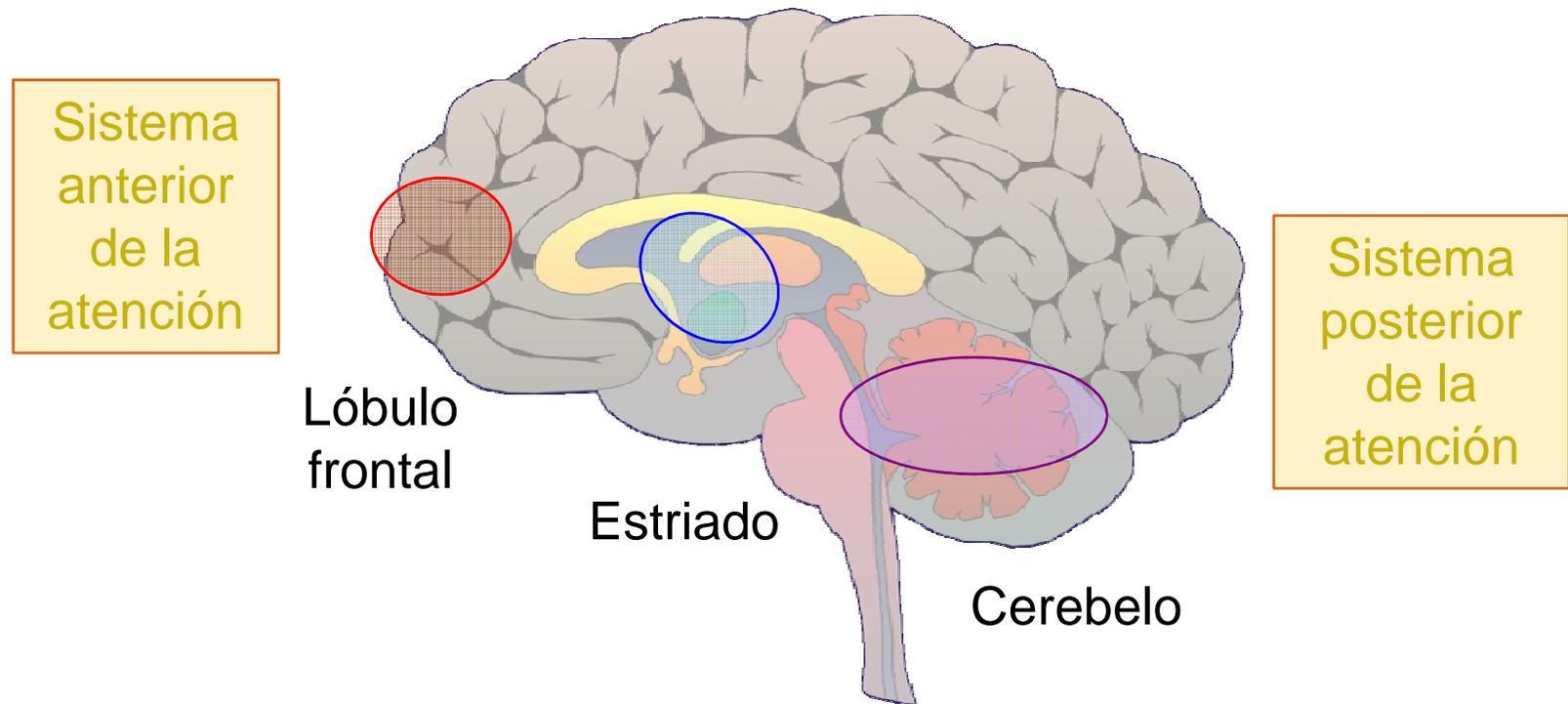
El objetivo del tratamiento del TDAH debe ser:

- Reducir los síntomas del TDAH.
- Reducir los síntomas comórbidos.
- Reducir el riesgo de complicaciones.
- Educar al paciente y su entorno sobre el trastorno.
- Adaptar el entorno a las necesidades del paciente.
- Mejorar las habilidades de afrontamiento de los pacientes, padres y educadores.

ORIENTACION DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA



Etiología: factores neuroanatómicos

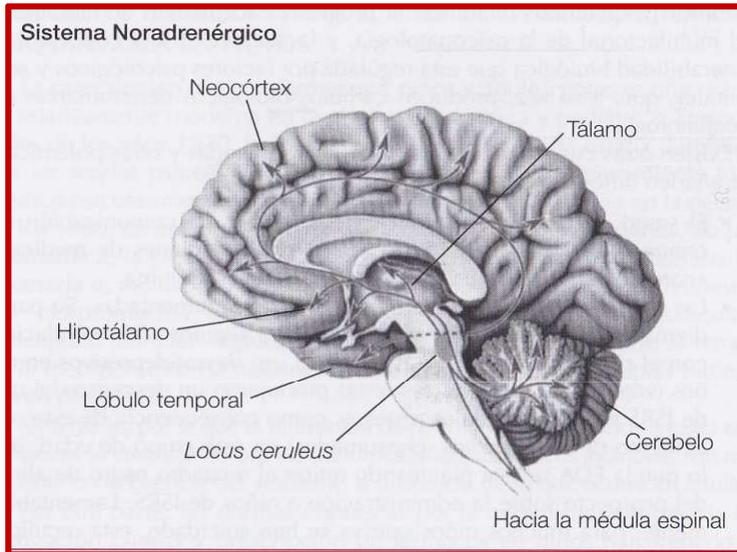


En el TDAH está una amplia red neuronal

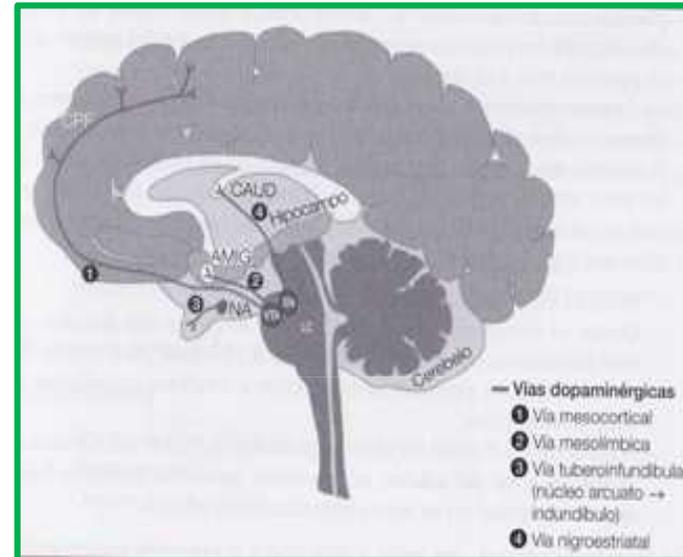
SISTEMAS DE NEUROTRANSMISION

Tienen distintos grados de maduración

- **Sistema noradrenérgico**: funciona desde la vida fetal (el locus ceruleus está ya formado a las 6 semanas de gestación)
- **Inervación colinérgica** del córtex se desarrolla a lo largo del primer año
- **El sistema serotoninérgico**, centrado en los núcleos del rafe, va desarrollándose a lo largo de la infancia
- **El sistema dopaminérgico** alcanza la plenitud funcional en la pubertad, pero ya hay neuronas dopaminérgicas desde el 1er trimestre
- **Neuronas gabaérgicas** se desarrollan después que las de otros NT

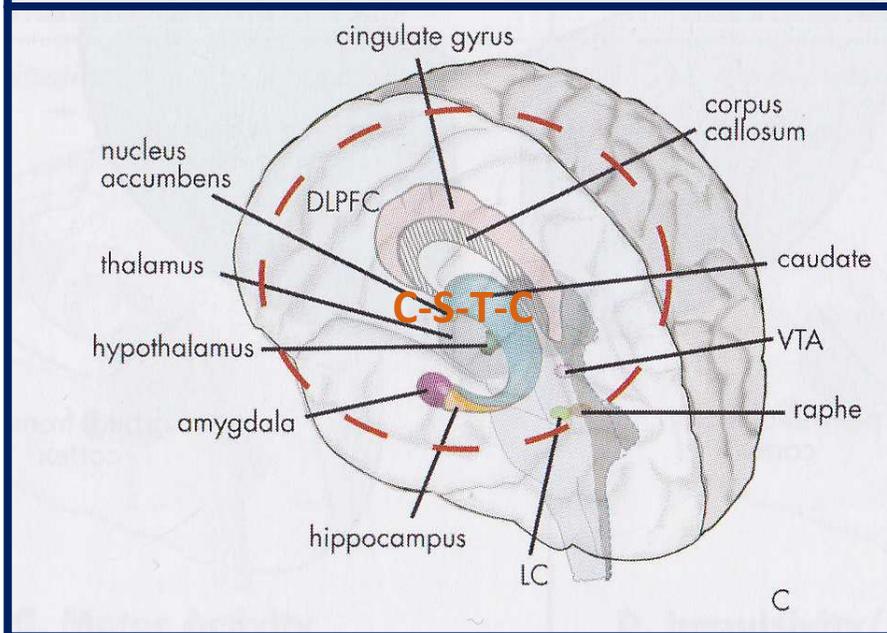
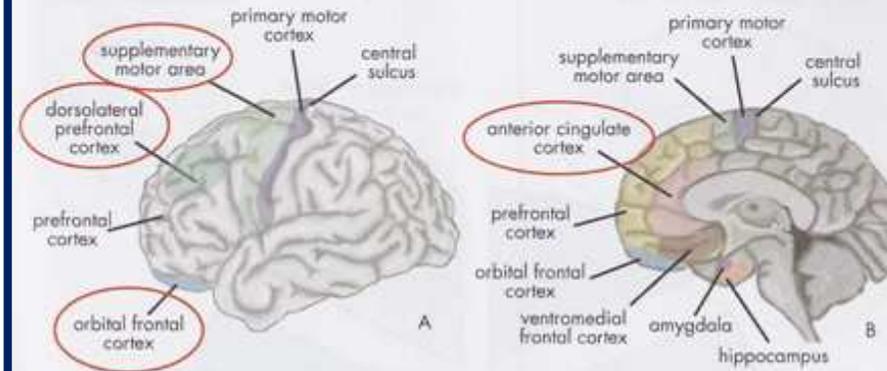


Sistema noradrenérgico



El sistema dopaminérgico

Important Brain Areas in Executive Function and Motor Control



- ACC
- DLPFC
- PFMC
- SMA
- OFC

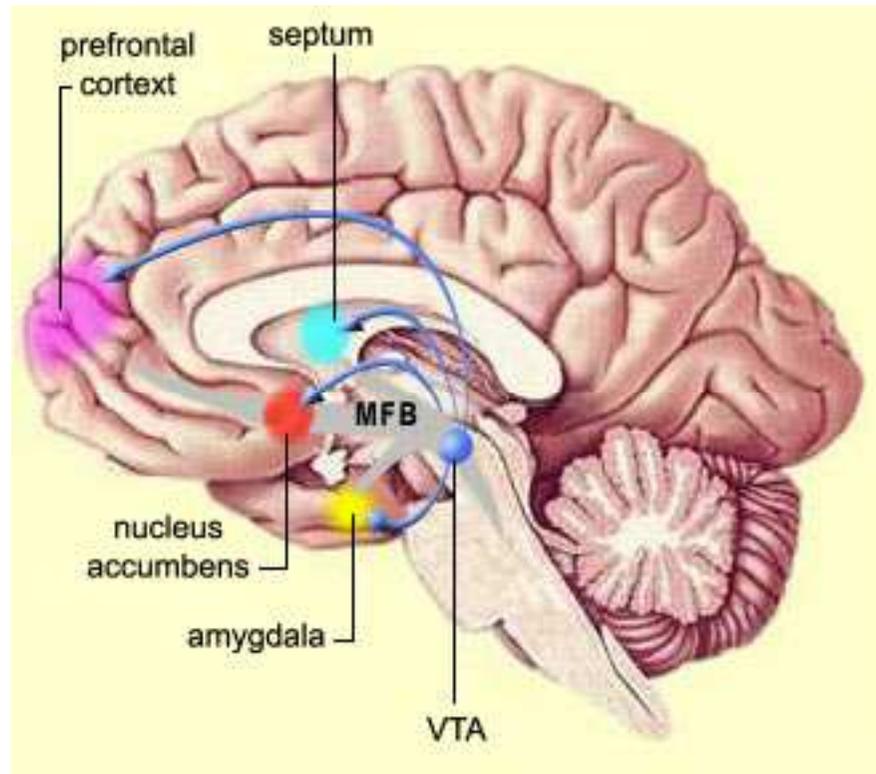
**ATENCIÓN
SELECTIVA**

**ATENCIÓN
SOSTENDA**

HIPERACTIVIDAD

IMPULSIVIDAD

CIRCUITOS MESOLIMBICO-MESOCORTICALES DE RECOMPENSA Y ATENCIÓN



EL CIRCUITO DE ATENCIÓN FUNCIONA CON DOPAMINA

tratamiento

Estimulantes

METILFENIDATO
ANFETAMINAS



No estimulantes

ATOMOXETINA

Otros

ANTIDEPRESIVOS
ALFA2-AGONISTAS



Fármacos Autorizados en España para tratamiento de TDAH

1963: Rubifén

2004: Concerta: 18, 36....54...27

2006: Atomoxetina

2007: Medikinet

2010: Medicebrán

2013: Equasym

Pendientes de comercializar:

- Lisdexanfetamina dimesylato (Elvanse): 2014?

- Guanfacina XR: Intuniv: 2015?

Inhiben recaptación de DA

Derivados de anfetamina

- Acción corta: Adderall, Dexedrine, DextroStrat
- Larga: Adderall XR, Dexedrine, Spansule
- Profármaco: dimetilato de LYSDEXANFETAMINA (**Elvanse**)

Metilfenidato

- Acción corta: Ritalín, Focalín, **Rubifén**, **Medicebrán** (5,10,20 mg)
- Acción Intermedia: Ritalín XR, Metadate CD, **Medikinet** (5,10,20,30), **Equasym** (10,20,30)
- Acción larga: LIBERACION OSMOTICA: **Concerta** (18, 27, 36, 54 mg), **Metilfenidato Sandoz** (36, 54 mg)
- Parche transdérmico (DOT Matrix™): Daytrana

Psicoestimulantes

Producto	Descripción de la formulación
PARCHE TRANSDERMICO	<ul style="list-style-type: none">• Metilfenidato en matriz transdérmica (DOT Matrix™), dosis de 10, 15, 20 y 30 mg. Aplicación diaria 9h, 12 h de duración.
MPH OROS	<ul style="list-style-type: none">• Sistema osmótico, de liberación controlada (OROS).• 22% de la dosis en un sobrerrecubrimiento exterior de liberación inmediata.• 78% liberado del núcleo a una velocidad controlada.
MPH 50/50	<ul style="list-style-type: none">• Cápsulas duras que contienen una mezcla de esferas de liberación inmediata y de liberación prolongada.• 50% de la dosis como esferas de liberación inmediata y 50% como esferas de liberación prolongada.
 MPH 30/70	<ul style="list-style-type: none">• Cápsulas duras que contienen una mezcla de esferas de liberación inmediata y de liberación prolongada.• 30% de la dosis como esferas de liberación inmediata y 70% como esferas de liberación prolongada. 
MPH L-I	<ul style="list-style-type: none">• Tabletas de 5, 10, 20 y 30 mg.• Se libera en 30 min toda la dosis, máximo efecto en torno a las 2 horas y dura aprox.4-6 h.

Psicoestimulantes. Mecanismo de Acción



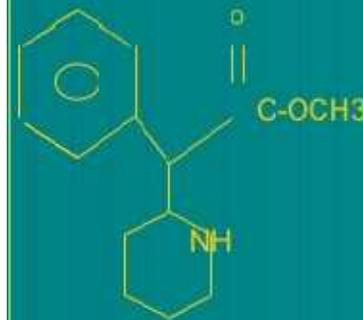
Psicoestimulantes. Mecanismo de Acción

Anfetaminas



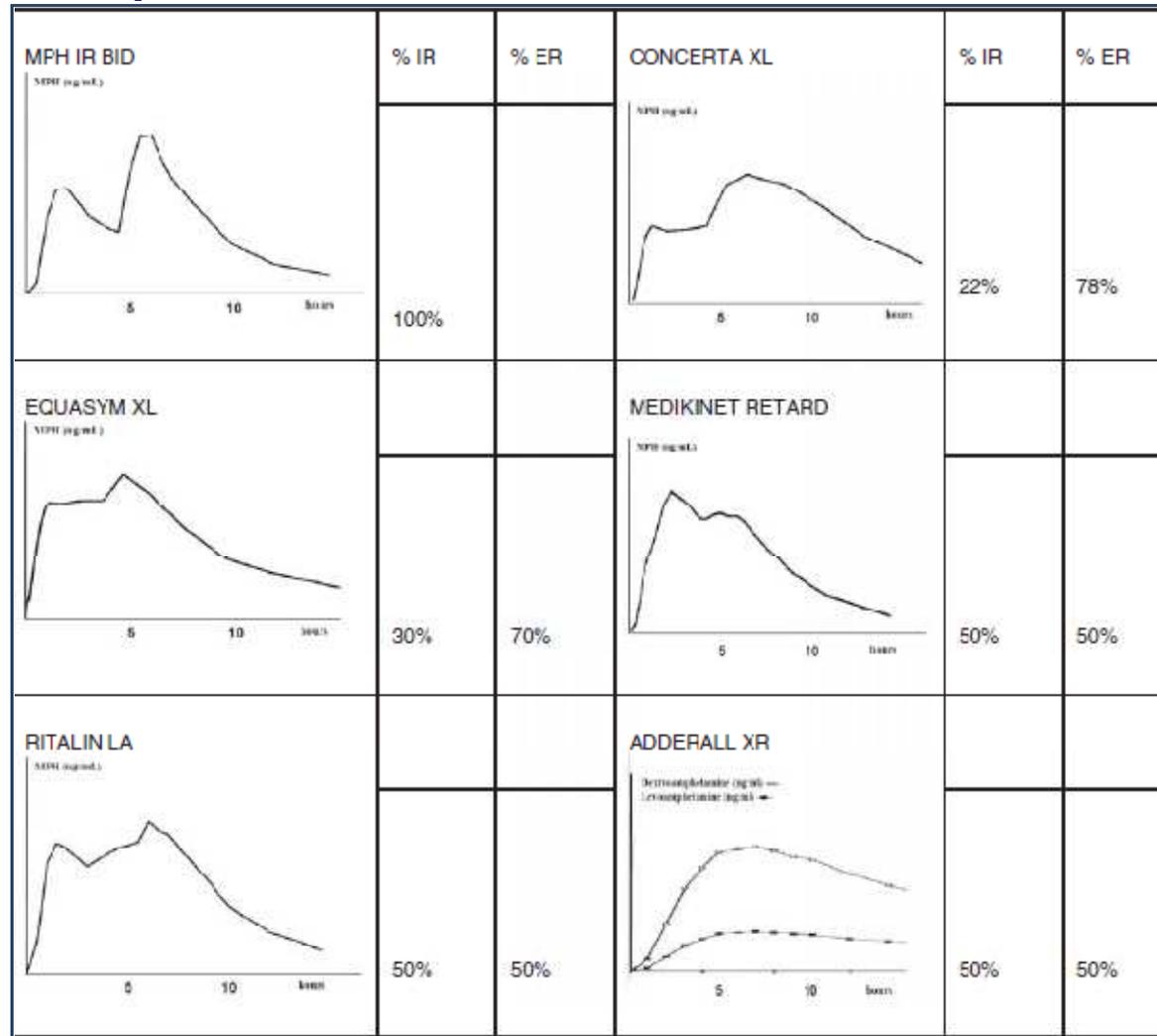
- + Liberación NA y DA
- - Recaptación DA y NA
- - Monoamino Oxidasa

Metilfenidato



- - Recaptación DA y NA

Perfil farmacocinético de distintas presentaciones de MPH



METILFENIDATO LIBERACION INMEDIATA

METILFENIDATO LIBERACION INTERMEDIA

METILFENIDATO LIBERACION OSMOTICA



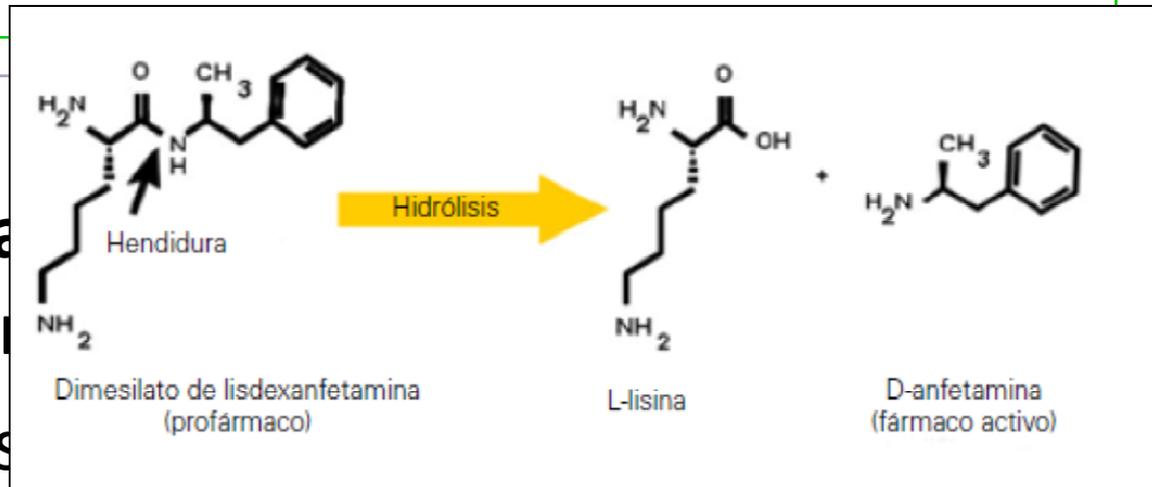
LISDEXANFETAMINA DIMESILATO (**LDX**)

- El dimesilato de primer **profármaco** para el tratamiento

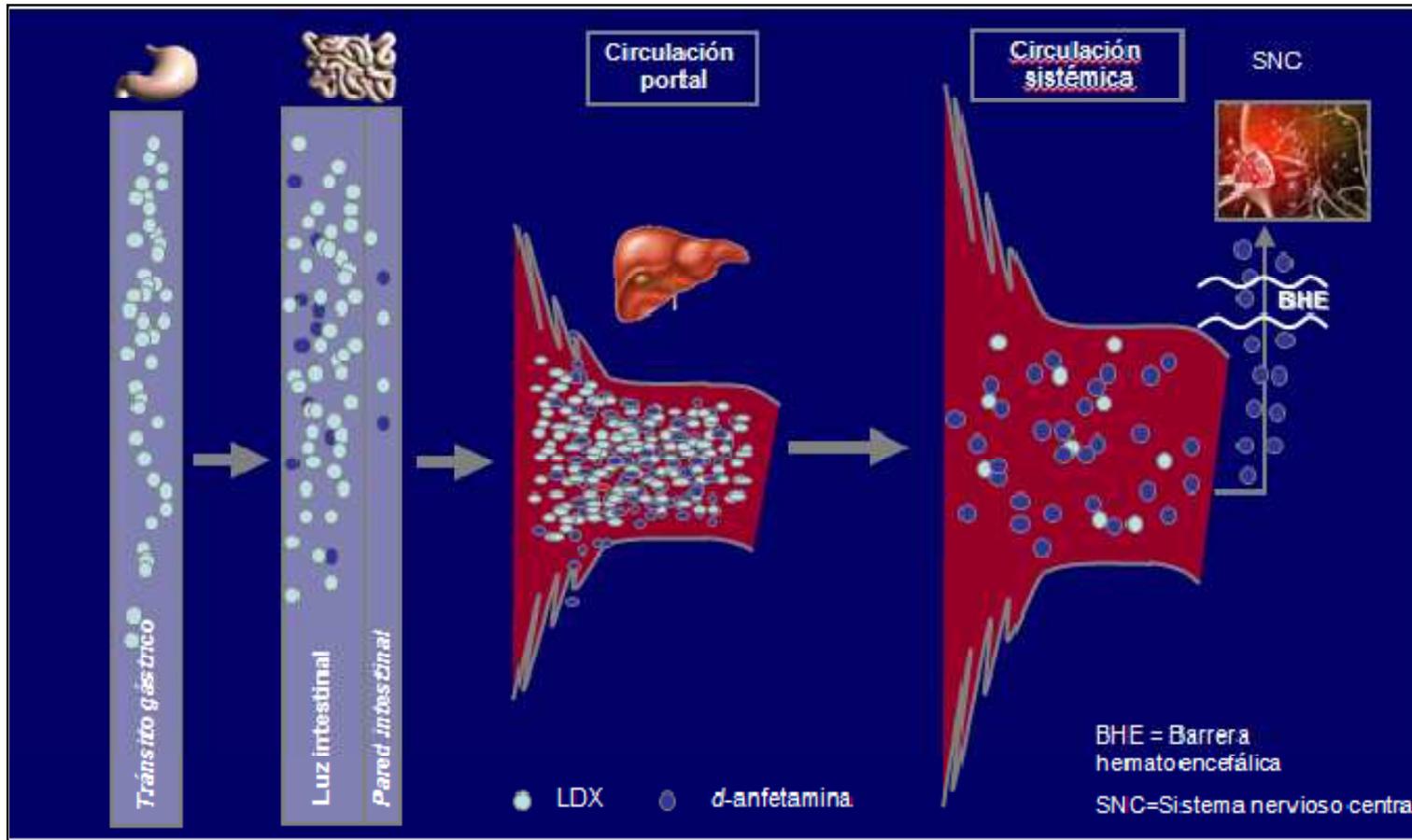
- El profármaco es

sufrir una reacción enzimática, se convierte en una molécula farmacológicamente activa.

- Al pasar al **torrente sanguíneo**, es convertido en L-lisina y **D-anfetamina**, de forma mayoritaria en el **eritrocito**, siendo esta última la responsable de su efecto terapéutico.



Mecanismo de degradación LDX

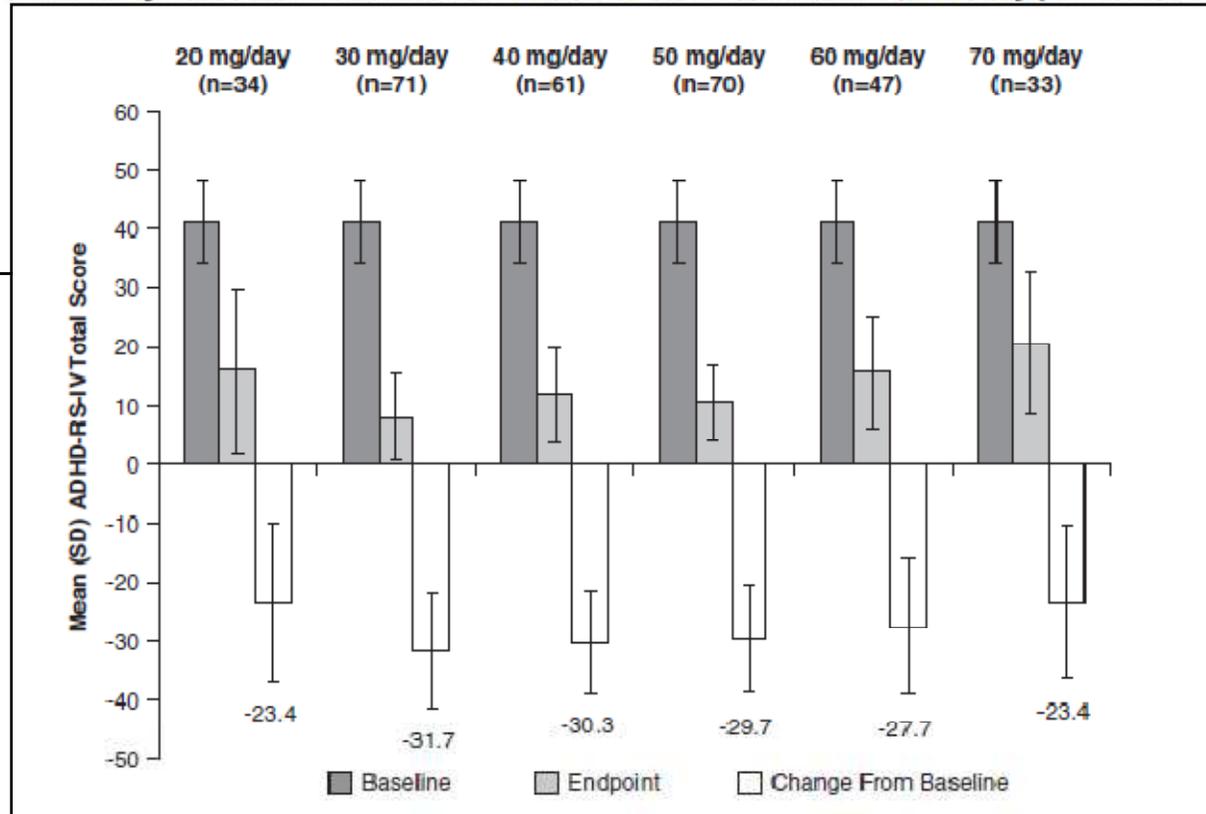


Pennick M. Hydrolytic conversion of lisdexamphetamine dimesylate to the activity moiety, d-amphetamine. Póster presentado en la 64th Annual Society of Biological Psychiatry; 14-16 de mayo de 2009, Vancouver, Canadá.

LISDEXANFETAMINA DIMESILATO (**LDX**)

- Actúa bloqueando la **recaptación de noradrenalina y dopamina en la neurona presináptica**, así como aumentando la disponibilidad de esta monoamina en la **hendidura sináptica**.
- **Dosis única por la mañana**, mejorando los síntomas de atención e hiperactividad en pacientes con TDAH.
- El perfil de seguridad es similar a otros estimulantes.
- Autorizado para niños mayores de 6 años

Effectiveness, Safety, and Tolerability of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity



ADHD-RS-IV total score by LDX dose at endpoint (ITT population). End point was defined as the last valid score obtained after baseline. ADHD-RS-IV = Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale Version IV; ITT = intention-to-treat; LDX = lisdexamfetamine dimesylate; SD = standard deviation.

TDAH.
Tratamiento

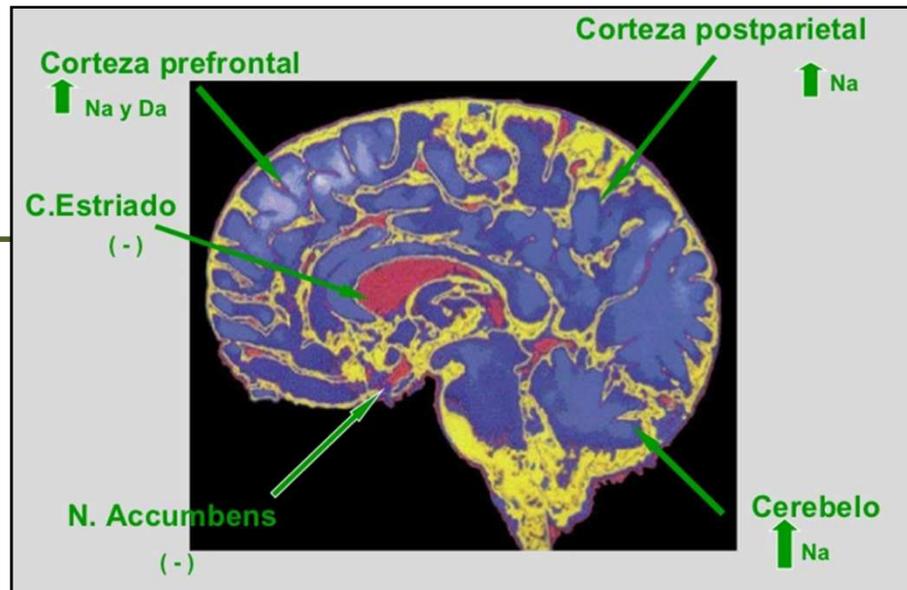
No Psicoestimulantes

Inhiben la recaptación presináptica de NA



ATOMOXETINA

Strattera (10, 18, 25, 40, 60, 80 mg)



FARMACOS NO ESTIMULANTES COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA

ATOMOXETINA





ANTIDEPRESIVOS

- Bupropion: Wellbutrín, Wellbutrín SR, XL, Zyntabac
- Imipramina: Tofranil
- Nortriptilina: Pamelor, Aventil



AGONISTAS α_2

- Clonidina: Catapresán, Catapres, XR: Kapvay.
- Guanfacina: Tenex, XR: **Intuniv**

RECEPTORES $\alpha 2$

- Función en corteza prefrontal (PFC)
- Receptores alfa 2 postsinápticos en terminales NA
- Tipos A y C: ubicuos en SNC
- Tipo B: específico a nivel talámico
- Acción agonista adrenérgica en PFC relacionada con atención y función ejecutiva

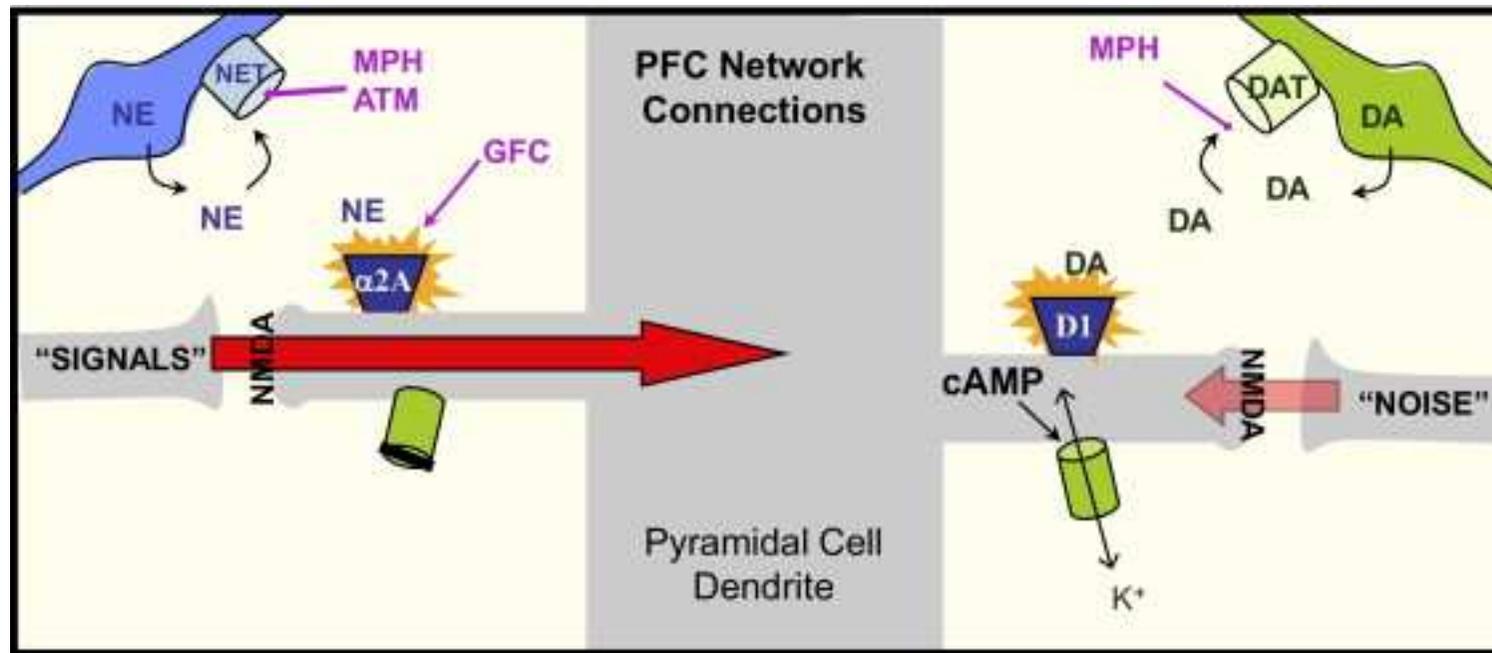
TABLE 1. HISTORY OF ALPHA-2 AGONIST TREATMENT FOR ADHD

Year	Guanfacine IR	Clonidine IR
1985		In double-blind placebo-controlled crossover trial involving pediatric ADHD subjects, Huns et al. showed significant efficacy of clonidine IR in improving behavior ratings by parents and teachers
1987		In double-blind placebo-controlled crossover study involving pediatric subjects with Tourette syndrome, Goetz et al. showed no efficacy of clonidine IR in treatment of tics, vocalizations, or other behavior
1991		In double-blind placebo-controlled study involving subjects with Tourette syndrome aged 7 to 48 years, Lickman et al. showed that clonidine IR is effective in reducing some tic and other behavioral symptoms
1995	In open-label study involving pediatric subjects with ADHD and Tourette syndrome, Chappell et al. showed that guanfacine IR produces significant decreases in commission and omission errors on Continuous Performance Test and significant decrease in tic severity In open-label study involving pediatric ADHD subjects, Harrigan et al. showed that guanfacine IR produces significant improvements from baseline in Conners' Parent-Teacher Scale and Edelbrock subscales for inattention and overactivity In open-label study involving ADHD subjects aged 4 to 20 years, Huns et al. showed that guanfacine IR produces significant improvements from baseline in overall score and subscores on hyperactivity, inattention, and immaturity scores	In double-blind placebo-controlled crossover study involving pediatric subjects with ADHD and Tourette syndrome, Singer et al. showed no efficacy of clonidine in reducing hyperactivity or tic severity
2000		In pilot study comparing clonidine IR, methylphenidate IR and combination of both in treatment of pediatric ADHD subjects, Connor et al. showed that all 3 regimens produce significant improvements from baseline in attention deficits, impulsivity, and oppositional and conduct-disordered symptoms, with no significant differences between regimens
2001	In double-blind placebo-controlled crossover study involving adult ADHD subjects, Taylor et al. showed that both guanfacine IR and dextroamphetamine IR produce significant improvements in DSM-IV Adult Behavior Checklist and Serop Color subscale In double-blind placebo-controlled study involving pediatric ADHD subjects with tic disorder, Scabill et al. showed that guanfacine IR produces significant improvements in overall teacher ratings, CGI ratings, errors on Continuous Performance Test, and change in tic severity	
2002		In a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of children with ADHD and a chronic tic disorder, the Tourette Syndrome Study Group showed significant improvement occurred for clonidine IR and methylphenidate IR by Conners' Abbreviated Symptom Questionnaire for Teachers. Clonidine appeared to be most helpful for impulsivity and hyperactivity, methylphenidate appeared to be most helpful for inattention. Tic severity lessened in all active treatment groups.

ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; IR = immediate release.

Múltiples estudios de utilidad de alfa2 agonistas en TDAH

Mecanismo de Acción de las Catecolaminas en la Corteza Prefrontal



Amy F.T. Arnsten , Katya Rubia

AGONISTAS $\alpha 2$

CLONIDINA

- Afinidad no selectiva: receptores alfa2A, B y C
- Mayor acción presináptica en receptores A y C en locus ceruleus: mayor sedación.
- Estudios desde año 2000 asociados de MPh en pacientes con TDAH, TDAH y Gilles Tourette
- Mayor efecto de sedación

GUANFACINA

- Afinidad selectiva: receptores alfa2A
- Activa en circuitos prefrontales (corteza prefrontal lateral y ventromedial)
- Menor efecto hipotensor
- Autorizada para tratamiento de TDAH desde 2009 (FDA)

Guanfacine Extended-Release

In Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Victoria J. Muir and Caroline M. Perry

Adis, a Wolters Kluwer Business, Auckland, New Zealand

Contents

Abstract.....	
1. Pharmacodynamic Profile	
2. Pharmacokinetic Profile	
3. Therapeutic Efficacy	
4. Safety.....	
5. Dosage and Administration	
6. Guanfacine Extended-Release: Current Status	

Features and properties of guanfacine extended-release (ER) tablet (Intuniv™)

Indication

Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents aged 6–17 years

Mechanism of action

α₂A-Adrenoceptor agonist

Dosage and administration

Dose	Initial dosage of 1 mg/day titrated to a maximum dosage of 4 mg/day
Route of administration	Oral
Frequency of administration	Once daily

Pharmacokinetic profile of guanfacine ER in children and adolescents (2 mg single dose)

Mean peak plasma concentration	2.6 ng/mL (children); 1.7 ng/mL (adolescents)
Median time to peak plasma concentration	≈5 hours (children); ≈5 hours (adolescents)
Mean area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	65.2 ng • h/mL (children); 47.3 ng • h/mL (adolescents)
Mean apparent volume of distribution	23.7 L/kg (children); 19.9 L/kg (adolescents)
Mean apparent clearance	19.0 mL/min/kg (children); 13.3 mL/min/kg (adolescents)
Mean elimination half-life	14.4 hours (children); 17.9 hours (adolescents)

Most common treatment-emergent adverse events in randomized, double-blind trials (incidence ≥10%)

Somnolence (includes somnolence, sedation and hypersomnia), headache, fatigue and upper abdominal pain

Efficacy of once-daily guanfacine extended-release (GXR) in two randomized, double-blind, placebo (PL)-controlled, multicentre trials in children and adolescents (aged 6–17 y) with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)^[25,26]

Study (duration)	Treatment regimen (mg/d)	No. of evaluable pts ^a	LS mean change from baseline ^b to endpoint in ADHD-RS-IV score				Treatment effect size	CGI-I score ^c	PGA score ^e
			total score ^d	total score PL-adjusted ^d	hyperactivity/impulsivity subscales: PL-adjusted	inattentiveness subscales: PL-adjusted			
Biederman et al. ^[25] (8 wk)	GXR 2	87	-16.18***	-7.70***	-3.82***	-3.95**	0.64	56*	62 ^e
	GXR 3	86	-16.43***	-7.95***	-3.81***	-4.19**	0.66	50*	51 ^e
	GXR 4	86	-18.87***	-10.39***	-5.80***	-4.52***	0.86	56*	66 ^e
	PL	86	-8.48					26	23
Sallee et al. ^[26] (9 wk)	GXR 1	57	-20.4**	-6.75**	-2.7*	-4.2**	0.53	54*	51*
	GXR 2	63	-18.0*	-5.41*	-2.5*	-3.0*	0.43	43	36
	GXR 3	60	-19.4**	-7.34**	-3.9**	-3.5*	0.58	55*	62**
	GXR 4	63	-20.9**	-7.88**	-4.0**	-4.0**	0.62	56**	57*
	PL	63	-12.2					30	30

a ITT population (defined as all randomized pts who had a baseline and at least one primary efficacy measurement recorded).

b The mean baseline ADHD-RS-IV scores were 36.6, 37.2 and 38.5 for the ITT GXR 2, 3 and 4 mg treatment groups, respectively, in the 8-wk trial^[25] and the mean baseline ADHD-RS-IV score for the ITT population was 40.1 in the 9-wk trial.^[26]

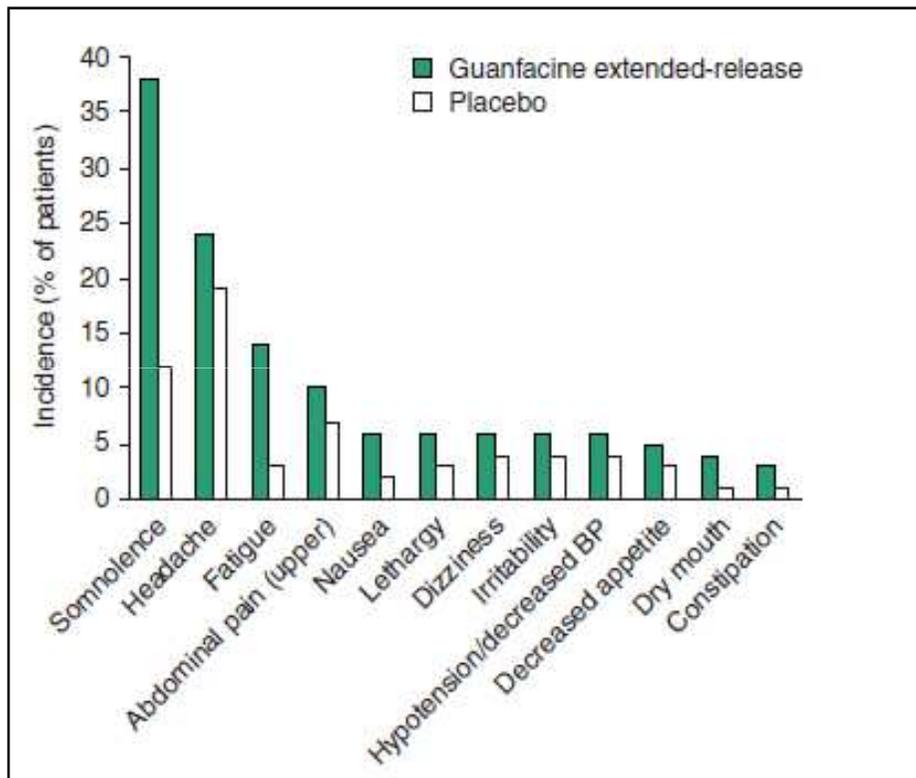
c Percentage of pts with significant improvement.

d Primary endpoint.

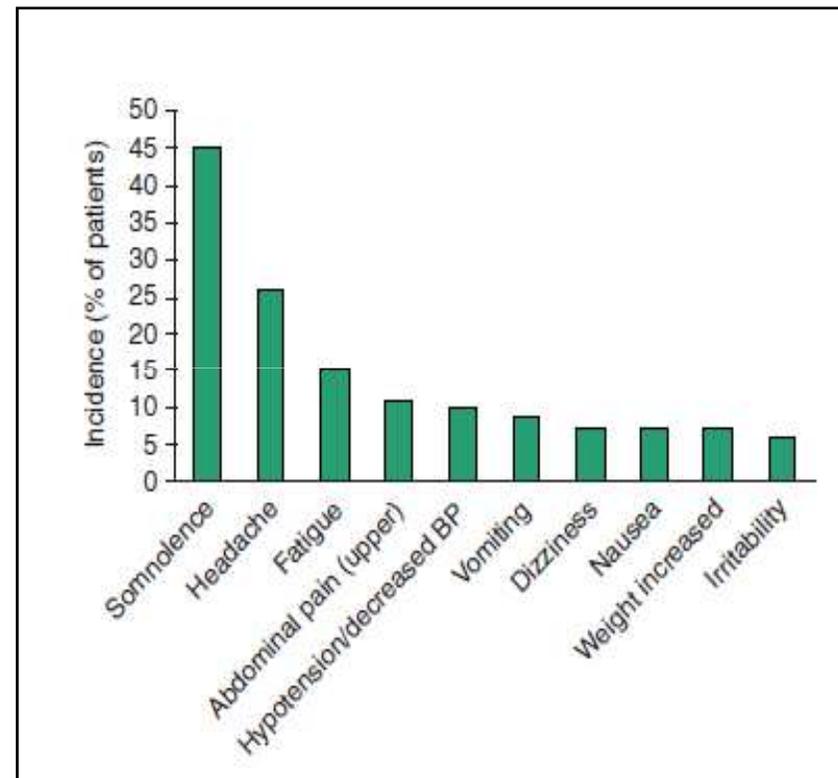
e p-Value not reported.

ADHD-RS-IV = ADHD Rating Scale IV; **CGI-I** = Clinical Global Impressions-Improvement; **ITT** = intention-to-treat; **LS** = least squares; **PGA** = Parent's Global Assessment; **pts** = patients; * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.005$, *** $p \leq 0.0005$ vs PL.

Efectos adversos – Guanfacina XR

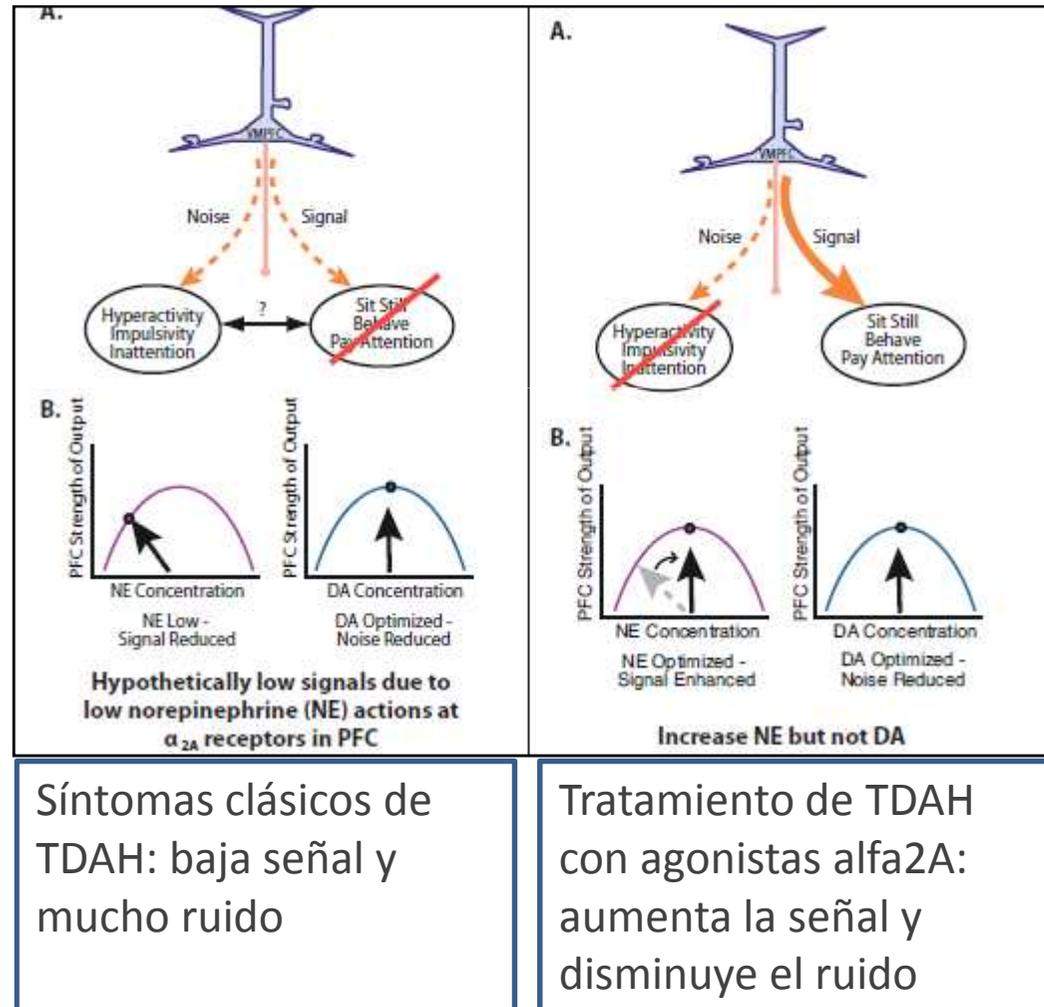


2 randomized, double-blind, placebo-controlled trials of 8 and 9 weeks (n= 513; placebo= 149)

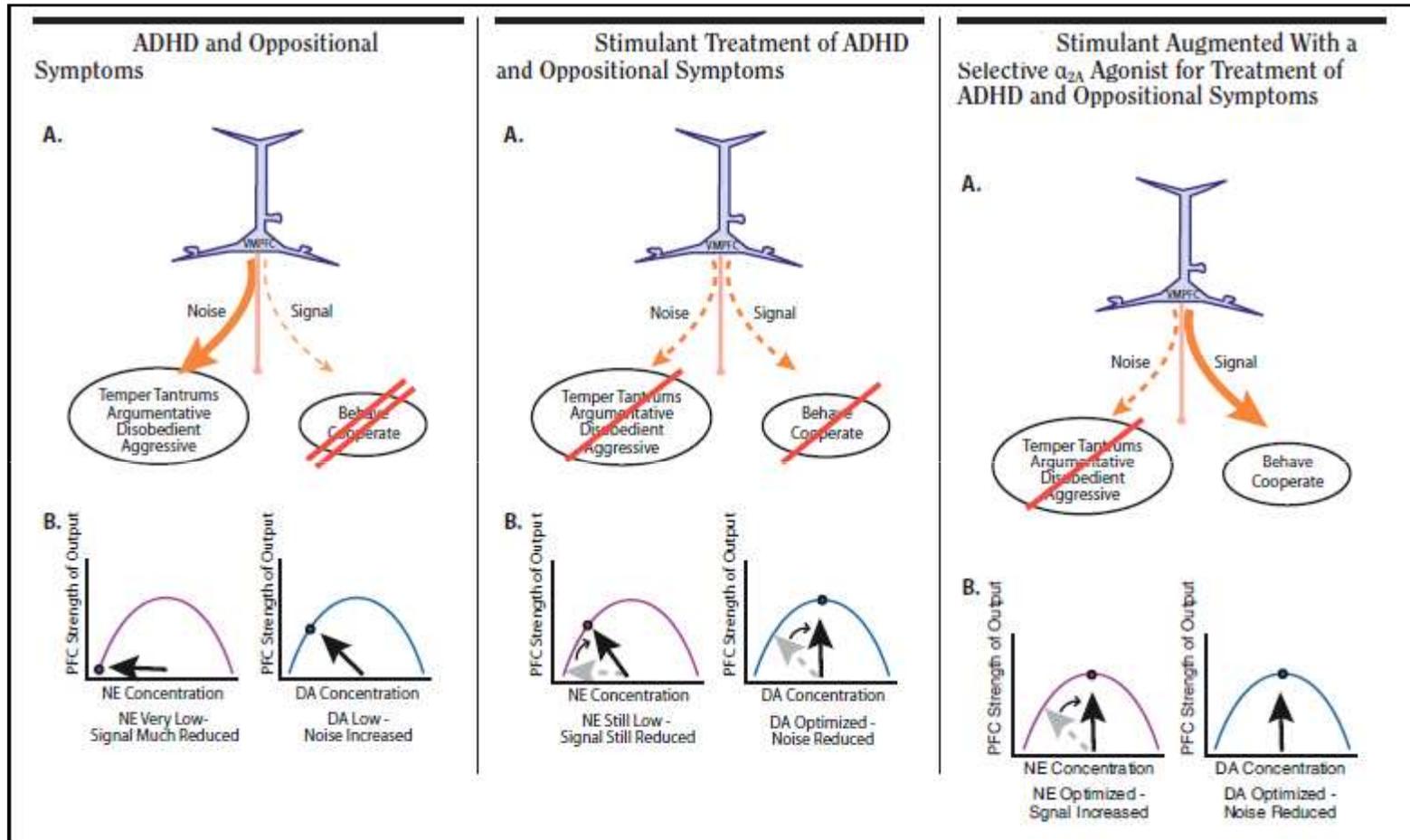


24-month, long-term, flexible-dose (1–4mg once daily), noncomparative, open-label, safety extension trials (n=446)

Acción de agonistas alfa2A selectivos



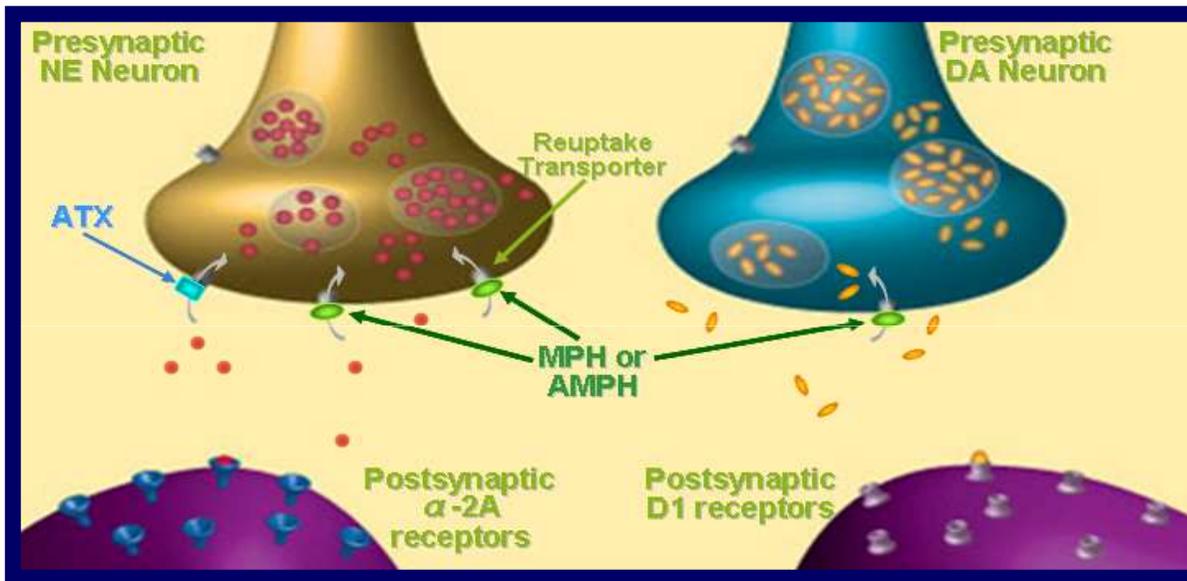
Agonistas alfa 2 selectivos
Acción Terapéutica añadida a los estimulantes en TDAH con trastorno oposicionista



Hypothetically very low signals due to very low NE and low DA in ventromedial prefrontal cortex (VMPFC)

Increase NE somewhat and increase DA

Increase NE and DA



The exact mechanism by which stimulants and atomoxetine work in the treatment of ADHD is unknown

MOA = Mechanism of Action; MPH= methylphenidate; AMPH= amphetamine; ATX= atomoxetine; NE= norepinephrine; DA= dopamine.

- Stimulants block the reuptake transporter and increase output, so more DA or NE is available in the synapse
- Atomoxetine blocks the NE reuptake transporter

Arnsten et al. J Child Adolesc Psychopharm 2007;17:393.

Solanto. Behav Brain Res 1998;94:127-152.

Arnsten and Dudley. Behav Brain Funct 2005;1:2.

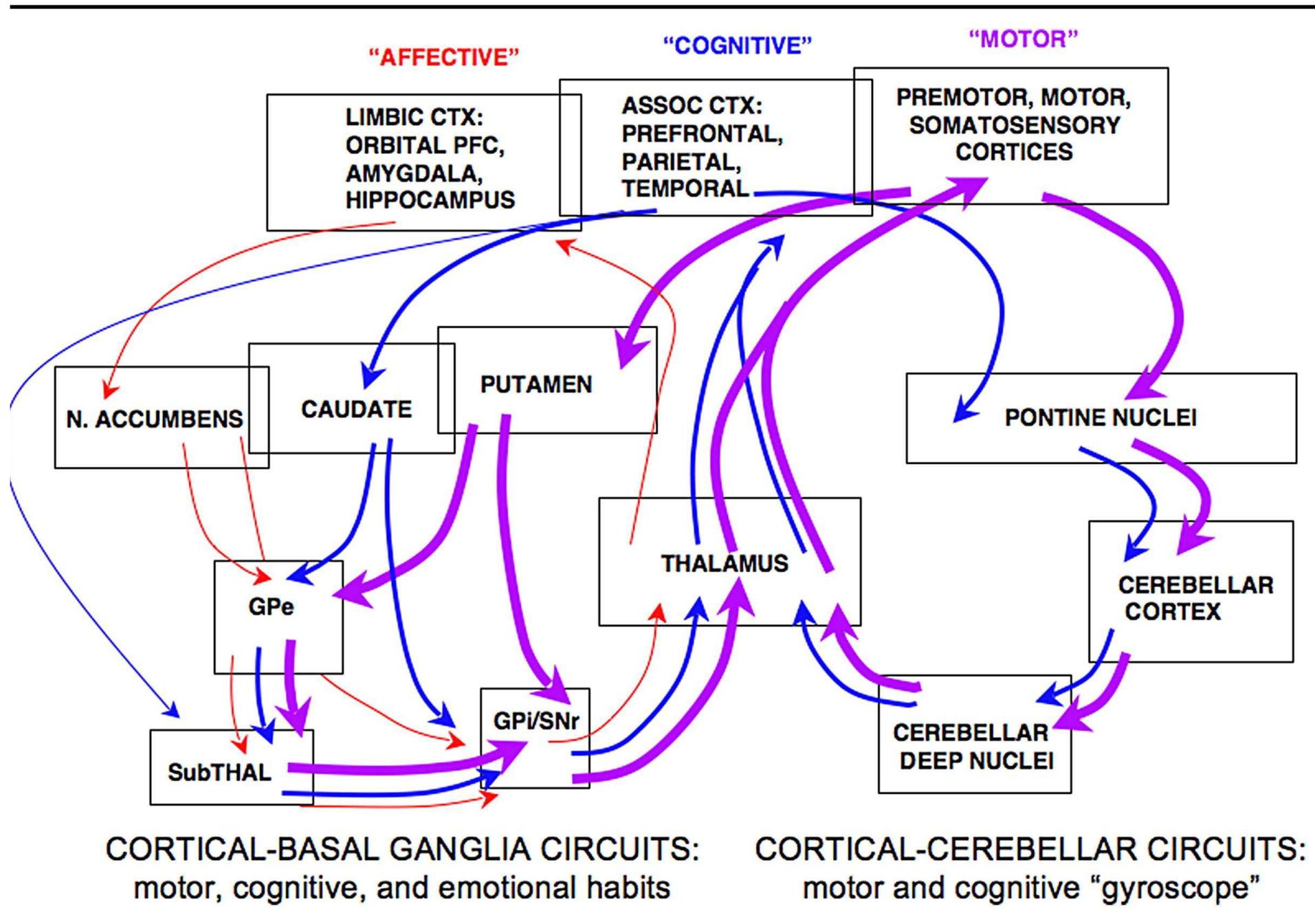
Berridge et al. Bio Psychiatry 2006;60:1111.

Meta-Analysis: Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children With Comorbid Tic Disorders

MICHAEL H. BLOCH, M.D., M.S., KAITLYN E. PANZA, B.A.,
ANGELI LANDEROS-WEISENBERGER, M.D., AND JAMES F. LECKMAN, M.D.

ABSTRACT

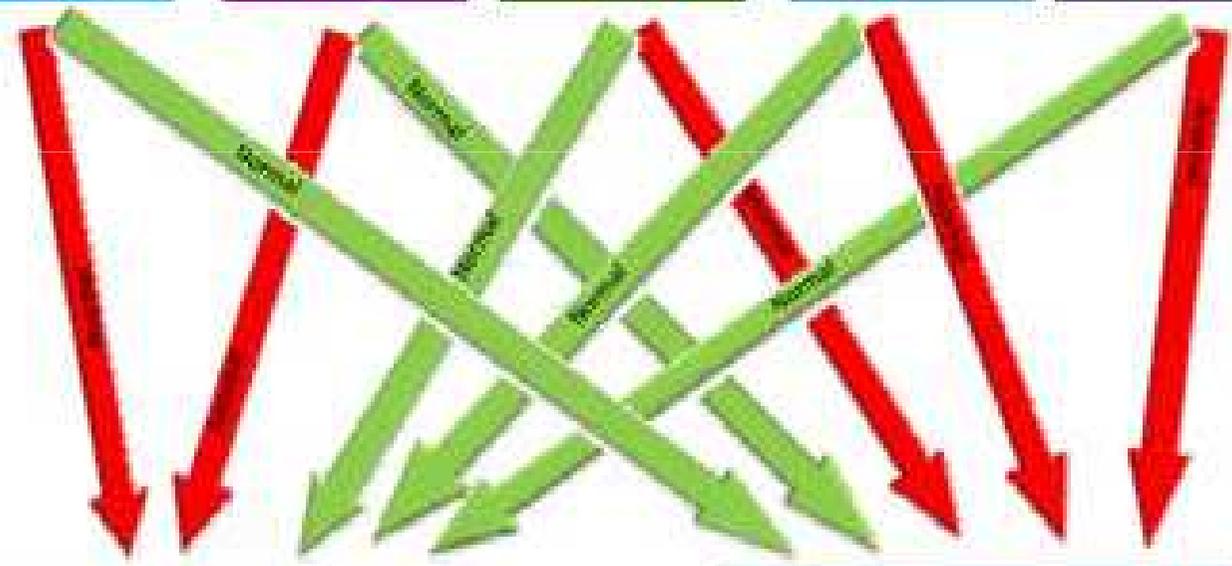
Objective: The Food and Drug Administration currently requires the package inserts of most psychostimulant medications to list the presence of a tic disorder as a contraindication to their use. Approximately half of children with Tourette's syndrome experience comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). We sought to determine the relative efficacy of different medications in treating ADHD and tic symptoms in children with both Tourette's syndrome and ADHD. **Method:** We conducted a PubMed search to identify all double-blind, randomized, placebo-controlled trials examining the efficacy of medications in the treatment of ADHD in the children with comorbid tics. We used a random effects meta-analysis with standardized mean difference as our primary outcome to estimate the effect size of pharmaceutical agents in the treatment of ADHD symptoms and tics. **Results:** Our meta-analysis included nine studies involving 477 subjects. We assessed the efficacy of six medications—dextroamphetamine, methylphenidate, alpha-2 agonists (clonidine and guanfacine), desipramine, atomoxetine, and deprenyl. Methylphenidate, alpha-2 agonists, desipramine, and atomoxetine demonstrated efficacy in improving ADHD symptoms in children with comorbid tics. Alpha-2 agonists and atomoxetine significantly improved comorbid tic symptoms. Although there was evidence that supratherapeutic doses of dextroamphetamine worsens tics, there was no evidence that methylphenidate worsened tic severity in the short term. **Conclusions:** Methylphenidate seems to offer the greatest and most immediate improvement of ADHD symptoms and does not seem to worsen tic symptoms. Alpha-2 agonists offer the best combined improvement in both tic and ADHD symptoms. Atomoxetine and desipramine offer additional evidence-based treatments of ADHD in children with comorbid tics. Supratherapeutic doses of dextroamphetamine should be avoided. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2009;48(9):884–893. **Key Words:** tic disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder, methylphenidate, α 2 adrenergic agonists, meta-analysis.



TDAH; DSM-IV + Funciones ejecutivas



- Control de impulsos
- Atención sostenida
- Atención selectiva
- Control de interferencia
- Flexibilidad cognitiva



PSICOESTIMULANTES

NO PSICOESTIMULANTES

PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS



WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT: Treatment with stimulants has been shown to improve the core symptoms of ADHD and remain the mainstay of its treatment. However, a recent study found that stimulant therapy protected youth with ADHD against the subsequent development of MD.



WHAT THIS STUDY ADDS: This study provides novel evidence that stimulant treatment may be protective against the subsequent development of adverse psychopathological and educational outcomes. These findings could assist clinicians in treatment planning and forecasting prognosis for youth with ADHD.

OBJECTIVE: Little is known about the effect of stimulant treatment in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the subsequent development of comorbid psychiatric disorders. We tested the association between stimulant treatment and the subsequent development of psychiatric comorbidity in a longitudinal sample of patients with ADHD.

METHODS: We conducted a case-control, 10-year prospective follow-up study into young-adult years of youth with ADHD. At baseline, we assessed consecutively referred white male children with ($n = 140$) and without ($n = 120$) ADHD, aged 6 to 18 years. At the 10-year follow-up, 112 (80%) and 105 (88%) of the children in the ADHD and control groups, respectively, were reassessed (mean age: 22 years). We examined the association between stimulant treatment in childhood and adolescence and subsequent comorbid disorders and grade retention by using proportional hazards survival models.

RESULTS: Of the 112 participants with ADHD, 82 (73%) were previously treated with stimulants. Participants with ADHD who were treated with stimulants were significantly less likely to subsequently develop depressive and anxiety disorders and disruptive behavior and less likely to repeat a grade compared with participants with ADHD who were not treated.

CONCLUSIONS: We found evidence that stimulant treatment decreases the risk for subsequent comorbid psychiatric disorders and academic failure in youth with ADHD. *Pediatrics* 2009;124:71–78

Pediatrics 2009;124;71-78

J. Biederman et al

Abstract**OBJECTIVE:**

The Food and Drug Administration currently requires the package inserts of most psychostimulant medications to list the presence of a tic disorder as a contraindication to their use. Approximately half of children with Tourette's syndrome experience comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). We sought to determine the relative efficacy of different medications in treating ADHD and tic symptoms in children with both Tourette's syndrome and ADHD.

METHOD:

We conducted a PubMed search to identify all double-blind, randomized, placebo-controlled trials examining the efficacy of medications in the treatment of ADHD in the children with comorbid tics. We used a random effects meta-analysis with standardized mean difference as our primary outcome to estimate the effect size of pharmaceutical agents in the treatment of ADHD symptoms and tics.

RESULTS:

Our meta-analysis included nine studies of dextroamphetamine, methylphenidate, and deprenyl. Methylphenidate, alpha-2 agonists improved ADHD symptoms in children with comorbid tics. Alpha-2 agonists improved comorbid tic symptoms. Although dextroamphetamine worsens tics, there was no significant effect in this term.

CONCLUSIONS:

Methylphenidate seems to offer the greatest benefit. Alpha-2 agonists seem to worsen tic symptoms. Alpha-2 agonists improved ADHD symptoms. Atomoxetine and desipramine improved ADHD symptoms in children with comorbid tics. Supratherapeutic doses

1. Metilfenidato, alfa agonistas, desimpamina y atomoxetina demostraron eficacia en mejorar síntomas de TDAH en niños con tics.
2. MTF presentó mayor efecto en síntomas TDAH
3. Alfa agonistas y atomoxetina mejoraron tics.
4. Alfa agonistas mejor combinación de mejora de tics y TDAH.
5. Dosis supratérmicas de dextroanfetamina empeoraron los tics
6. No hubo evidencia de que metilfenidato empeorara tics a corto plazo

[M. Bloch,](#)



Controversias y algunas evidencias

¿Quién debe hacer el diagnóstico?



D El diagnóstico del TDAH en niños y adolescentes debe realizarse por un **facultativo** con entrenamiento y experiencia en el diagnóstico del TDAH y sus comorbilidades más frecuentes.



The primary care clinician should initiate an evaluation for ADHD for any child 4 through 18 years of age who presents with academic or behavioral problems and symptoms of inattention, hyperactivity, or impulsivity (quality of evidence B/strong recommendation).

Protocolo
AP - E
I y II

Los **pediatras de Atención Primaria** son las figuras claves en el diagnóstico y en el seguimiento. El pediatra de Atención Primaria conoce al niño, su familia y entorno y debe afrontar los problemas de alta prevalencia. Es el profesional mejor situado para establecer la orientación diagnóstica inicial y la coordinación con otros profesionales de Sanidad, Educación y Servicios Sociales.

Consenso
AP - E
III

Por sus características, Prevalencia, Impacto, Vulnerabilidad constituye un claro ejemplo de patología que debe ser abordada desde la **Atención Primaria**.
¿INCLUIR EN CARTERA DE SERVICIOS?

¿Cómo debemos de hacer el diagnóstico?



D

- Para el diagnóstico del TDAH en niños y adolescentes se recomienda emplear los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR o de la CIE-10.
- El diagnóstico del TDAH en niños es exclusivamente clínico.



DSM-IV-TR – information should be obtained primarily from reports from parents or guardians, teachers, and other school and mental health clinicians involved in the child's care
(quality of evidence B/strong recommendation).

Protocolo
AP - E
I y II

La ENTREVISTA CLINICA es la herramienta más importante
_ Recoger información de al menos 3 fuentes(padres, niño y profesores), utilizando los criterios DSM-IV

Consenso
AP - E
III

El diagnóstico se establece cumpliendo unos criterios operativos bien del DSM-IV-TR o de la CIE 10. Clínicamente se emplea más el criterio del DSM-IV-TR.

Las escalas específicas del TDAH son útiles para el diagnóstico



C

Las escalas específicas para el TDAH pueden usarse, de forma complementaria y nunca como sustitutos de la entrevista clínica, para detectar la presencia y evaluar la intensidad de los síntomas nucleares.



Las escalas de clasificación del comportamiento siguen siendo el estándar de cuidado en la evaluación de los criterios diagnósticos para el TDAH

Protocolo
AP - E
I y II

Escalas específicas de evaluación (versión abreviada de **SNAP-IV**) para Orientar el diagnóstico , controlar la evolución y valorar respuesta al tratamiento

Consenso
AP - E
III

Existen encuestas que pueden hacer sospechar la existencia de un problema pero no se puede establecer el diagnóstico por ellas. Una de las más utilizadas es el test de Conners para padres y profesores; existe una versión adaptada del Conners para profesores y para la población española por Farré y Narbona: el **EDAH**

Debemos hacer cribado en el PSI



Se recomienda prestar especial atención a las poblaciones de riesgo:

- Antecedentes familiares de TDAH
- Prematuros
- Bajo peso al nacimiento
- Ingesta de tóxicos durante la gestación
- Traumatismos craneoencefálicos (TCE) graves

Protocolo
AP - E
I y II

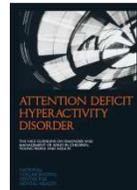
CRIBADO para TDHA en las revisiones del PSI una vez comenzada la etapa escolarización del niño (guía AAP)

Valorar 3 factores

- Rendimiento escolar del niño
- Si le gusta asistir a la escuela
- Si existen problemas de comportamiento



Los fármacos son eficaces ¿ son seguros ?



Metilfenidato y Atomoxetina

Recomendación **A**

Metilfenidato > Atomoxetina – alfa2-adrenergico-agonistas

- ✓ Reducción de síntomas primarios
- ✓ Aumento de la atención sostenida
- ✓ Mejoría de las relaciones sociales
- ✓ Mejoría de la autoestima

Los fármacos son eficaces ¿ son seguros ?



EC
2++
2+

No hay un consenso en relación a la repercusión a largo plazo en el crecimiento de los niños y adolescentes en tratamiento farmacológico con metilfenidato y atomoxetina. Puede existir una leve disminución en el peso y la talla. Estos efectos parece ser que se atenúan con el tiempo



C

Se recomienda realizar un seguimiento regular del crecimiento de los niños y adolescentes con TDAH, durante el tratamiento farmacológico con metilfenidato y atomoxetina.

Los fármacos son eficaces ¿son seguros?



FDA
ECA
1++

las actitudes suicidas se dieron con una frecuencia del 0,44% en los pacientes tratados con atomoxetina (6 de los 1.357 pacientes tratados, 1 caso de intento de suicidio y 5 de ideas de suicidio). No hubo casos en el grupo tratado con placebo (n=851). El rango de edad de los niños que experimentaron estos comportamientos fue de 7 a 12 años. Cabe destacar que el número de pacientes adolescentes incluidos en los ECA fue bajo.

Los fármacos son eficaces ¿ son seguros ?



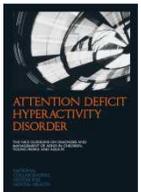
**EC
2+**

El metilfenidato se asocia de manera estadísticamente significativa a la presencia de alteraciones hemodinámicas clínicamente insignificantes. Las muertes súbitas directamente vinculadas al fármaco son muy raras, aunque sí se han hallado arritmias ventriculares y supresión de la función cardíaca asociadas al abuso de metilfenidato (AHA, 2008)



**EC
2+**

En estudios a corto plazo, se han asociado a la atomoxetina un pequeño incremento en la presión arterial sistólica en adultos y un aumento marginal en la presión arterial diastólica en adultos y niños, que disminuye con la suspensión de la medicación (Wernicke, 2003). Se han referido muertes súbitas en niños bajo tratamiento con atomoxetina (AHA, 2008)



D

Antes de iniciar el tratamiento farmacológico se debe realizar un examen físico que incluya medición de la presión arterial, frecuencia cardíaca, peso y talla. Se deben buscar antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular, de historia de síncope relacionado con el ejercicio, u otros síntomas cardiovasculares

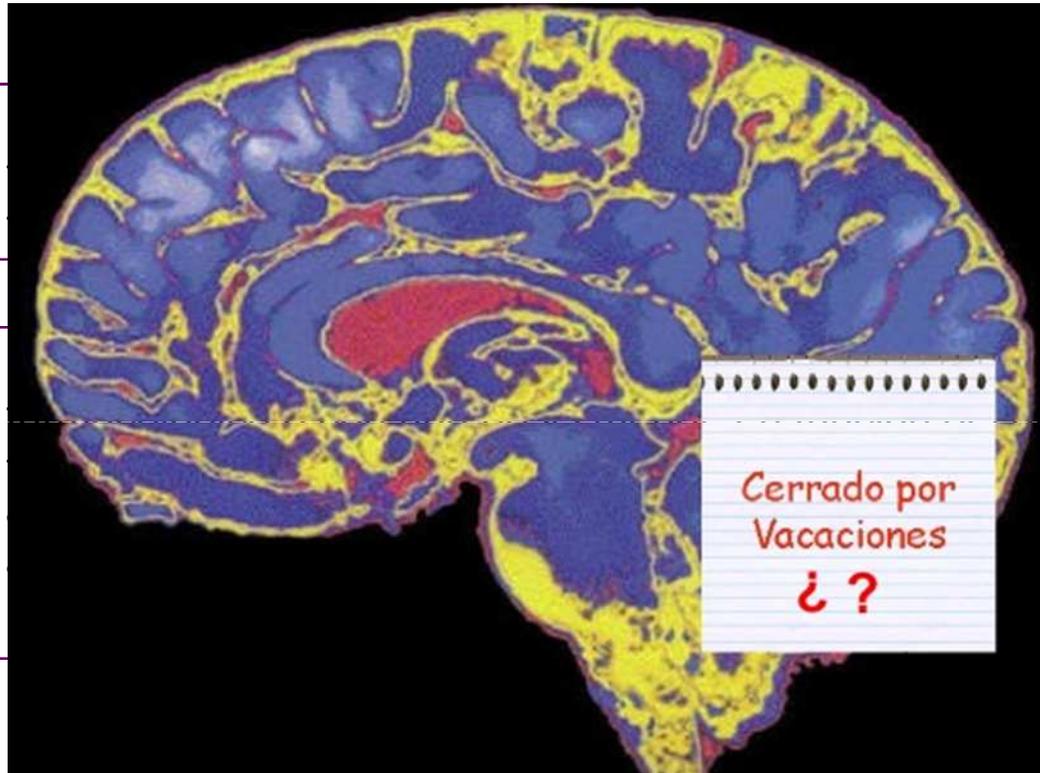
Los fármacos son eficaces ¿ son seguros ?

*Psychiatric Times. Vol. 29 No. 11
WHAT'S NEW IN ADHD, Practical Tips
From New Research on ADHD
By Gabriel Kaplan, MD | 5 de
noviembre de 2012*

Table		
Recently published articles on the cardiovascular safety of ADHD agents		
Authors	Methodology	Findings
Hammermess ⁴	Literature review through May 2011	Mean elevation of blood pressure \leq 5 mm Hg and heart rate \leq 10 beats/min; subjective complaints rarely led to cardiovascular events; no tolerance to blood pressure/heart rate increases; routine ECG not recommended; perform cardiovascular screening to detect silent conditions
Schelleman ⁵	Large database: 241,417 users (aged 3 to 17 years) of stimulants/atomoxetine, selected from commercial and Medicaid databases; compared with 965,668 non-users for presence of cardiac events	Rate of cardiovascular events in users was low and no higher than in nonusers; although some methodological limitations existed, there was no difference in risk of cardiac events between users and nonusers
Habel ⁶	Large database: 150,359 stimulant/atomoxetine users (aged 25 to 64 years) and 292,839 nonuser cohorts drawn from computerized health records compared for presence of serious cardiovascular events	Current or new use of ADHD medications, compared with nonuse or remote use, was not associated with an increased risk of serious cardiovascular events, such as heart attack, sudden cardiac death, or stroke
Cooper ⁷	Large database: cohort study of 1,200,438 subjects (aged 2 to 24 years) using automated data from health plans (congenital heart disease patients included); users of any ADHD agent were compared with non-users to establish risk of serious cardiovascular events	Use of ADHD drugs was not associated with an increased risk of serious cardiovascular events; although a doubling of the risk could not be ruled out, the absolute magnitude of any increased risk would be low
Olfson ⁸	Large database: 89,031 stimulant users and 82,095 nonusers from a commercial database compared for presence of cardiovascular events	Use of stimulants was not associated with increased risk of cardiovascular events in healthy children
Vitiello ⁹	Clinical trial: 10-year follow-up of original MTA population; medicated children were compared with nonmedicated and previously medicated children for heart rate and blood pressure	There was no risk of hypertension over 10-year period observed; medicated children had higher heart rates, although there were no cardiovascular events

MTA, Multimodal Treatment Study of Children With ADHD.

Vacaciones terapéuticas



o («vacaciones
mática en el

iento
uerdo entre la
o concreto de:

ación del

Los efectos de las vacaciones de los fines de semana se evaluaron en un estudio controlado en el que 40 niños y adolescentes fueron asignados al azar para recibir metilfenidato dos veces por día, siete días a la semana o dos veces al día durante la semana y los fines de semana de placebo. No hubo diferencias entre los grupos sobre las calificaciones de maestros Lunes o calificaciones de fin de semana para padres, pero los del grupo de descanso del fármaco tenía insomnio significativamente menor .

Terapia Psicológica



B

Los niños y adolescentes con TDAH precisan de un programa de intervención individualizado en la escuela que incluya aspectos académicos, sociales y conductuales



B

Se recomienda la aplicación de un programa de entrenamiento conductual para los padres de los niños y adolescentes diagnosticados de TDAH, con o sin comorbilidad.

D

Se recomienda la terapia cognitivo-conductual como tratamiento inicial en cualquiera de las siguientes situaciones:

- los síntomas del TDAH son leves
- el impacto del TDAH es mínimo
- hay una notable discrepancia sobre la frecuencia e intensidad de los síntomas entre los padres, o entre éstos y los profesores
- el diagnóstico de TDAH es incierto
- los padres rechazan el empleo de medicación
- en niños menores de 5 años



Estas organizaciones recomiendan que los profesionales de la Salud Mental Infantojuvenil deban poner el mayor interés en realizar un correcto y estricto diagnóstico de los TDAH en los niños y establezcan un tratamiento medicamentoso solamente con posterioridad a la tentativa de otro tipo de tratamientos psicopedagógicos y/o conductuales. Tanto la UNICEF como la OMS recalcan que esta alerta debe implicar a los clínicos y neurobiólogos, pero, sobre todo, a los responsables de la política educativa y sociofamiliar y a los propios padres de los niños afectados.

Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). Estado mundial de la infancia. Conmemoración de los 20 años de la Convención sobre los Derechos del Niño. [New York: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia \(UNICEF\); 2009.](#)

World Health Organization (WHO). [Mental Health Atlas 2011. Geneva: World Health Organization; 2011.](#)

Y las terapias alternativas



D

La eliminación de colorantes artificiales y aditivos de la dieta no está recomendada como tratamiento general aplicable en niños y adolescentes

C

La dieta suplementaria de ácidos grasos no está recomendada como tratamiento general aplicable en niños y adolescentes con TDAH

✓

No se recomiendan los tratamientos de optometría, estimulación auditiva, osteopatía y psicomotricidad en el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes.

B

No se recomiendan los tratamientos de homeopatía, medicina herbaria y *biofeedback* por encefalograma en el tratamiento del TDAH en niños



*Muchas
Gracias!!*

