

## ■ REVISIÓN

# Tratamiento actual del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

## *Actual treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)*

M.<sup>ª</sup>D. Palomino, C. Pérez Guerrero, M.<sup>ª</sup>J. Martín-Calero

Grupo de Investigación en Farmacoterapia y Atención Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

**ABREVIATURAS:**

ATX: atomoxetina; DA: dopamina; MTF: metilfenidato; MTF-LI: metilfenidato de liberación inmediata; NA: noradrenalina; RAM: reacción adversa medicamentosa; SFT: seguimiento farmacoterapéutico; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

**RESUMEN**

El tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) incluye intervenciones farmacológicas, psicosociales y educativas, y en él se aconseja un diseño personalizado teniendo en cuenta las características del paciente, el tipo de trastorno y la comorbilidad que lo acompaña. Los fármacos de primera línea son el psicoestimulante metilfenidato (MTF) y atomoxetina (ATX), un simpaticomimético de acción central no estimulante. Ambos reducen las manifestaciones clínicas de inquietud, inatención e impulsividad, mejorando la calidad de las relaciones sociales y el rendimiento académico. Metilfenidato bloquea el transportador presináptico de dopamina (DA) y noradrenalina (NA), aumentando la concentración de estos neurotransmisores en el espacio presináptico neuronal. Se presenta en formas de liberación inmediata (LI) (Rubifen® y Medicebran® en preparados de acción prolongada con tecnología OROS® [osmotic controlled-release oral delivery system], Concerta® y Metilfenidato Sandoz®) y en *pellets* (Medikinet®), que permiten seleccionar adecuadamente la dosis y la pauta posológica. Las formas de LI pueden inducir efecto rebote al provocar un pico plasmático elevado que decae en poco tiempo. Atomoxetina (Strattera®) es un inhibidor muy selectivo y potente del transportador presináptico de NA; aumenta los niveles de NA y DA en la corteza prefrontal, pero no en las regiones corticales relacionadas con el desarrollo de tics o riesgo de abusos de sustancias. Puede ser la alternativa a MTF cuando éste pierde eficacia o está contraindicado. La efectividad de ambos fármacos debe considerarse a partir de las 2-4 semanas. Sus reacciones adversas son numerosas y con frecuencia causan malestar, lo que dificulta la adherencia. Por ello es necesario el seguimiento de estos pacientes, y el farmacéutico puede ejercer un papel destacado para mejorar el cumplimiento y los efectos de la farmacoterapia.

**Palabras clave:** Metilfenidato, atomoxetina, TDAH, tratamiento multimodal.

**ABSTRACT**

Treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) includes pharmacological, psychosocial and educational interventions. A custom designed treatment taking into account patient characteristics, type of disorder and comorbidity must be advisable. First election drugs are the psychostimulant methylphenidate (MTF) and the sympathomimetic not stimulant atomoxetine (ATX). These drugs reduce the clinical manifestations of restlessness, inattention and impulsivity, improving the quality of social relationships and academic performance. MTF blocks the presynaptic dopamine (DA) and norepinephrine (NA) transporters increasing the concentration of these neurotransmitters in the presynaptic neuron. Both of them are available in the pharmaceutical forms of immediate release (IR) (Rubifen® and Medicebran®, prolonged acting preparations with OROS® [osmotic controlled-release oral delivery system] technology, Concerta® and Metilfenidato Sandoz®) and *pellets* (Medikinet®), that allow to select adequately the dose and the posology. The LI forms can induce rebound effect by provoking an elevated plasma peak that decays in little time. Atomoxetine (Strattera®) is a very selective and potent inhibitor of the presynaptic NA transporter; it increases the levels of NA and DA in the prefrontal cortex, but not in the cortical regions related to the development of tics or risk of substance abuse. It can be an alternative to MTF when it loses efficacy or is contraindicated. The effectiveness of both drugs should be considered after 2-4 weeks. Adverse reactions are numerous and often cause discomfort, which makes adherence difficult. Therefore, it is necessary to follow these patients, and the pharmacist can play a prominent role to improve compliance and the effects of pharmacotherapy.

**Fecha de recepción:** 03/05/2013. **Fecha de aceptación:** 26/06/2013.

**Correspondencia:** M.<sup>ª</sup> D. Palomino Aguilar. Búho Real, 25. El Puerto de Santa María. 11500 Cádiz.

**Correo electrónico:** palominolola@gmail.com

certa<sup>®</sup> and Metilfenidato Sandoz<sup>®</sup>) and pellets (Medikinet<sup>®</sup>), allowing a proper selection of dosage pattern. IR pharmaceutical forms can induce rebounding effect by causing high plasma peak that decays quickly. ATX is a highly selective and a potent inhibitor of pre-synaptic NA transporter, increasing levels of NA and DA in the prefrontal cortex, but not in cortical regions related to the development of tics or risk of substance abuse. It can be an alternative to MTF when this loses effectiveness or is contraindicated. The effectiveness of both drugs must be considered after 2 to 4 weeks of treatment. Their side effects are numerous and often cause discomfort making difficult adherence. Therefore it is necessary to monitor these patients playing pharmacist a leading role in improving the performance and the effects of pharmacotherapy.

**Keywords:** Deficit hyperactivity disorder, atomoxetine, methylphenidate, multimodal treatment.

## Introducción

Las manifestaciones clínicas del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) vienen determinadas por factores biológicos, genéticos, neurológicos y ambientales<sup>1,2</sup>. Su tratamiento, que incluye intervenciones farmacológicas, psicosociales y educativas, se denomina «tratamiento multimodal»<sup>1</sup>.

El tratamiento farmacológico es necesario en más del 80% de los casos debidamente diagnosticados, y su eficacia en el control de los síntomas centrales del TDAH es superior a la intervención psicoeducativa<sup>2-4</sup>. No obstante, existe controversia en este sentido dependiendo del tipo de trastorno, la comorbilidad que lo acompaña y el paciente en concreto, de su edad, su entorno y sus características individuales, por lo que se aconseja un diseño personalizado para cada caso en el que bien pueden compaginarse el tratamiento farmacológico y la terapia psicoeducativa<sup>5</sup>. Es importante considerar el *carácter crónico* y la repercusión, no sólo individual sino también en los ámbitos familiar y escolar, del trastorno. En la tabla 1 se resumen algunas actuaciones en el ámbito educativo y psicosocial que ayudarán al menor a integrarse<sup>5</sup>.

En la actualidad no se dispone de tratamiento curativo para el TDAH, ya que los fármacos se limitan a aliviar los síntomas mientras se están utilizando. Según el National Institute for Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido<sup>1,6</sup>, a la hora de seleccionar el tratamiento farmacológico para tratar a un niño con TDAH deben tenerse en cuenta los siguientes factores:

- Presencia de trastornos comórbidos.
- Posibilidad de experimentar reacciones adversas de los fármacos.
- Adherencia al tratamiento: una o varias dosis, preferencia de no administrar fármacos en el horario escolar, etc.
- Posibilidad de abuso de la sustancia por el menor o su entorno.
- Preferencia del menor y de sus padres.

La farmacoterapia del TDAH<sup>6-8</sup> se limita a dos grandes grupos terapéuticos: estimulantes y no estimulantes. En la tabla 2A se resume el tratamiento de primera elección aprobado en nuestro país y fuera de él, y en la tabla 2B exponemos el tratamiento de segunda elección<sup>8</sup>.

## Tratamiento de primera línea utilizado en España: metilfenidato y atomoxetina

### Propiedades y mecanismo de acción de metilfenidato

El clorhidrato de metilfenidato (MTF) es el único estimulante indicado para el tratamiento del TDAH disponible en España, y es el fármaco de primera elección desde su comercialización en mayo de 1981. Pertenece al grupo «Psicoestimulantes, agentes usados para el TDAH y nootrópicos»<sup>9</sup>. Es un estimulante suave con efectos más destacados sobre las actividades mentales que sobre las motoras. Su uso está aprobado para niños mayores de 6 años y adolescentes, demostrando su eficacia en el 60-75% de los casos; reduce las manifestaciones clínicas de inque-

**Tabla 1.** Intervenciones psicosociales y educativas en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) infantil

- Educación del menor
  - Ayudarle a conocer su trastorno. Sus debilidades (impulsividad, falta de atención, hiperactividad, etc.) y fortalezas. No está solo, existen muchos niños y adolescentes con TDAH
  - Desarrollar habilidades sociales y académicas que mejoren su autoestima y favorezcan sus relaciones con la familia, la escuela y las amistades
  - Ensayar un manejo de la resolución de problemas que le dé seguridad
- Intervención familiar
  - Procurar a los padres información sobre el TDAH; evitar sentimientos de culpabilidad
  - «Refuerzo positivo»: es más útil reforzar pequeñas acciones logradas que el castigo de las no conseguidas
  - Definir reglas claras: órdenes concisas y sencillas, límites infranqueables y otros negociables. Apreciar los esfuerzos
  - Dividir las tareas en pasos más sencillos
  - Mantener el orden y la rutina en el ambiente familiar: utilizar agendas, preparar la ropa y los libros la noche anterior, hablar de cambios con anterioridad, etc.
  - Adelantarse a los acontecimientos: llevar siempre lápices, juegos o distracciones que mantengan al niño tranquilo durante largo rato
  - Aumentar la disciplina. Un menor con TDAH no tiene por qué ser un niño maleducado, aunque le lleve mayor tiempo aprender
  - Utilizar el «tiempo fuera»: cuando un niño se descontrola ante una situación, retirarle toda atención hasta que se le pase el disgusto. Hacerle recapacitar sobre qué ha sucedido y felicitarlo por haber hecho correctamente el «tiempo fuera»
  - Aprender a quererlo y aceptarlo tal como es
- Intervención en el ámbito escolar y académico
  - Mostrar al profesor qué es el TDAH y cómo puede ayudar a la integración del niño
  - Mostrar al profesor estrategias para colaborar: mantener una rutina predecible en clase
  - Evitar la distracción: situarlo en primera fila, junto a compañeros más tranquilos, y supervisarlos a menudo; así no se distraerá tan fácilmente
  - Mantener su atención: mirarle a los ojos, tocarle el hombro al pasar junto a él
  - Proporcionarle un tiempo extra para que escriba despacio y bien. Fraccionar algunos exámenes para que vaya poco a poco
  - Premiar los avances por pequeños que sean (con palabras de ánimo, notas de satisfacción, etc.)
  - Permitirle salir del aula si se le ve muy agitado: a hacer algún recado, para ir al baño
  - Mejorar la conducta frente a la tarea académica; instaurar un hábito de estudio
  - Es muy importante que exista un plan de apoyo académico coordinado con la familia y con el equipo médico
  - Si el niño va medicado, el profesor tendrá que conocer la medicación y sus posibles efectos adversos para estar alerta
- Intervención a escala social
  - Actividades extraescolares en las que el pequeño mejore las relaciones sociales, como por ejemplo las artes marciales, donde aprenderá control y no competirá directamente con otros compañeros
  - En actividades tipo *scouts* los niños aprenden a amar la naturaleza, aceptar la disciplina, convivir en grupos, pedir y dar ayuda, etc.
  - Deportes en general. Se deberá contar con el monitor o entrenador, que conocerá el TDAH para saber cómo manejarlo y cómo integrarlo en el equipo. Se enseñará al menor la importancia de competir, participar y pertenecer al equipo, así como a manejar la frustración ante una derrota o ante la falta de protagonismo

tud, inatención e impulsividad y aumenta la calidad de las relaciones sociales, disminuyendo la agresividad y mejorando la obediencia. También mejora la agresividad, el trastorno desafiante y el rendimiento académico<sup>10</sup>.

Su mecanismo de acción en el TDAH no está aún esclarecido. Al parecer bloquea el transportador presináptico de dopamina (DA) y noradrenalina (NA), aumentando así su concentración en el espacio presináptico neuronal y mejorando su biodisponibilidad<sup>11</sup>.

Está disponible en varias presentaciones que permiten un ajuste individualizado de dosis para cada paciente. Las formas de liberación inmediata (LI) Rubifen® y Medicebran<sup>®9,11</sup> se formulan como comprimidos pequeños, masticables o fraccionables, que liberan MTF de absorción muy rápida. Pueden tomarse con o sin alimentos. Se debe

**Tabla 2A.** Tratamiento farmacológico de primera línea en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

Fármacos estimulantes			Fármacos no estimulantes			
Fármacos de primera línea						
Comercializados en España						
MTF	Comprimidos de liberación inmediata	<b>Rubifen<sup>®</sup>:</b> 5, 10 y 20 mg <b>Medicebran<sup>®</sup>:</b> 5, 10 y 20 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>2 o 3 veces al día</b></li> <li>• <b>Dosis diaria ≤60 mg</b></li> <li>• Efecto <b>inmediato</b>, duración <b>2-4 h</b></li> <li>• Comprimidos pequeños, fáciles de tragar</li> <li>• Se puede fraccionar</li> <li>• Fácil evaluación de los efectos secundarios</li> <li>• Precio más económico</li> <li>• Necesidad de administrar en la escuela</li> </ul>	ATX	<b>Strattera<sup>®</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1 vez al día</b></li> <li>• <b>Dosis diaria:</b> 1,2 mg/kg/día en &lt;70 kg y 80 mg en &gt;70 kg</li> <li>• El efecto tarda <b>1-2 semanas</b> en aparecer</li> <li>• Duración del efecto <b>24 h</b>, acción homogénea</li> <li>• No deben abrirse; tragarlas enteras</li> <li>• Sin efecto rebote</li> <li>• No provocan efecto euforizante ni abuso</li> </ul>
	Comprimidos de liberación retardada OROS <sup>®</sup>	<b>Concerta<sup>®</sup>:</b> 18, 27, 36 y 54 mg <b>Metilfenidato Sandoz<sup>®</sup>:</b> 18, 36 y 54 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1 vez al día</b></li> <li>• <b>Dosis diaria ≤54 mg</b></li> <li>• Efecto en <b>1-2 h</b>, duración <b>10-12 h</b></li> <li>• No fraccionar ni machacar</li> <li>• Dificultad para tragar en niños</li> <li>• El efecto tarda 1-2 h en aparecer</li> </ul>			
	Cápsulas de liberación retardada Pellets <sup>®</sup>	<b>Medikinet<sup>®</sup>:</b> 10, 20, 30 y 40 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1 vez al día</b></li> <li>• <b>Dosis diaria ≤40 mg</b></li> <li>• Efecto en <b>&lt;30 min</b>, duración <b>≈ 8 h</b></li> <li>• Posibilidad de abrir la cápsula y mezclar con zumo, yogur, etc.</li> <li>• No usar con antiácidos</li> </ul>			

(Continúa)

comenzar con la dosis más baja (2,5 o 5 mg), dependiendo del peso y la edad del menor, 2 o 3 veces al día, e ir subiendo 2,5/5 mg/semana hasta alcanzar la dosificación deseada. La pauta posológica debe ser desayuno, comida y merienda. No se debe administrar más tarde de las 17:00 h a fin de evitar la dificultad para conciliar el sueño. El rango de dosis establecido oscila entre 0,5 y 2 mg/kg/día, no debiendo sobrepasar los 60 mg/día. El efecto real se alcanza a las 3 semanas de tratamiento continuado, aunque desde la primera toma ya se pueden observar cambios. Puede inducir efecto rebote al provocar un pico plasmático elevado que decae en poco tiempo.

Los preparados de acción prolongada con tecnología OROS<sup>®</sup> (*osmotic controlled-release oral delivery system*), Concerta<sup>®</sup> y Metilfenidato Sandoz<sup>®9,11</sup>, consisten en un comprimido recubierto de varias capas de MTF. De la más externa se libera el principio activo de forma inmediata, consiguiéndose una concentración inicial máxima de 1-2 horas; y de las capas interiores se va liberando paulatina y gradualmente a lo largo de 10-12 horas<sup>12</sup>. Se realiza una sola toma por la mañana, durante o tras el desayuno. Debe tragarse, no masticarse ni fragmentarse, y no influye en su absorción la toma conjunta o no de alimentos. Es recomendable comenzar con la menor dosis (18 mg) e ir aumentando semanalmente según la respuesta obtenida. La dosis máxima establecida en España es de 54 mg/día,

**Tabla 2A.** Tratamiento farmacológico de primera línea en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (continuación)

Fármacos estimulantes		Fármacos no estimulantes	
<b>Fármacos de primera línea</b>			
<b>No comercializados en España</b>			
MTF	<b>Parches transdérmicos</b> <b>Daytrana</b> <sup>®</sup> : 10, 15, 20 y 30 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 vez al día</li> <li>• Efecto en 2 h, duración 9-10 h</li> <li>• Personalización del tratamiento retirando antes el parche</li> <li>• Puede mojarse</li> <li>• Disponible en Estados Unidos</li> </ul>	Guanfacina
	<b>Cápsulas de liberación retardada (Dextro-MTF)</b> <b>Focalin</b> <sup>®</sup> : 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 y 40 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 vez al día</li> <li>• Imposibilidad de abrir la cápsula</li> <li>• Mayor eficacia que MTF a menor dosis</li> <li>• Disponible en Estados Unidos</li> </ul>	<b>Intuniv</b> <sup>®</sup> <b>Tabletas de liberación retardada</b> : 1, 2, 3 y 4 mg
	<b>Cápsulas de liberación retardada</b> <b>Ritalin-LA</b> <sup>®</sup> : 10, 20, 30 y 40 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 vez al día</li> <li>• Posibilidad de abrir la cápsula</li> <li>• 50% MTF-LI + 50% MTF-LR</li> <li>• Disponible en Estados Unidos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 vez al día</li> <li>• En monoterapia o asociado a estimulantes</li> <li>• En intolerantes a los estimulantes, en caso de tics e hiperactividad aguda</li> <li>• Disponible en Estados Unidos</li> </ul>
	<b>Cápsulas de liberación retardada</b> <b>Equasym XL</b> <sup>®</sup> : 10, 20 y 30 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 vez al día</li> <li>• Posibilidad de abrir la cápsula</li> <li>• 30% MTF-LI + 70% MTF-LR</li> <li>• Duración ≈ 8 h</li> <li>• Disponible en 11 países europeos</li> </ul>	
Dextroanfetamina	<b>Dexedrine</b> <sup>®</sup> <b>Tabletas de liberación inmediata</b> : 5 mg <b>Cápsulas de liberación retardada</b> : 5 y 10 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 vez al día</li> <li>• Semivida más larga que MTF</li> <li>• Disponible en Estados Unidos</li> <li>• En caso de falta de efecto de los estimulantes</li> </ul>	
Lis-dexanfetamina	<b>Vyvanse</b> <sup>®</sup> <b>Cápsulas</b> : 20, 30, 40, 50, 60 y 70 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 vez al día</li> <li>• Escaso potencial de abuso</li> <li>• Autorizado en Estados Unidos en niños y adultos</li> </ul>	
Mezcla de sales de anfetamina y dextroanfetamina	<b>Adderall</b> <sup>®</sup> <b>Comprimidos</b> : 5, 10, 20 y 30 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efecto 8-12 h</li> <li>• Disponible en Estados Unidos</li> <li>• Precaución en cardiopatías</li> </ul>	
Pemolina magnésica	<b>Cylert</b> <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En desuso por hepatotoxicidad grave</li> </ul>	

ATX: atomoxetina; MTF: metilfenidato; MTF-LI: metilfenidato de liberación inmediata; MTF-LR: metilfenidato de liberación retardada.

aunque esta recomendación no tiene en cuenta el peso del paciente. Al mantener un perfil más estable, evita el efecto rebote<sup>12</sup>.

Metilfenidato de acción prolongada con tecnología *pellet* (Medikinet<sup>®</sup>)<sup>9,11</sup> son cápsulas que contienen dos tipos de gránulos, el 50% de liberación inmediata y el 50% de liberación retardada, con cubierta de protección gástrica que

**Tabla 2B.** Tratamiento farmacológico de segunda línea en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

Fármacos estimulantes	Fármacos no estimulantes
<b>Fármacos de segunda línea</b>	
<b>Modafilino</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimulante de acción central utilizado en la narcolepsia del adulto</li> <li>• En España no indicado en el TDAH</li> <li>• Fármaco de reserva para el TDAH en otros países</li> <li>• RAM: insomnio, náuseas, anorexia</li> </ul>	<b>Bupropión</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidepresivo utilizado en la dependencia de nicotina y en la depresión mayor</li> <li>• En España no indicado en el TDAH</li> <li>• De reserva en otros países para pacientes adolescentes con comorbilidad de depresión, trastorno bipolar, trastorno negativista desafiante y abuso de sustancias</li> <li>• El efecto tarda 4-6 semanas en aparecer</li> <li>• RAM: disminución del apetito, sequedad de boca, nerviosismo e insomnio</li> </ul>
	<b>Venlafaxina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidepresivos ISRS utilizados en la depresión mayor, la ansiedad generalizada y el trastorno de pánico</li> </ul>
	<b>Reboxetina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En España no aprobado su uso en menores de 18 años y, de usarse, vigilar estrechamente los comportamientos suicidas</li> <li>• Se usa, no obstante, como alternativa a MTF en el TDAH + depresión o ansiedad comórbidas</li> </ul>
	<b>Clonidina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidepresivo alfanoradrenérgico</li> <li>• En Estados Unidos se aprueba su uso en el TDAH como monoterapia o asociado a estimulantes</li> <li>• RAM: hipotensión y sedación importantes</li> <li>• Retirada de la medicación de forma gradual</li> <li>• <b>Existen casos de muerte súbita unida a MTF: no se recomienda su utilización conjunta</b></li> </ul>
	<b>Desipramina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidepresivos tricíclicos</li> </ul>
	<b>Imipramina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tercera y cuarta elección en el TDAH debido a las RAM: arritmias cardiovasculares, sedación, estreñimiento, ganancia de peso</li> </ul>
	<b>Nortriptilina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Larga semivida: administrar 1 vez al día</li> <li>• Ausencia de potencial de abuso</li> <li>• <b>Desipramina: existen casos de muerte súbita en niños; desaconsejado su uso</b></li> </ul>

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; MTF: metilfenidato; RAM: reacción adversa medicamentosa.

resiste el medio ácido<sup>13</sup>. Su absorción se produce al llegar al duodeno. Se administra una sola dosis por la mañana, que debe tomarse durante o tras el desayuno. La toma con alimentos sólidos favorece la permanencia en el medio ácido del estómago el tiempo suficiente para que la liberación de los *pellets* de acción prolongada llegue al duodeno más tarde. Las cápsulas se pueden abrir y mezclar su contenido con líquidos, compota o yogur para favorecer su administración a los niños. El efecto se prolonga durante 8-10 horas. Su dosificación no debe sobrepasar los 2 mg/kg/día o una dosis total de 60 mg/día. Se suele empezar por la dosis más baja (10 mg) para ir subiendo tras observar el efecto presentado, teniendo en cuenta que equivaldría a 5 mg de MTF-LI en el desayuno y otros 5 mg a la hora de la comida.

### Propiedades y mecanismo de acción de atomoxetina

Es el primer fármaco no estimulante utilizado en el tratamiento del TDAH en España. Comercializado desde julio de 2008, pertenece al grupo «Simpaticomiméticos de acción central» sin propiedades estimulantes ni antidepresivas<sup>9,14-16</sup>. Ha demostrado una efectividad similar a los fármacos estimulantes y se lo considera una opción muy a tener en cuenta en aquellos menores en los que MTF no se considera viable (presencia de tics o dificultad para conciliar el sueño, patologías comórbidas como depresión o ansiedad, falta de eficacia...) o en pacientes con riesgo de abuso

de sustancias en los que los estimulantes estarían contraindicados. Su uso está aprobado para niños mayores de 6 años, adolescentes y adultos, mejorando no sólo los síntomas principales del TDAH, sino también las relaciones sociales y familiares, así como la autoestima.

Es un inhibidor muy selectivo y potente del transportador presináptico de NA. Activa los niveles de NA y DA en la corteza prefrontal, pero no así en las regiones corticales relacionadas con el desarrollo de tics o de riesgo de abuso de sustancias<sup>15,16</sup>.

Se absorbe rápidamente tras su administración oral. No influye el hecho de tomarlo con o sin alimentos y alcanza un nivel plasmático máximo tras 1 o 2 horas. Se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina como O-glucurónico de la 4-hidroxiatomoxetina. Posee una semivida plasmática de 4 horas en metabolizadores rápidos y de unas 19 horas en metabolizadores lentos (para los que habrá que considerar un inicio con dosis menores). El efecto empieza a notarse pasados unos 15 días tras su primera administración y su duración es de unas 24 horas, lo que permite un mejor control de los síntomas durante la noche y las primeras horas de la mañana.

La única especialidad disponible en España es Strattera<sup>®9,11</sup>, que se presenta en cápsulas duras de 10, 18, 25, 40, 60, 80 y 100 mg. Puede administrarse en una única dosis por la mañana, con o sin alimentos. Las cápsulas deben tomarse enteras, sin romperse ni espolvorearse, y pueden ser ingeridas con o sin comida. El inicio del efecto se manifiesta pasadas 1-2 semanas; su efectividad y su eficacia deben considerarse a partir de las 2-4 semanas, y si la respuesta no es la deseable podrían aumentarse las dosis hasta el máximo recomendado. En caso de tener que suprimir la medicación, no es necesaria una interrupción progresiva.

### Reacciones adversas de metilfenidato y atomoxetina

En la tabla 3 se registran las reacciones adversas medicamentosas (RAM) más frecuentes de MTF y de ATX<sup>9,15,16</sup> dependiendo del órgano afectado y de su frecuencia.

### Interacciones medicamentosas de metilfenidato y atomoxetina

Se reflejan en la tabla 4 las interacciones más frecuentes de MTF y ATX<sup>9,15,16</sup>, que habrá que tener en cuenta a la hora de seleccionar el tratamiento adecuado en pacientes con medicación previa.

### Intervención farmacéutica

Desde la farmacia comunitaria se puede intervenir para ayudar a familiares y pacientes de distintas maneras<sup>17,18</sup>:

- El farmacéutico debe involucrarse y procurar una adecuada adherencia al tratamiento. Podrá aconsejar acerca de las estrategias de manejo de los diferentes medicamentos a fin de optimizar los beneficios y disminuir los efectos adversos. Mostrará a los padres la relación directa entre la toma del medicamento y el control de los síntomas, así como la diferencia entre efecto adverso, efecto rebote y efecto por fin de dosificación.
- Ofrecer confianza y seguridad. Por su cercanía al ciudadano, el farmacéutico es depositario de las dudas y preocupaciones que genera el TDAH en los padres/cuidadores y puede informar adecuadamente acerca de este trastorno y su tratamiento. Deberá tranquilizar a los padres acerca de falsos rumores como la predisposición a la adicción a las drogas, ayudarles a superar el sentimiento de culpabilidad y los miedos ante la medicación, etc.
- Orientar hacia la consulta especializada. El farmacéutico es, frecuentemente, el primer profesional sanitario al que se dirigen las familias y deberá orientarles hacia el especialista en psiquiatría infantil correspondiente.
- Tanto MTF como ATX provocan efectos secundarios muy frecuentes e importantes (alteraciones cardiovasculares o psiquiátricas, riesgo de suicidio, etc.) sobre los que debe preguntarse al dispensar el fármaco, con objeto de adelantar una consulta al especialista<sup>19</sup>.
- El seguimiento farmacoterapéutico (SFT) contribuirá a optimizar los resultados del tratamiento y a minimizar los efectos adversos, y ayudará a prevenir riesgos en estos pacientes.

**Tabla 3.** Reacciones adversas más frecuentes de metilfenidato y atomoxetina

	Metilfenidato		Atomoxetina			
	<i>Reacción adversa</i>	<i>Fr</i>	Niños y adolescentes <i>Reacción adversa</i>	<i>Fr</i>	Adultos <i>Reacción adversa</i>	<i>Fr</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito, reducción de peso y altura	F	Disminución del apetito	MF	Disminución del apetito	MF
			Anorexia, disminución de peso	F	Disminución de peso	F
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas	MF	Cefalea, somnolencia	MF	Mareos, cefalea sinusal, parestesia, temblores	F
	Mareos, discinesia, hiperactividad psicomotriz, somnolencia	F	Mareos	F		
	Sedación, temblor	PF	Síncope, temblores, migraña	PF	Síncope, migraña	PF
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, nerviosismo	MF	Irritabilidad, cambios de humor, insomnio	F	Insomnio	MF
	Anorexia, agresividad, agitación, ansiedad, depresión, irritabilidad, comportamiento anormal, cambios de humor, tics nerviosos	F			Disminución de la libido, trastornos del sueño	F
	Trastornos psicóticos, alucinación auditiva, visual y táctil, enfado, ideación suicida, humor alterado, intranquilidad, tristeza, empeoramiento de tics preexistentes del síndrome de Tourette, hipervigilancia, trastornos del sueño	PF	Agresividad, hostilidad, labilidad emocional, despertar precoz, acontecimientos relacionados con el suicidio*	PF	Despertar precoz	PF
	Manía, desorientación, trastornos de la libido, estado de confusión	R	Psicosis (incluyendo alucinaciones), agitación, depresión y estado de ánimo depresivo, ansiedad, tics	NE	Acontecimientos relacionados con el suicidio, agresividad, hostilidad, labilidad emocional, alucinaciones, agitación, depresión y estado de ánimo depresivo, ansiedad, tics	NE
	Intento de suicidio (incluyendo suicidio consumado), humor depresivo transitorio, pensamientos anormales, apatía, comportamientos repetitivos, prestar excesiva atención	MR				
Trastornos cardíacos	Arritmia, taquicardia, palpitaciones	F	Palpitaciones, taquicardia sinusal	PF	Palpitaciones, taquicardia	F
	Dolor en el pecho	PF				
Exploraciones complementarias	Cambios en la presión sanguínea y aumento del ritmo cardíaco	F	Incremento de la presión arterial, incremento de la frecuencia cardíaca	MF	Incremento de la presión arterial, incremento de la frecuencia cardíaca	MF
	Murmullo cardíaco, aumento de las enzimas hepáticas	PF				
Trastornos vasculares	Hipertensión	F	Fenómeno de Raynaud	NE	Sofocos	F
					Frialdad periférica	PF
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal superior, diarrea, náuseas, malestar abdominal, vómito, boca seca	F	Dolor abdominal, náuseas, diarrea	MF	Sequedad de boca, náuseas	MF
	Estreñimiento	PF	Estreñimiento, dispepsia	F	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia	F

MF: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); F: frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Fr: frecuencia; PF: poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); R: rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); MR: muy rara ( $< 1/10.000$ ); NE: notificación espontánea (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). \*Acontecimientos relacionados con el suicidio. Según una revisión reciente de Bushe y Savill<sup>16</sup>, ningún estudio incluyó datos completos de suicidio en pacientes tratados con ATX.

Algunas estrategias y consejos farmacéuticos que pueden ayudar<sup>19,20</sup>:

- **Disminución del apetito.** Administrar MTF y ATX con la comida o justo después. Hacer varias ingestas al día, avisar en el colegio de que no obliguen al menor a comer demasiado para que no le suponga un «castigo», y reforzar con cenas más fuertes.



**Tabla 4.** Interacciones medicamentosas de metilfenidato y atomoxetina

Metilfenidato	Atomoxetina
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IMAO: crisis hipertensivas. Retirar el tratamiento al menos 2 semanas antes de comenzar la administración de MTF</li> <li>• Agentes vasopresores: aumento de la presión arterial</li> <li>• Anticoagulantes cumarínicos, antidepresivos tricíclicos, ISRS, anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, primidona): MTF puede inhibir su metabolismo</li> <li>• Clonidina: se han comunicado efectos adversos graves, incluyendo la muerte súbita, con el uso concomitante de MTF</li> <li>• Antipsicóticos (haloperidol y tioridazina): se han notificado interacciones</li> <li>• Alcohol: por exacerbar las RAM de MTF sobre el sistema nervioso central</li> <li>• Anestésicos halogenados: riesgo de aumento repentino de la presión arterial durante la cirugía. No tomar MTF el día de la intervención</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IMAO: crisis hipertensivas. Retirar el tratamiento al menos 2 semanas antes de comenzar la administración de ATX</li> <li>• Inhibidores CYP2D6 del metabolismo hepático: ISRS (paroxetina, fluoxetina o citalopram), terbinafina o quinidina. ATX se metaboliza por la vía CYP2D6. Será necesario un escalado de dosis más lento y una dosis final de ATX menor</li> <li>• Agonistas <math>\beta_2</math> como salbutamol, sobre todo en dosis elevadas: podría potenciar la acción de éste sobre el sistema cardiovascular</li> <li>• Neurolépticos, antiarrítmicos (procainamida), moxifloxacino, eritromicina, metadona, antidepresivos tricíclicos, litio: prolongan el intervalo QT</li> <li>• Medicamentos de efecto vasopresor</li> <li>• Antidepresivos, neurolépticos, bupropión o tramadol: reducen el umbral convulsivo</li> <li>• Antidepresivos como imipramina, venlafaxina o mirtazapina, o descongestivos como pseudoefedrina o fenilefrina: pueden potenciar los efectos farmacológicos de ATX al aumentar los niveles de noradrenalina</li> </ul>
<p>ATX: atomoxetina; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; MTF: metilfenidato; RAM: reacción adversa medicamentosa.</p>	

- **Disminución del crecimiento.** Monitorizar el peso y la talla en la farmacia. Sugerir al especialista descansos en el tratamiento durante los periodos vacacionales y aprovechar para estudiar la eficacia del tratamiento.
- **Insomnio.** Consultar al especialista si el paciente puede adelantar la toma de MTF-LI de la tarde o reducir esa dosis. Con MTF de acción prolongada, sugerir la administración 1-2 horas antes de levantarse.
- **Aparición de tics.** Sugerir al especialista una disminución de la dosis de MTF si la medicación está siendo efectiva. Si no es así, considerar un cambio de tratamiento.
- **Efectos cardiovasculares.** Evaluar el riesgo cardiovascular previo. Controlar regularmente la presión arterial y el pulso en la farmacia.
- En caso de **riesgo de drogadicción** por parte del paciente, debe preferirse ATX.
- **Efecto rebote.** Suele presentarse al finalizar el tiempo de respuesta de MTF, normalmente por la tarde. Reajustar horarios de tomas. Son preferibles las formas de liberación prolongada.
- **Náuseas y vómitos.** Administrar ATX por la noche. Suelen ceder al mes de tratamiento.
- **Somnolencia.** Administrar ATX por la noche o repartir la dosis en 2 tomas (mañana y noche).
- Observar detenidamente los **cambios de humor y de conducta** (pensamientos anormales, ideas de suicidio, ansiedad, pánico, irritabilidad, etc.) durante los primeros meses de tratamiento con MTF y ATX y en cada ajuste de dosis. Consultar al especialista en caso de producirse.
- **Efectos hepáticos con ATX.** Realizar una determinación de transaminasas. En caso de ictericia, retirar el medicamento.
- Utilizar ATX con precaución en pacientes con historial previo de **convulsiones**.

## Conclusiones

- En el tratamiento farmacológico del TDAH deberán tenerse en cuenta las necesidades particulares del paciente en cuanto a situaciones académicas, horarios de estudio, entrenamientos deportivos y actividades extraescolares, tratando de diseñar el que mejor se adapte a cada niño. También hay que considerar la dificultad de administra-

ción de cada forma farmacéutica y la adherencia al tratamiento, la aparición o no de efectos secundarios y/o de rebote y la posibilidad de combatirlos.

- El fármaco es testigo principal de la enorme preocupación que este trastorno genera en los padres y puede ejercer un papel destacado para mejorar el cumplimiento y en la detección precoz de efectos secundarios e interacciones de los medicamentos seleccionados.
- La discapacidad real que puede llegar a provocar el TDAH en aquellas personas que lo padecen justifica la participación del farmacéutico como profesional del medicamento en el equipo multidisciplinar que trate este trastorno, con el objeto de colaborar en la detección precoz y dirigir acertadamente al profesional de la psiquiatría infantil para un correcto diagnóstico, así como para ofrecer un seguimiento farmacoterapéutico del paciente e información continua sobre el trastorno y su tratamiento farmacológico.

## Bibliografía

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Londres: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrist, 2009.
2. Hodgkins P, Arnold LE, Shaw M, Caci H, Kahle J, Woods AG, et al. A systematic review of global publication trends regarding long-term outcomes of ADHD. *Front Psychiatry*. 2011; 2: 84.
3. Montañés F, Gastaminza X, Catalá MA, Ruiz F, Ruiz PM, Herreros O, et al. Consenso del GEITDAH sobre el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol*. 2010; 51: 633-637.
4. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación, 2010.
5. Serrano-Troncoso E, Alda-Diez JA. ¿Es el tratamiento psicológico eficaz para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)? Revisión sobre los tratamientos no farmacológicos en niños y adolescentes con TDAH. *Actas Esp Psiquiatr*. 2013; 41: 44-51.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. Review of Technology Appraisal 13. Nice Technology Appraisal Guidance 98. Londres, 2009.
7. Montañés-Rada F, Gangoso-Fermoso AB, Martínez-Granero MA. Fármacos para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol*. 2009; 48: 469-481.
8. Mulas F, Gandía R, Roca P, Etchepareborda MC, Abad L. Actualización farmacológica en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: modelos de intervención y nuevos fármacos. *Rev Neurol*. 2012; 54 supl 3: S41-S53.
9. Bot PLUS. Catálogo de Medicamentos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2013.
10. McBurnett K, Pfiffner LJ. Treatment of aggressive ADHD in children and adolescents: conceptualization and treatment of comorbid behavior disorders. *Postgrad Med*. 2009; 121: 158-165.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Acceso marzo 2013] Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
12. Fernández-Jaén A, Martín D, Calleja B, Muñoz N. Eficacia sostenida del metilfenidato de liberación osmótica: estudio en 266 casos. *Rev Neurol*. 2009; 48: 339-345.
13. López-Muñoz F, García-García P, Álamo C. Nuevas formulaciones galénicas de metilfenidato. *Kinet News*. [Acceso febrero 2013] Disponible en: <http://www.psiquiatria.com.es/pdf/trabajocientifico200904.pdf>
14. Nuevos medicamentos comercializados en España. Atomoxetina. *PAM*. 2007; 31: 810-819.
15. Gamock-Jones KP, Keating GM. Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatr Drugs*. 2009; 11: 203-226.
16. Bushe CJ, Savill N. Atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Systematic review of review papers 2009-2011. An update for clinicians. *Journal of Central Nervous System Disease*. 2011; 3: 209-217.
17. Dopheide JA. The role of pharmacotherapy and managed care pharmacy interventions in the treatment of ADHD. *Am J Manag Care*. 2009; 15: S141-S150.
18. Palomino M.<sup>ª</sup>D, Martín-Calero MJ, Santana G. Implicación del farmacéutico comunitario en la dispensación a pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Un estudio piloto. *Pharm Care Esp*. 2012; 14: 183-192.
19. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, et al. Practitioner Review: Current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013; 54: 227-246.
20. Palomino-Aguilar M.<sup>ª</sup>D. Guía práctica de dispensación farmacéutica en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). [Acceso abril 2013] Consejo Andaluz de Colegios de Farmacéuticos 2010. Disponible en: [www.cacof.es/file/95187/](http://www.cacof.es/file/95187/)