

Tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): actualización

PUNTOS CLAVE

- Para diagnosticar el TDAH se recomienda identificar y valorar los síntomas (DSM-5 y/o CIE-10), hacer un diagnóstico diferencial y una evaluación clínica, psicosocial y pedagógica del paciente.
- En todos los pacientes con TDAH se recomienda **terapia no farmacológica**.
- La utilización de **tratamiento farmacológico** junto con la terapia no farmacológica se recomienda en función de la edad, el grado de afectación y el rechazo/ineficacia del tratamiento no farmacológico.
- El grado de afectación del paciente se mide por la interferencia que supone la sintomatología en el desfase entre su rendimiento y su capacidad real.
- Antes de iniciar el tratamiento farmacológico, hacer una valoración del paciente para seleccionar fármaco, dosis, pauta y formulación.
- Los fármacos psicoestimulantes se recomiendan como tratamiento de primera elección en niños/adolescentes salvo contraindicación: metilfenidato como primera opción y lisdexanfetamina como alternativa.
- Los fármacos no psicoestimulantes se recomiendan como alternativa a los psicoestimulantes en niños/adolescentes en caso de ineficacia, contraindicación o intolerancia: atomoxetina como primera opción y guanfacina como alternativa.
- Atomoxetina es el único fármaco autorizado para el tratamiento del TDAH en adultos, pero metilfenidato y lisdexanfetamina podrían continuarse en >18 años que lo precisen. Guanfacina no debe utilizarse.
- Ajustar el tratamiento farmacológico individualizadamente (período de prueba 4-6 semanas) hasta la dosis óptima o la máxima tolerada; y planificar un seguimiento para valorar la continuación, modificación o suspensión del tratamiento o la necesidad de consultas especializadas.



INTRODUCCION

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es una alteración neurobiológica y del neurodesarrollo que se diagnostica habitualmente en la infancia pero puede persistir hasta la edad adulta (1-4). Su **etiología** no está definitivamente establecida, aunque se ha relacionado con la intervención de factores genéticos y medioambientales (2-6).

Es una situación crónica compleja, heterogénea y multifactorial, que cursa con tres tipos de **síntomas**: déficit de atención, hiperactividad y/o impulsividad (1-3,6-9). Se identifica como TDAH primario cuando la frecuencia e intensidad de los síntomas o comportamientos asociados son superiores a lo esperable para la edad y el nivel de desarrollo del individuo, afectan al funcionamiento cognitivo, social, académico/laboral, emocional y de comportamiento del paciente, dificultando su adaptación al entorno; y, no están causados por otros trastornos neuropsiquiátricos (1,2,6). El TDAH es secundario cuando la sintomatología cumple lo anterior pero existe otra causa que lo condiciona (p.ej. déficit cognitivo, trastornos específicos de aprendizaje, *Gilles de la Tourette*, etc.) que igualmente supone un desajuste para el rendimiento en función de la capacidad (1,2,6).

No todos los pacientes con TDAH muestran el mismo **patrón de disfunción** neurobiológica, pudiendo presentarse síntomas de todos los tipos de forma conjunta o bien, predominar un tipo de síntomas sobre otros. También puede haber disparidad en el grado de deterioro funcional y/o en la comorbilidad asociada. El grado de afectación del

SUMARIO

- Introducción.
- Diagnóstico.
- Tratamiento
 - Tratamiento no farmacológico
 - Tratamiento farmacológico
 1. Criterios de inicio
 2. Valoración previa
 3. Fármacos: selección
 4. Ajuste
 5. Seguimiento
- Bibliografía

paciente se mide por la interferencia de la sintomatología en el desfase entre su rendimiento y su capacidad real; con independencia de otros factores como motivación, negativismo, apatía, etc. (1,2,4,6,8,9).

Según la sintomatología predominante, el TDAH puede dividirse en tres **subtipos**: a) predominio de síntomas de déficit de atención; b) predominio de síntomas de hiperactividad e impulsividad; y c) combinado, si coexisten síntomas de diferentes tipos (3-5,6,9). También se ha definido el TDAH inespecífico, cuando hay un empeoramiento funcional importante pero no se cumplen los criterios diagnósticos (3); y el TDAH en "remisión parcial" cuando después de haber sido diagnosticado, se cumplen parcialmente los criterios pero se mantiene el empeoramiento funcional (9).

Atendiendo a la **gravedad** y la repercusión de los síntomas sobre la funcionalidad, el TDAH puede considerarse leve, moderado y grave (6,9).

En niños/adolescentes, el TDAH puede **coexistir** con problemas de aprendizaje y fracaso escolar, problemas emocionales, trastornos de la conducta, otras psicopatologías y/o dificultad de interacción y comunicación social; que condicionan su pronóstico evolutivo y funcional (1-4,6,9). En adultos suelen disminuir los síntomas de hiperactividad pero persiste la impulsividad, el déficit de atención y la baja tolerancia a la frustración. Estos pacientes muestran menos estabilidad social, emocional, familiar y laboral, mayor agresividad y comorbilidad (trastorno de la personalidad, bipolar u obsesivo-compulsivo, ansiedad, depresión); y mayor riesgo de drogadicción, conducta peligrosa al volante, accidentes o incluso criminalidad (1-6,9,10).

El TDAH mantiene una elevada **prevalencia** a nivel mundial, que se estima en torno al 5%-11% en niños/adolescentes (<18 años) y aproximadamente la mitad (3%-5%) en adultos; aunque la prevalencia es más alta en algunas poblaciones (p.ej. en prematuros se estima 3-5 veces más frecuente). Las cifras son variables según la muestra poblacional, el método de medida y los criterios diagnósticos utilizados, siendo en general más bajas en Europa que en EE.UU. y más altas en hombres que en mujeres (1-6,11). La prevalencia en España es comparable a la de otros países y un metanálisis publicado en 2012 muestra una estimación en niños/adolescentes del 6,8% (95%IC: 4,9%-8,8%) (6,11).

El TDAH ha sido tratado con anterioridad en el BTA (en 2004 y 2010) (5) pero se han producido cambios en el diagnóstico y tratamiento, existiendo nuevos fármacos disponibles, y se ha publicado abundante bibliografía sobre el tema, que aconsejan su actualización. El objetivo de este boletín es revisar y analizar las evidencias disponibles, incidiendo especialmente en los aspectos novedosos de utilidad para la atención de los pacientes con TDAH desde la Atención Primaria.

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos actuales del TDAH consideran un enfoque clínico, psicológico y social (1,2,4,6,10). No existen marcadores biológicos ni pruebas analíticas o psicométricas concluyentes o definitivas. El diagnóstico se basa principalmente en la observación clínica de los síntomas y la conducta y en la recopilación de información de los padres, familiares, profesores y educadores del niño/adolescente (1,4,6,8). Debería llevarlo a cabo un **especialista** en el tema con formación específica, siendo importante que se realice lo antes posible (ver tabla 1) (1,2,4,6,10).

La interpretación de los síntomas y las conductas del paciente puede diferir según el contexto individual, social, cultural o educacional; y por otra parte, las escalas de síntomas disponibles no contemplan suficientemente los aspectos sociales, familiares o académicos (1,4,6,8). Estas dificultades pueden complicar la realización del diagnóstico y conllevan un importante riesgo de errores (infra o sobrediagnóstico) que podrían explicar en parte la variabilidad de los datos de prevalencia (1,4,6,8).

Cuestionario para la detección precoz del TDAH (Asociación Americana de Pediatría)		
	SI	NO
1. ¿El rendimiento académico es malo o variable?		
2. ¿El profesor ha detectado problemas de aprendizaje?		
3. ¿Es feliz en el centro escolar?		
4. ¿Tiene algún problema de conducta?		
5. ¿Sigue instrucciones de principio a fin?		
6. ¿Termina el trabajo escolar asignado?		
7. ¿Se accidenta en exceso?		
8. ¿Existen signos de inatención?		
9. ¿Los padres tienen que sentarse a su lado para que haga los deberes?		
Si puntúa "SI" en los ítems 1,2,4,7,8,9 y "NO" en los ítems 3,5,6, se recomienda iniciar una evaluación bajo sospecha de TDAH		
TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad		
Tabla 1.- Tomada de (6)		

El Protocolo del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) (6), la Guía del SNS (1) y algunas guías y revisiones recientes (2,4,9,10) recomiendan los criterios diagnósticos del DSM-5 y/o del CIE-10 para **identificar y valorar los síntomas** del TDAH. Ambos criterios son comparables, pero los del CIE-10 son algo más restrictivos y definen pacientes de mayor gravedad. El CIE-10 agrupa los síntomas en tres categorías mientras que en el DSM-5 se agrupan sólo en dos (8,9) (ver tabla 2). En la medida de lo posible, debe recabarse la información de varios informantes, en distintos ambientes y situaciones (familia, escuela, etc.) y utilizar diferentes métodos: entrevistas, cuestionarios, observación directa, etc. (1-4,6,9,10).

Adicionalmente, se recomienda realizar un **diagnóstico diferencial** para descartar otros trastornos neuropsiquiátricos que pudieran causar los síntomas (ver tabla 3); y una **evaluación clínica, psicosocial y pedagógica**, que incluya lo siguiente (1,2,4,6,9,10):

- Anamnesis, historia clínica y exploración física, neurológica y cardiovascular: antecedentes personales y familiares, desarrollo psicomotor, características (peso, talla, frecuencia cardíaca, presión arterial, etc.), comorbilidad y tratamientos concomitantes.
- Contexto socio-ambiental y otros factores que pudieran influir en la interpretación de los síntomas y/o las conductas: situación familiar, laboral o escolar, formación, nivel cultural, vivienda, actividades culturales o deportivas, religión, etnia, acceso a servicios sanitarios y sociales, zona geográfica, etc.
- Preferencias, actitud y expectativas del paciente y sus familiares y cuestiones que lo ilusionan o motivan.
- Rendimiento académico, aprendizaje y habilidades cognitivas.

Para el diagnóstico del TDAH **no está indicada** ninguna prueba complementaria (EEG, neuroimagen, genética, etc.). Si se sospecha otra patología causante (TDAH secundario), se realizarán los estudios o pruebas específicos para el diagnóstico de la misma (3,4,6).

Criterios para el diagnóstico del TDAH (DSM-5 / CIE-10)					
SÍNTOMAS	A. Déficit de atención				
	<ul style="list-style-type: none"> . A menudo no presta atención a detalles o comete errores por descuido en tareas escolares, trabajo u otras actividades . A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades lúdicas . A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente . A menudo no sigue instrucciones, no finaliza tareas escolares, encargos u obligaciones en el lugar de trabajo . A menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades . A menudo evita, le disgusta o muestra poco entusiasmo para dedicarse a tareas que requieren esfuerzo mental sostenido . A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades . A menudo se distrae fácilmente con estímulos externos . A menudo es descuidado en las actividades diarias 				
	Hiperactividad-Impulsividad (*)				
	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">B. Hiperactividad</th> <th style="text-align: center;">C. Impulsividad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> . A menudo mueve en exceso manos o pies o se remueve en su asiento . A menudo abandona su asiento en situaciones en las que se espera que permanezca sentado . A menudo corre o salta en situaciones en que es inapropiado . A menudo no puede jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio . A menudo "está en marcha" o actúa como si "tuviera un motor" </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> . A menudo precipita una respuesta antes de haber sido completada la pregunta . A menudo tiene dificultad para guardar turno . A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros . A menudo habla en exceso </td> </tr> </tbody> </table>	B. Hiperactividad	C. Impulsividad	<ul style="list-style-type: none"> . A menudo mueve en exceso manos o pies o se remueve en su asiento . A menudo abandona su asiento en situaciones en las que se espera que permanezca sentado . A menudo corre o salta en situaciones en que es inapropiado . A menudo no puede jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio . A menudo "está en marcha" o actúa como si "tuviera un motor" 	<ul style="list-style-type: none"> . A menudo precipita una respuesta antes de haber sido completada la pregunta . A menudo tiene dificultad para guardar turno . A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros . A menudo habla en exceso
B. Hiperactividad	C. Impulsividad				
<ul style="list-style-type: none"> . A menudo mueve en exceso manos o pies o se remueve en su asiento . A menudo abandona su asiento en situaciones en las que se espera que permanezca sentado . A menudo corre o salta en situaciones en que es inapropiado . A menudo no puede jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio . A menudo "está en marcha" o actúa como si "tuviera un motor" 	<ul style="list-style-type: none"> . A menudo precipita una respuesta antes de haber sido completada la pregunta . A menudo tiene dificultad para guardar turno . A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros . A menudo habla en exceso 				
CRITERIOS	<p>DSM-5/CIE-10</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los síntomas presentan un patrón persistente (≥6 meses) que es inconsistente con el nivel de desarrollo del paciente - Algunos síntomas están presentes en dos o más ambientes <p>DSM-5:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hay evidencias de que los síntomas interfieren o reducen la calidad del funcionamiento social, académico o laboral - Algunos síntomas están presentes <12 años - Presencia de ≥6 síntomas (≥5 para >17 años) de A y/o ≥6 síntomas (≥5 para >17 años) de B-C - Los síntomas no están motivados exclusivamente por otros trastornos mentales o neuropsiquiátricos <p>CIE-10</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los síntomas causan un malestar clínicamente significativo o alteran el rendimiento social, académico o laboral - Inicio de los síntomas <6 años - Presencia de ≥6 síntomas de A y ≥3 síntomas de B y ≥1 síntoma de C - No se cumplen criterios para trastorno generalizado del desarrollo, depresión o ansiedad 				
	<p>DSM-5: <i>Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association</i>, 5th ed CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, 10^a ed (*) En DSM-5 los síntomas de hiperactividad e impulsividad se agrupan en una sola categoría; en CIE-10 se dividen en dos categorías</p>				
Tabla 2. Modificada de (2-4,6,8,9)					

TDAH: diagnóstico diferencial (DSM-5)			
Trastornos psiquiátricos	Trastornos neurológicos	Otros trastornos médicos	Factores ambientales
Trastorno negativista desafiante Trastorno de conducta Trastorno explosivo intermitente Trastorno de vinculación reactiva Trastornos de ansiedad Trastornos depresivos Trastorno bipolar Trastorno de disregulación del estado de ánimo perturbador Trastornos de la personalidad Trastornos psicóticos Trastornos por uso de sustancias	Trastornos específicos del aprendizaje Retraso mental (trastorno del desarrollo intelectual) Epilepsia Trastorno de coordinación motora	Encefalopatías postraumáticas o postinfecciosas Trastornos del sueño Trastornos sensoriales Disfunción tiroidea Intoxicación por plomo Anemia ferropénica Síntomas de TDAH inducidos por medicamentos	Estrés Negligencia/abuso Malnutrición Inconsistencia en pautas educativas y de conducta Abandono Sobreestimulación
TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad DSM-5: <i>Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association</i> , 5 th ed			
Tabla 3.- Tomada de (6)			

TRATAMIENTO

Los **objetivos** actuales del tratamiento del TDAH se dirigen a mejorar la sintomatología, pero también la comorbilidad y el rendimiento funcional del paciente en el ámbito familiar, escolar, laboral y social; y, en definitiva, mejorar su calidad de vida (1,4,6,8,9).

El tratamiento (ver algoritmo 1) debe abordarse de forma **individualizada** y ajustada a las características y necesidades específicas de

cada paciente y sus familiares y de forma **planificada y consensuada** con los mismos; y con un enfoque **multidisciplinar** (familiar, académico, social y sanitario), coordinado y colaborativo (1-4,6,7,9,10). El Protocolo del SSPA sobre el abordaje del TDAH presenta los flujos de intervención a distintos niveles, así como cuestionarios, formularios, criterios, programas, etc., recomendados para todo el proceso (6).

Una vez realizado el diagnóstico del TDAH, antes de iniciar el tratamiento se debe **informar** al paciente y sus familiares de forma adecuada y suficiente, teniendo en cuenta sus características, situación y formación, sobre las siguientes cuestiones (1,7,10):

- **Enfermedad:** síntomas, evolución, pronóstico, posible repercusión en su vida diaria y sus relaciones.
- **Información adicional,** apoyos, recursos, ayudas.
- **Recomendaciones** para mejorar la calidad de vida y facilitar las relaciones y situación social, escolar o laboral.
- Opciones de **terapias no farmacológicas** y programas de tratamiento.
- **Tratamiento farmacológico:** beneficios eventuales, riesgos y efectos adversos potenciales, necesidad de tiempo para establecer el más adecuado en cada caso y para ajustar dosis.
- Importancia del **seguimiento** y control de los pacientes y de las revisiones periódicas para comprobar la eficacia y los resultados del tratamiento, detectar la aparición de efectos adversos y valorar la necesidad de cambiar, reducir o suspender el tratamiento.

Tratamiento no farmacológico

La eficacia y la utilidad de las terapias no farmacológicas en el TDAH ha sido cuestionada (8), pero tanto el Protocolo del SSPA (6), como la Guía del SNS (1) y otras guías y revisiones (2-4,9,10) recomiendan intervenciones **psicopedagógicas, psicosociales y conductuales** en todos los pacientes, con orientación, entrenamiento, información y formación a familiares y educadores; y, en los casos en que se considere necesario, añadir terapia farmacológica.

La práctica totalidad de las guías y revisiones recientes coinciden en recomendar una **dieta** equilibrada y **ejercicio** regular en todos los pacientes con TDAH; toda vez que estas medidas han mostrado mejorar la sintomatología, la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes (1,2,4,9,10). Se ha discutido la utilidad de suprimir algunos colorantes y/o conservantes artificiales de la dieta de los pacientes y de administrar suplementos dietéticos (aminoácidos, ácidos grasos omega-3, vitaminas y minerales) (1,9); pero la mayoría de las guías y revisiones no lo recomiendan de forma generalizada, al considerar que no hay evidencias definitivas o concluyentes de su eficacia (2,4,9,10). En todo caso, si se considera que algunos alimentos o bebidas pueden influir negativamente en un paciente con TDAH, podría valorarse suprimirlos de la dieta y hacer un seguimiento del paciente; de forma consensuada entre los especialistas (pediatra, nutricionista, psicólogo) y los padres, familiares y/o educadores (2,10).

Tratamiento farmacológico

1. Criterios de inicio (1,2,6,7)

- El tratamiento farmacológico no se recomienda en **niños en edad preescolar (<6 años)**, salvo en casos excepcionales en que las terapias no farmacológicas sean ineficaces y los síntomas sigan afectando gravemente al paciente y sus familiares. Debe iniciarse a la dosis más baja posible y con estrecha supervisión, por el mayor riesgo potencial de efectos adversos.
- Se recomienda tratamiento farmacológico en **niños en edad escolar y adolescentes (6-18 años)** con afectación moderada, cuando no responden a las terapias no farmacológicas; y como opción de primera línea junto con las terapias no farmacológicas, en pacientes con afectación grave.

- Se recomienda tratamiento farmacológico en **adultos (>18 años)** con afectación leve que no responden a las terapias no farmacológicas; y como opción de primera línea en pacientes con afectación moderada-grave.

2. Valoración previa (2,4,6,7,8,10)

Antes de iniciar el tratamiento farmacológico, se recomienda revisar o valorar algunas cuestiones que podrían condicionar la **selección del tratamiento**, mejorar los **resultados** y facilitar el **cumplimiento** y el **seguimiento** de los pacientes (ver algoritmo 1).

3. Fármacos: selección

Los fármacos autorizados en España para el tratamiento del TDAH son: metilfenidato, lisdexanfetamina, atomoxetina y guanfacina (1) (ver tablas 4 y 5).

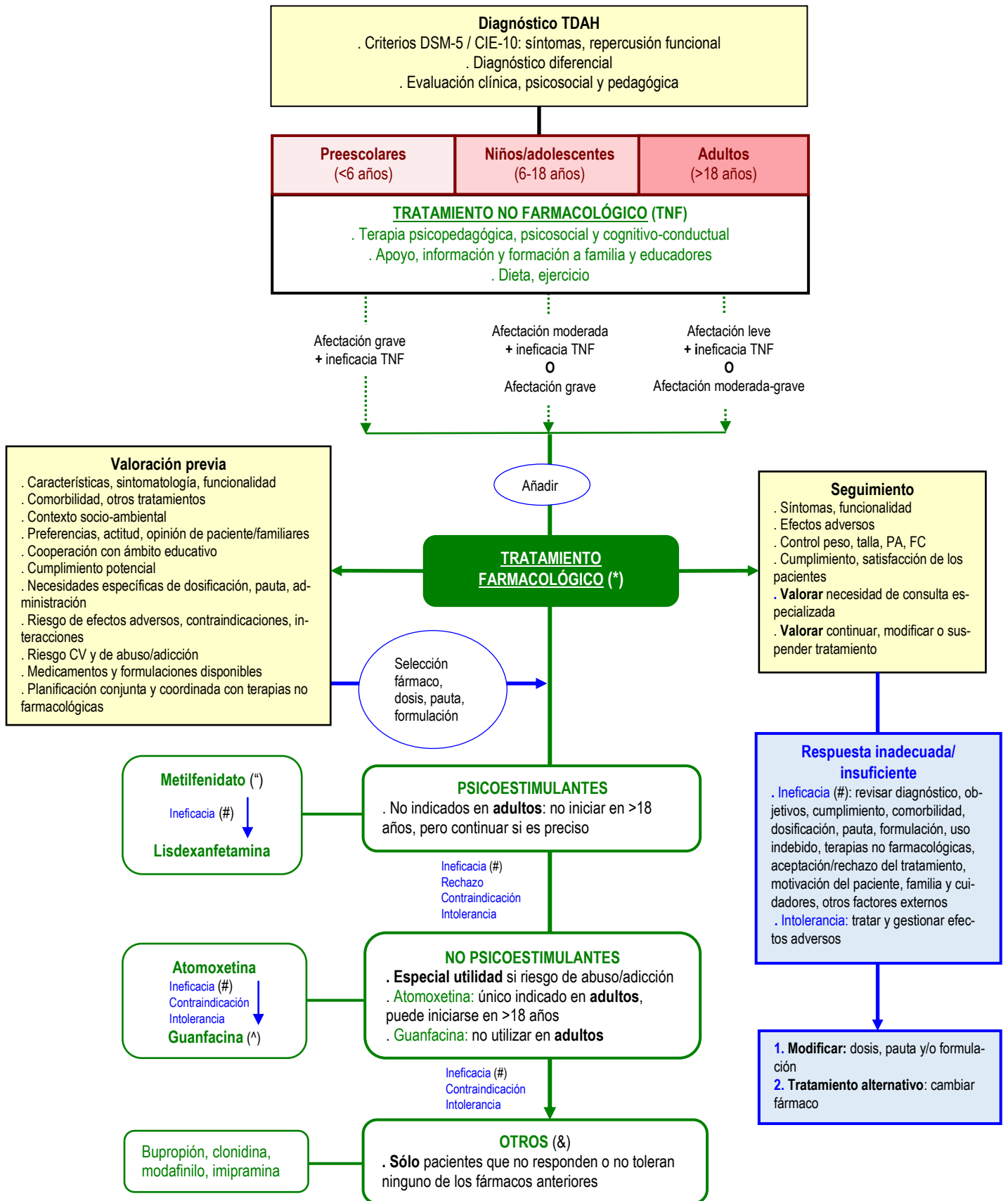
- **Psicoestimulantes:** metilfenidato y lisdexanfetamina

Los psicoestimulantes se recomiendan como tratamiento de primera línea del TDAH, salvo que existan contraindicaciones, al presentar una eficacia superior a los no psicoestimulantes y alcanzar su efecto más rápido. Se estima que un ≈90-95% de los pacientes con TDAH responden al tratamiento con psicoestimulantes; si bien, sus efectos adversos y contraindicaciones y el riesgo de abuso y drogadicción podrían limitar su utilización en determinados casos (1-4,7,10). No se conoce totalmente su mecanismo de acción en el TDAH, aunque parece que aumentan la concentración de catecolaminas (noradrenalina y dopamina) en el espacio sináptico, al bloquear su recaptación en la neurona presináptica y favorecer su liberación en el espacio extraneuronal (7,9). La eficacia y seguridad de los psicoestimulantes puede diferir de unos pacientes a otros y en caso de ineficacia o intolerancia de uno de ellos, se recomienda probar con el otro antes de utilizar un fármaco no psicoestimulante (3,4,9,10).

El **metilfenidato** se considera la primera opción de tratamiento del TDAH en niños/adolescentes, al ser el fármaco con mayor evidencia y haber mostrado su eficacia para mejorar la sintomatología, el rendimiento funcional y académico, las habilidades sociales y el comportamiento general del niño/adolescente (1,2,10). Una revisión sistemática *Cochrane* (12), sugiere que no se ha estimado con seguridad la magnitud de su efecto y que además, su uso puede asociarse a numerosos efectos adversos no graves y algunos graves, que pueden conducir a la retirada del fármaco; sin embargo, los propios autores señalan que la baja calidad de las evidencias limita la validez de sus conclusiones.

El metilfenidato está disponible en formulaciones de liberación inmediata, modificada y prolongada. Las de liberación inmediata pueden ser de utilidad cuando se requiere una dosificación más flexible o como tratamiento inicial para ajustar la dosis; mientras que las de liberación modificada o prolongada proporcionan mayor duración del efecto y de la cobertura de los síntomas y permiten administrar menos dosis al día. Eventualmente, éstas podrían favorecer el cumplimiento y la privacidad de los pacientes fuera del ámbito familiar, reducir el riesgo de abuso y dependencia y en general, mejorar los resultados del tratamiento (2,3,4,7,10). Si la respuesta a metilfenidato es inadecuada o insuficiente (p.ej. efecto corto, efecto rebote, efectos adversos, etc.), antes de cambiar el fármaco podría resultar beneficioso cambiar la formulación; y, en algunos casos, podría combinarse una formulación de liberación inmediata con una de liberación modificada o prolongada, administradas a diferentes horas del día (2,3,4,7,10).

Algoritmo de tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)



DSM-5 / CIE-10: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 5th ed / Clasificación Internacional de Enfermedades, 10^a rev; CV: cardiovascular; PA: presión arterial; FC: frecuencia cardíaca; (*) Ajuste individualizado hasta efecto óptimo o dosis máxima tolerada (4-6 semanas); (#) Dosis adecuada al menos 4-6 semanas; (") Liberación inmediata, modificada y prolongada; (^) Sólo liberación prolongada; (&) Ninguno autorizado para TDAH en España

Algoritmo 1.- Modificado de (1,2,4,10)

El metilfenidato no está indicado para el tratamiento del TDAH en adultos y no se recomienda iniciar el tratamiento en >18 años si no se ha utilizado previamente. Solamente los preparados de liberación prolongada podrían continuarse en adultos que lo precisen, si ya estaban tratados desde la infancia (1,10).

La **lisdexanfetamina** es un profármaco que tras su administración se metaboliza gradualmente y proporciona niveles plasmáticos sostenidos de dexanfetamina, que es la responsable del efecto farmacológico. Su perfil de seguridad es comparable a metilfenidato, pero las evidencias son más escasas y de relevancia clínica cuestionable. Lisdexanfetamina es más potente que metilfenidato (1,8 veces) y de efecto más prolongado (≈12 h), tanto para los efectos positivos como para los efectos adversos; y, en caso de intolerancia a metilfenidato, es probable que lisdexanfetamina tampoco se tolere o incluso se tolere peor. Lisdexanfetamina está indicada para el tratamiento del TDAH en niños/adolescentes cuando la respuesta al metilfenidato se considere clínicamente ineficaz, tras administrarlo a dosis adecuadas durante al menos 4-6 semanas (2,10,13).

Lisdexanfetamina no está indicada para el tratamiento del TDAH en adultos, aunque análogamente al metilfenidato, se ha propuesto que su administración podría continuarse en adultos que lo precisen, si ya estaban tratados desde la infancia (1,10). Su financiación en España requiere visado y es un fármaco sujeto a seguimiento adicional (▼) (13). En el plan de riesgos se dispone de formularios de comprobación para la valoración y selección de los pacientes candidatos al tratamiento, para su evaluación y seguimiento posterior y para la gestión de los efectos adversos (1,6,13).

- No psicoestimulantes: atomoxetina y guanfacina

No se dispone de evidencias concluyentes sobre la eficacia comparativa de los fármacos no psicoestimulantes frente a metilfenidato en TDAH, pero en términos generales, se han mostrado menos eficaces que los psicoestimulantes para mejorar la sintomatología de los pacientes; y, requieren varias semanas para mostrar su efecto. Los fármacos no psicoestimulantes no presentan riesgo de drogadicción o abuso, pero se asocian a efectos adversos que podrían ser potencialmente graves y a un importante riesgo de interacciones. En principio se recomiendan como tratamiento alternativo a los psicoestimulantes, pudiendo ser de especial utilidad cuando los pacientes o su familia rechazan los psicoestimulantes (1-4,7,10,14). Se ha propuesto que los fármacos no psicoestimulantes serían de elección frente a los psicoestimulantes en presencia de determinadas comorbilidades como tics o ansiedad (1-4,7,14); pero la guía *NICE* considera que podrían utilizarse indistintamente (10).

La **atomoxetina** es un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina, que actúa aumentando la concentración de la misma a distintos niveles. Se considera una alternativa a los psicoestimulantes en niños/adolescentes con TDAH, en caso de contraindicación o efectos adversos intolerables; o bien, cuando los síntomas no remiten tras probar metilfenidato y lisdexanfetamina de forma consecutiva, a dosis adecuadas, durante al menos 4-6 semanas cada uno. Atomoxetina podría considerarse de primera elección para el tratamiento del TDAH en pacientes con tics graves, síndrome de *Gilles de la Tourette* o ansiedad grave. Es el único fármaco indicado para el TDAH en adultos, pudiendo iniciar el tratamiento en >18 años aunque no hubiesen sido tratados previamente (1-4-7-10).

La **guanfacina** es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos alfa-2a centrales que presenta propiedades antihipertensivas, cuyo mecanismo de acción en el TDAH no se ha establecido definitivamente (2,15). Se ha mostrado eficaz para mejorar los síntomas

del TDAH, pero no se conoce su efecto sobre la funcionalidad, ni a largo plazo; y su perfil de seguridad es incierto y preocupante (15). Algunos estudios han mostrado su eficacia en asociación con metilfenidato para mejorar la sintomatología, pero las evidencias son escasas y además, esta asociación podría aumentar el riesgo de interacciones y de efectos adversos (3,4,7). Guanfacina podría ser de utilidad para el tratamiento del TDAH en niños/adolescentes que no responden a los psicoestimulantes, ni a la atomoxetina (tras un período de prueba de 4-6 semanas con cada uno a dosis adecuadas); o bien, cuando todos los anteriores están contraindicados o no se toleran (3,7,15). No debe utilizarse para el tratamiento del TDAH en adultos, por la ausencia de evidencias de su eficacia y seguridad en >18 años (1,2,4,7,10,15). Guanfacina está disponible en España sólo en formulaciones de liberación prolongada y análogamente a lisdexanfetamina, su financiación requiere visado y está sujeta a seguimiento adicional (▼) (15). En el plan de riesgos se dispone de formularios de comprobación para la valoración y selección de los pacientes candidatos al tratamiento, para su evaluación y seguimiento posterior y para la gestión de los efectos adversos (1,6,15).

- Otros: bupropión, imipramina, clonidina, modafinilo

En pacientes que no responden o no toleran ninguno de los fármacos anteriores, se han utilizado otros fármacos que no se encuentran autorizados para el tratamiento del TDAH, pero que podrían ser de utilidad en algunos pacientes: bupropión, imipramina, clonidina y modafinilo. En general, su eficacia en el TDAH es limitada y su perfil de seguridad puede ser complicado, y el tratamiento debería ser controlado estrechamente por un especialista (2-4,5,7).

No hay evidencias que justifiquen el uso de antipsicóticos atípicos en el tratamiento del TDAH (2,3,10).

4. Ajuste

El tratamiento farmacológico debe ajustarse individualmente, comenzando con dosis bajas y aumentando gradualmente (p.ej. a intervalos semanales) durante un periodo de prueba de 4-6 semanas, en función de la respuesta y la tolerabilidad; hasta la dosis y la pauta adecuadas para conseguir un efecto óptimo, o hasta la dosis máxima tolerada. Se considera efecto óptimo la reducción o remisión de los síntomas, mejora o normalización de la funcionalidad y de la calidad de vida del paciente (2-4,6,7,10).

Si la respuesta a un fármaco es inadecuada o insuficiente tras completar el período de prueba, antes de considerarlo ineficaz y sustituirlo por uno alternativo, se debería revisar el diagnóstico, objetivos, cumplimiento, comorbilidad, dosificación, pauta y formulación, uso indebido, terapias no farmacológicas, aceptación/rechazo del tratamiento, motivación del paciente y su familia/cuidadores y otros factores externos que pudiesen influir negativamente (2-4,6,7). La aparición de efectos adversos requiere muchas veces la sustitución del fármaco por uno alternativo; pero en algunos casos, generalmente no graves, éstos podrían subsanarse cambiando la formulación del fármaco, la pauta de administración o la dosis (3,4,7).

5. Seguimiento

En los pacientes que siguen tratamiento farmacológico, debe programarse un seguimiento regular y estructurado -tanto en la fase de ajuste de dosis como una vez estabilizado el tratamiento- con el objetivo de controlar la evolución de los síntomas y la funcionalidad, detectar y gestionar posibles efectos adversos, revisar parámetros clínicos (peso, talla, presión arterial, frecuencia cardíaca), evaluar el cumplimiento y la satisfacción de los pacientes con el tratamiento.

Así como valorar la posibilidad de continuar, modificar o suspender el tratamiento; y la necesidad de solicitar o derivar a consultas o unidades especializadas. El control de la presión arterial y la frecuencia cardíaca resulta especialmente importante en la fase de ajuste, pero

una vez que se alcanza la dosis estable final, si los parámetros se mantienen normales, no es necesario un seguimiento estrecho (2-4,6,7,10).

Fármacos autorizados en España para el tratamiento del TDAH								
	Presentación	Acción (inmediata / retardada)	Tmax	Vida media	Duración efecto	Pauta (dosis/día)	Dosificación (#)	Comentarios
PSICOESTIMULANTES								
Metilfenidato	Liberación inmediata	100% / 0%	1-2 h	3-4 h	1-4 h	2-3 (&)	0,5-2 mg/kg/día	<ul style="list-style-type: none"> . Los comprimidos y las cápsulas no se deben triturar ni masticar y deben tragarse enteros con suficiente cantidad de líquido . Si fuera necesario para facilitar su administración, el contenido de las cápsulas (liberación modificada) podría dispersarse en una cucharada de compota de manzana y una vez tragado, se deberá beber agua . Puede administrarse con o sin alimentos . No administrar la última dosis avanzada la tarde (4 h previas a acostarse) por el riesgo de insomnio . Riesgo de efecto rebote: sintomatología exacerbada al finalizar el efecto (sobre todo fórmulas de liberación prolongada) (§)
	Liberación modificada	50% / 50% 30% / 70%			6-8 h	1		
	Liberación prolongada	22% / 78%	2 fases (§)		10-12 h	1		
Lisdexanfetamina ▼ (*)	--	--	1 h	11 h	12-13 h	1	30-70 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> . Profármaco de dexanfetamina . El contenido de las cápsulas puede disolverse en agua para facilitar su administración . Puede administrarse con o sin alimentos
NO PSICOESTIMULANTES								
Atomoxetina	--	--	1-2 h	3,6 h (¥)	24 h	1	0,5-1,8 mg/kg/día	<ul style="list-style-type: none"> . Las cápsulas no deben abrirse ni masticarse . Puede administrarse con o sin alimentos
Guanfacina ▼ (*)	Liberación prolongada	--	5-6 h	18 h	24 h	1	1-4 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> . Los comprimidos no se deben triturar, masticar, ni partir . Puede administrarse con o sin alimentos . Evitar comidas ricas en grasas y zumo de pomelo
<p>TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; Tmax: tiempo para alcanzar concentración plasmática máxima; ▼ Medicamento sujeto a seguimiento adicional; (*) Diagnóstico hospitalario, visado; (#) Comenzar con la dosis mínima y aumentar de forma gradual en función de la respuesta y la tolerabilidad; (§) Variable según medicamento; (&) Habitualmente 2 dosis: mañana y mediodía. Si se administran 3 dosis: primera hora de la mañana, media mañana y primera hora de la tarde; (§) Podría minimizarse o solventarse sustituyendo fórmula de liberación prolongada por liberación modificada o combinando liberación inmediata y prolongada; (¥) Metabolizadores lentos hasta 21 h</p>								
Tabla 4.- Modificada de (1,4,6,16,17)								

El seguimiento debe planificarse de forma individualizada, en función de las características, la sintomatología y la gravedad de cada paciente y los apoyos disponibles (4,10). El ajuste de la dosis y el seguimiento deben controlarse especialmente en pacientes con otros trastornos del neurodesarrollo o neuropsiquiátricos, o con determinadas enfermedades físicas (p.ej. enfermedad cardiovascular, epilepsia, lesión cerebral) (10). Durante el período de prueba y ajuste de dosis, deberían programarse revisiones periódicas frecuentes (p.ej. cada 2-4 semanas), especialmente después de cada modificación de la dosis; para comparar la evolución del paciente frente a la situación previa al tratamiento. Una vez estabilizado el tratamiento, las revisiones pueden ser menos frecuentes (p.ej. la primera al mes y luego cada 3-6 meses) (2-4,6,7,10). También se recomienda revisar anualmente el impacto del TDAH en la calidad de vida del paciente y sus familiares y valorar con ellos la continuación o suspensión del tratamiento farmacológico (4,6,7,10).

En pacientes tratados con **psicoestimulantes** que permanecen un año estables y libres de síntomas, se ha planteado la posibilidad de suspender el tratamiento de forma temporal (“vacaciones terapéuticas”) para minimizar los efectos adversos y/o comprobar la respuesta del paciente (2,3,4,7). Esta opción no sería recomendable de forma generalizada en todos los pacientes con TDAH al tratarse de trastorno crónico; y además, habría que tener en cuenta el riesgo de recaídas y de efecto rebote (4,7). En todo caso, la suspensión

temporal debería plantearse de forma individualizada en función de los efectos adversos, la sintomatología, la gravedad y el tratamiento específico de cada paciente y teniendo en cuenta su opinión y la de familiares, cuidadores y profesores (7,10).

En la guía del *NICE* se recomienda mantener el tratamiento farmacológico de forma continuada en todos los pacientes con TDAH (niños, adolescentes y adultos) mientras éste sea clínicamente efectivo y su relación beneficio/riesgo se considere favorable (10). Si bien, se plantea que en niños/adolescentes podrían incluirse períodos de descanso en el patrón de tratamiento, atendiendo a las preferencias del paciente, sus familiares y cuidadores (10). En la guía del SNS se recomienda no interrumpir el tratamiento farmacológico en niños/adolescentes para evitar las recaídas, lograr mayor mejoría de los síntomas y una posible mejoría de los resultados académicos; pero si el desarrollo antropométrico se ve afectado y el paciente no alcanza la estatura esperada para su edad, convendría considerar la opción de pautar un descanso del fármaco durante las vacaciones escolares (1). En los adultos, no se recomienda la suspensión temporal del tratamiento (2).

La suspensión temporal del tratamiento no sería razonable en pacientes tratados con fármacos **no psicoestimulantes** (atomoxetina, guanfacina) por el tiempo que requieren para mostrar su efecto (7).

Fármacos para el tratamiento del TDAH			
	Principales efectos adversos	Contraindicaciones	Precauciones
PSICOESTIMULANTES			
Metilfenidato	Anorexia, pérdida de peso, retraso del crecimiento (uso prolongado) (*), trastornos del sueño (insomnio de conciliación), cefalea, mareo, trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, sequedad de boca), ↑ pulsaciones, FC y PA, tics o movimientos involuntarios, ansiedad, irritabilidad, agitación, inestabilidad emocional, depresión, convulsiones, reacciones cutáneas, vasculopatía periférica	Hipersensibilidad o alergia conocidas, trastornos CV, neurológicos o psiquiátricos graves, glaucoma (ángulo cerrado), feocromocitoma, hipertirodismo, anorexia, tratamiento con IMAO (14 días previos)	Embarazo, lactancia, antecedentes o riesgo de abuso/adicción, antecedentes o riesgo CV, trastornos psiquiátricos, tics (#), ansiedad, depresión, epilepsia (\$), insuficiencia renal
Lisdexanfetamina ▼			
NO PSICOESTIMULANTES			
Atomoxetina	Anorexia, pérdida de peso, retraso del crecimiento (uso prolongado) (*), cefalea, trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, sequedad de boca), ↑ pulsaciones, FC y PA, prolongación intervalo QT, hepatotoxicidad, ictericia, priapismo, somnolencia, convulsiones, depresión, autolesión, ideación suicida, disforia, agitación, cambios de humor, irritabilidad, inestabilidad emocional, fatiga, reacciones cutáneas	Hipersensibilidad o alergia conocidas, trastornos CV, neurológicos o psiquiátricos graves, glaucoma (ángulo cerrado), feocromocitoma, hipertirodismo, anorexia, tratamiento con IMAO (14 días previos)	Embarazo, lactancia, asma, insuficiencia hepática, antecedentes o riesgo CV, trastornos psicológicos, metabolizadores lentos, tratamiento con inhibidores del CYP2D6 o con medicamentos que prolongan el intervalo QT
Guanfacina ▼	Hipotensión, bradicardia, prolongación intervalo QT, dolor torácico, síncope, ↑ índice de masa corporal, somnolencia, sedación, pérdida de apetito, trastornos del sueño, fatiga, cefalea, convulsiones, depresión, mareo, trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, sequedad de boca, estreñimiento), reacciones alérgicas. Supresión brusca: HTA y taquicardia de rebote	Hipersensibilidad o alergia conocidas, cuando no hay garantía de que la dosificación se cumpla regularmente	Embarazo, lactancia, insuficiencia hepática o renal, antecedentes o riesgo CV, tratamiento con inhibidores/inductores del CYP3A4/5, con medicamentos sedantes o con medicamentos que prolongan el intervalo QT
TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; ▼ Medicamento sujeto a seguimiento adicional; FC: frecuencia cardíaca, PA: presión arterial; CV: cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; (*) 1-3 cm de la talla diana, que sería asumible si el fármaco es eficaz; (#) Ajustar la dosis de forma más lenta por el riesgo de que los tics empeoren; (&) Si las crisis están controladas no supone problema.			
Tabla 5.- Modificada de (2,4-8,10,13-16)			

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- [SNS](#). Guía de Práctica Clínica sobre Intervenciones Terapéuticas en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). 2017.
- 2.- Update on Attention Deficit Hyperactivity Disorder. [National Medicines Information Centre](#). 2016; 22(4).
- 3.- [BMJ Best Practice](#). Attention deficit hyperactivity disorder in children. 2017.
- 4.- [Canadian ADHD Practice Guidelines](#). 4th ed. 2018.
- 5.- Trastorno por déficit de atención e hiperactividad: actualización. [Bol Ter Andal](#). 2010; 26(4).
- 6.- Consejería de Salud. [Protocolo de abordaje del TDAH en el Sistema Sanitario Público de Andalucía](#). 2017.
- 7.- Krull KR. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Overview of treatment and prognosis. [UpToDate](#). 2018.
- 8.- Thapar A et al. Attention deficit hyperactivity disorder. [Lancet](#). 2016; 387(10024).
- 9.- [ADHD Institute](#). An interactive guide to the MOA of selected medications used in the treatment of ADHD. 2018.
- 10.- [NICE](#). Attention deficit hyperactivity disorder: diagnostic and management. 2018.
- 11.- Criado-Álvarez JJ et al. Variabilidad y tendencias en el consumo de fármacos para los trastornos por déficit de atención e hiperactividad en Castilla-La Mancha, España (1992-2015). [Neurología](#). 2016; S0213-4853(16).
- 12.- Storeb OJ et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents – assessment of adverse events in non-randomised studies. [Cochrane Library](#). 2018.
- 13.- Lisdexanfetamina. [Ficha Noved Ter](#). 2016; (3).
- 14.- Feldman H et al. Attention Deficit-Hyperactivity Disorder in children and adolescents. [N Eng J Med](#). 2014; 370(9).
- 15.- Guanfacina. [Ficha Noved Ter](#). 2017; (11).
- 16.- García Cruz JM et al. Guía de algoritmos en pediatría de atención primaria: trastorno por déficit de atención con hiperactividad. [AEPap](#). 2015.
- 17.- CGCOF. BOT Plus 2.0. 2018.

En la revisión de este artículo ha participado D^a. Susana Roldan Aparicio, Médico Especialista en Neuropediatría, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos.
CADIME
Programa de la Consejería de Salud dirigido por la
Escuela Andaluza de Salud Pública

ISSN: 0212-9450
INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES:
Escuela Andaluza de Salud Pública.
Cuesta del Observatorio nº 4
18080 Granada
Tfno: 958027400
E-MAIL: cadime.easp@juntadeandalucia.es
WEB: www.cadime.es

SECRETARIO DE REDACCIÓN: Antonio Matas Hoces.
REDACCIÓN CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez
DOCUMENTACIÓN: María Victoria Mingorance Ballesteros
COMITÉ EDITORIAL: Emilio Alegre del Rey, Sonia Anaya Ordoñez, Idoia Arrillaga Ocampo, Regina Sandra Benavente Cantalejo, Jose Luis Castro Campos, Beatriz García Robredo, Pedro Martín Muñoz, María Jesús Ordoñez Ruiz, Isabel Rodríguez Bravo, María Dolores Sánchez Mariscal, Ismael Tinoco Racero, Jaime Torelló Iserte.



El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso adecuado de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B)