

TDAH MEDICACIÓN



25è ANIVERSARI

14^a EDICIÓ

**POSTGRADO EXPERTO EN
TDAH, TRASTORNOS DEL
APRENDIZAJE Y DE LA
CONDUCTA - 2023/2024**

Unidad 16: Tratamiento farmacológico

FUNDACION ADANA, 2024

Mariano Trillo Garrigues

Médico Psiquiatra Infanto-Juvenil

Bienvenidos!

El objetivo de este módulo es revisar el tratamiento con medicación del TDAH. Se incluyen los siguientes apartados:

- Repercusiones del TDAH no tratado
- Estudio MTA; el tratamiento con medicación comparado con el tratamiento cognitivo-conductual
- Mecanismo de acción de la medicación
- Medicaciones de indicación primaria para TDAH
 - Metilfenidato y sus variantes
 - Otros estimulantes amfetamínicos
 - Medicaciones no estimulantes
- Medicaciones “alternativas” (no de indicación primaria)
- Medicaciones para comorbilidades del TDAH

Las siguientes tres diapositivas describen algunas consecuencias de no tratar el TDAH. Son estudios antiguos, pero las consecuencias del TDAH continúan siendo las mismas. Se mencionan repercusiones a nivel académico, a nivel social, a nivel familiar...; se muestra también un extracto de las repercusiones del TDAH de los hijos en el trabajo de los padres.

Por último se presenta una diapositiva donde se presentan diagramas, a modo de resumen, de todas estas consecuencias

TDAH MEDICACION

Por qué tratar el TDAH?

Repercusión académica del TDAH no tratado

- Adolescentes con TDAH frente a controles
 - 25–35% con repetición de cursos
 - 60% de expulsiones temporales (vs. 18%)
 - 13% expulsión definitiva (vs. 5%)
 - Rendimiento escolar más bajo (percentil 49 vs. percentil 69)
 - 20% educación universitaria (College) (vs. >41%)
 - 5% terminan educación universitaria (vs. 35%)

Mannuzza. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1222-7

Mannuzza. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 565-76

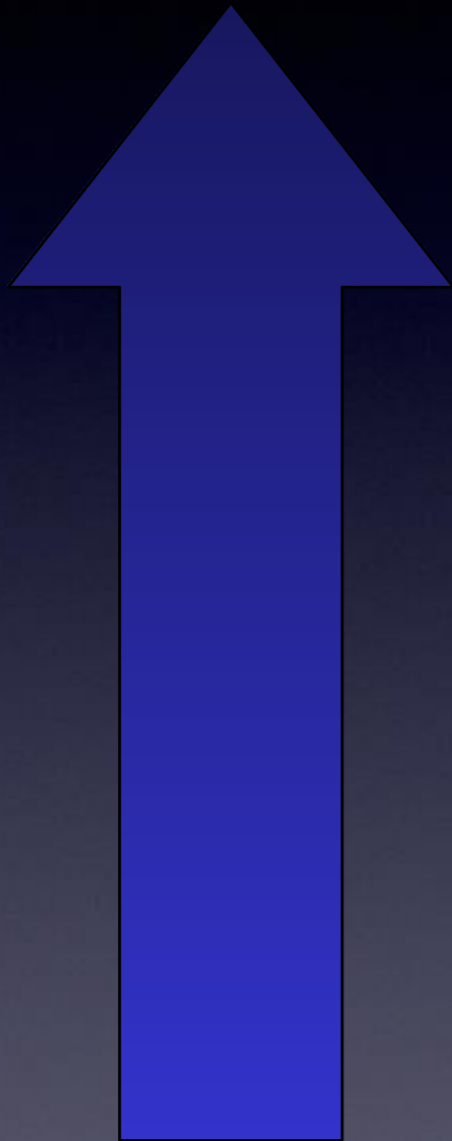
Weiss, H. *Hyperactive Children Grown Up*, 2nd ed., New York: 1993

Repercusión social TDAH no tratado

- Bajo rendimiento académico
- Aumento de la posibilidad de delincuencia
- Aumento de los índices de mortalidad
- Repercusión laboral de los padres
- Rupturas familiares
- Mayores costes sociales, sanitarios y educativos

**El impacto negativo puede reducirse
con un tratamiento correcto**

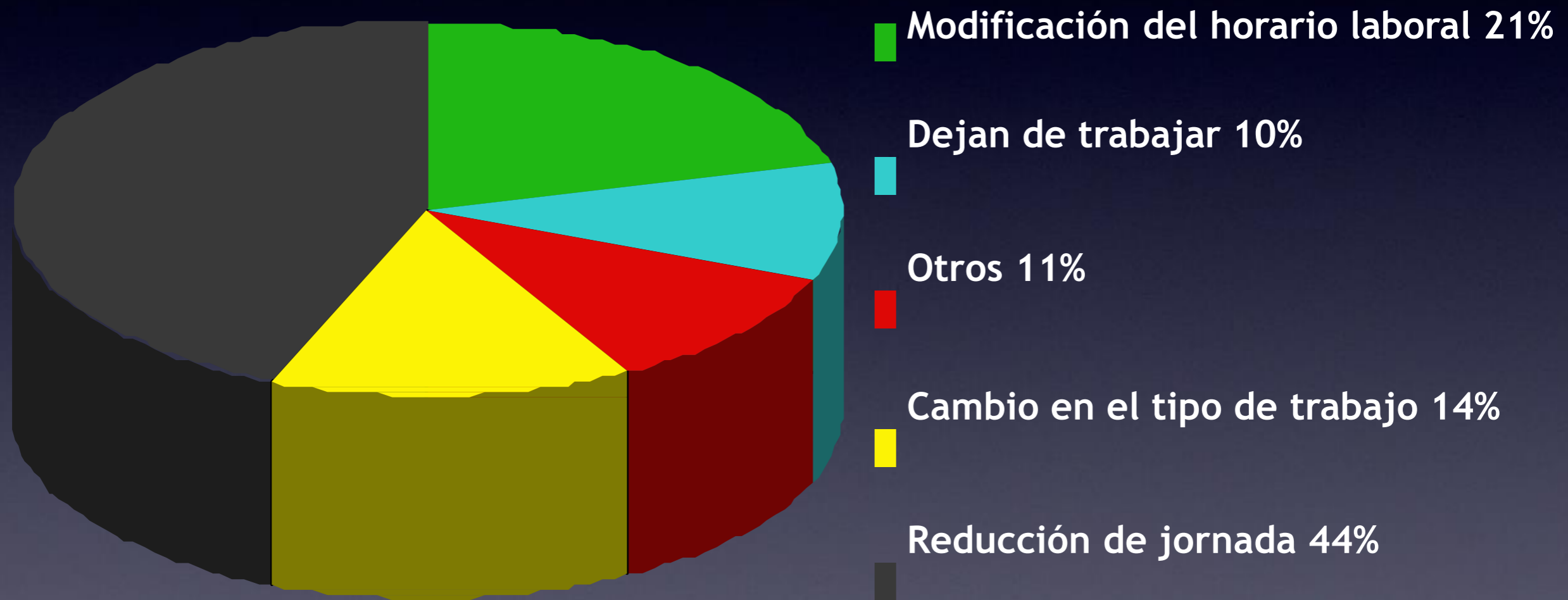
Impacto en la familia



- Estrés
- Autoculpabilidad
- Aislamiento social
- Depresión
- Conflictos conyugales
- Conflictos fraternales

Mash EJ, Johnston C. J Child Psychol. 1990; 19

Repercusión profesional en padres con hijos TDAH no tratado



Consecuencias del TDAH no tratado

Sanidad

50% ↑ accidentes de bicicleta
33% ↑ visitas a urgencias 2
2-4 x otros accidentes de vehículos 3-5

Familia

3-5 x ↑ divorcio o separación^{11,12}
2-4 x ↑ peleas entre hermanos
Depresión de los padres

Escuela/trabajo

46% expulsados⁶
35% abandono ⁶
Menor nivel ocupacional⁷

Sociedad

2x riesgo de abuso de sustancias ⁸
Comienzo temprano ⁹
Menos probable abstinencia en edad adulta¹⁰

Trabajo (padres)

↑ Ausencias laborales
Menor productividad¹⁴

¹DiScala et al, 1998.

²Liebson et al, 2001.

³NHTSA, 1997.

⁴⁻⁵Barkley et al, 1993, 1996.

⁶Barkley et al, 1990.

⁷Mannuzza et al, 1997.

⁸Biederman et al, 1997.

⁹Pomerleau et al, 1995.

¹⁰Wilens et al, 1995.

¹¹Barkley et al, 1991.

¹²Brown & Pacini, 1989.

¹³Mash & Johnston, 1983.

¹⁴Noe et al, 1999.

TDAH MEDICACION

Por qué **medicar** el TDAH?

TDAH MEDICACION

- Tratamiento de mayor eficacia en TDAH, tanto individualmente como en combinación
- Experiencia probada de larga evolución
- Efectos secundarios controlables
- Muchos pacientes pueden dejar la medicación con el tiempo
- Puede evitar comorbilidades a largo plazo y sus tratamientos

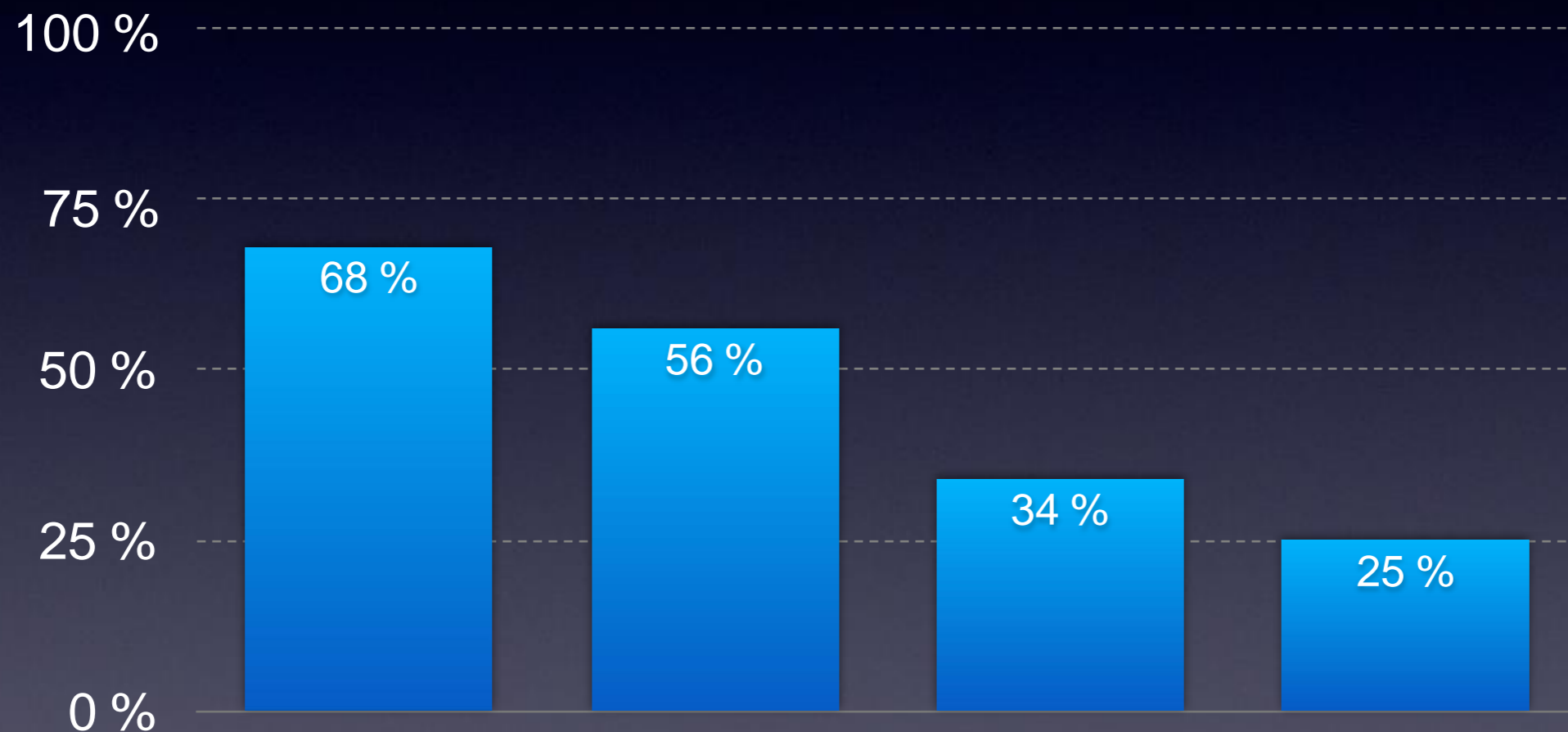
A continuación se recuerdan los resultados de la primera etapa del MTA (Multimodal Treatment of ADHD), estudio que se ha convertido en referente internacional para el tratamiento del TDAH. Se compara la eficacia de tratamiento con medicación 12h./día y TCC* (primera barra, a la izquierda), con sólo medicación 12 h./día (segunda barra), sólo TCC (3ª barra), o medicación 8h. por día (última barra, a la derecha). Los porcentajes expresan el % de padres que califican el resultado del tratamiento como "excelente". La conclusión es evidente: tanto la TCC como la medicación ayudan a mejorar los síntomas, pero la medicación obtiene mejores resultados al compararla con la terapia.

* terapia cognitivo-conductual

TDAH MEDICACION

Estudio MTA

Multimodal Treatment study in children with ADHD



Modificado de Swanson et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2001, 40(2):168-179

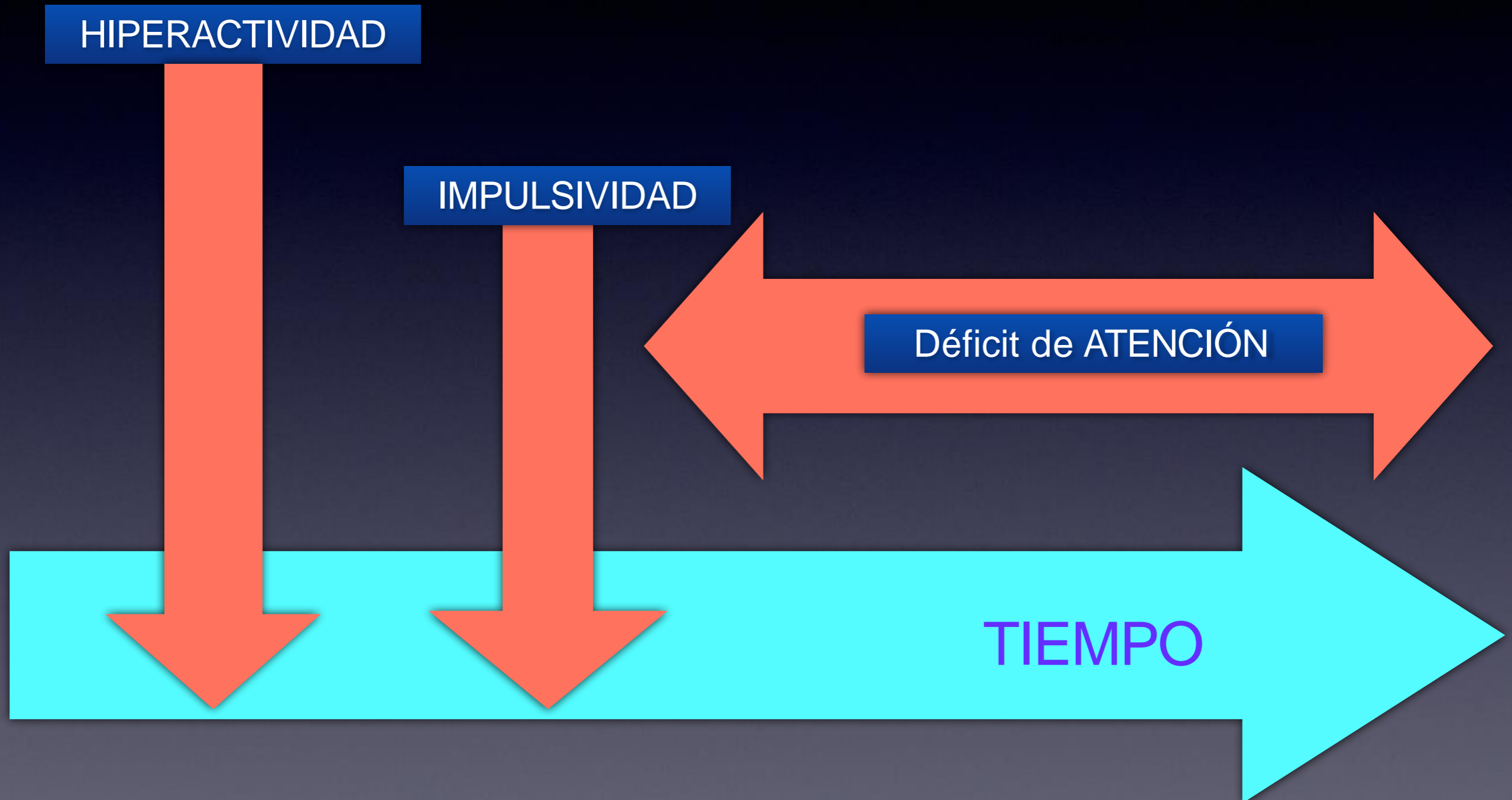
Dr. M. Trillo Garrigues

La siguiente diapositiva, un “clásico” entre los que nos dedicamos al TDAH, describe la evolución de los síntomas del TDAH con los años: cómo la hiperactividad tiende a mejorar al llegar a la adolescencia, la impulsividad al principio de la edad adulta, y los síntomas de dificultades de atención son los que menos mejoran con la edad. En cualquier caso, la evolución de cada TDAH es individual, así como de las comorbilidades que presente.

Obviamente, los objetivos más importantes del tratamiento son reducir los síntomas, evitar o mejorar las comorbilidades y mejorar la calidad de vida.

TDAH MEDICACION

Evolución del TDAH



TDAH MEDICACION

Medicaciones para el TDAH

TDAH MEDICACION

- Tratamientos de elección en TDAH:
 - Psicoestimulantes
 - Metilfenidato (diferentes opciones)
 - Derivados anfetamínicos (Elvanse)
 - Medicaciones no estimulantes
 - Atomoxetina (Atamax)
 - Guanfacina (Intuniv)

Medicaciones para el TDAH

- Medicaciones indicación primaria para el TDAH
- Medicaciones "alternativas" (off label, que no son de primera indicación para el TDAH, pero que pueden funcionar en pacientes que no responden a las de indicación primaria para el TDAH)
- Medicaciones para trastornos comórbidos



Esta fue la primera presentación comercial de la anfetamina. Se rompía el cristal y se inhalaba el contenido!

ANFETAMINA

- Sintetizada en 1887
- En los años 30 se descubre su efecto estimulante del SNC
- Pero su primera utilización médica es como descongestivo nasal
- Utilizado en la 2ª guerra mundial para incrementar alerta y mejorar el estado de ánimo

METILFENIDATO

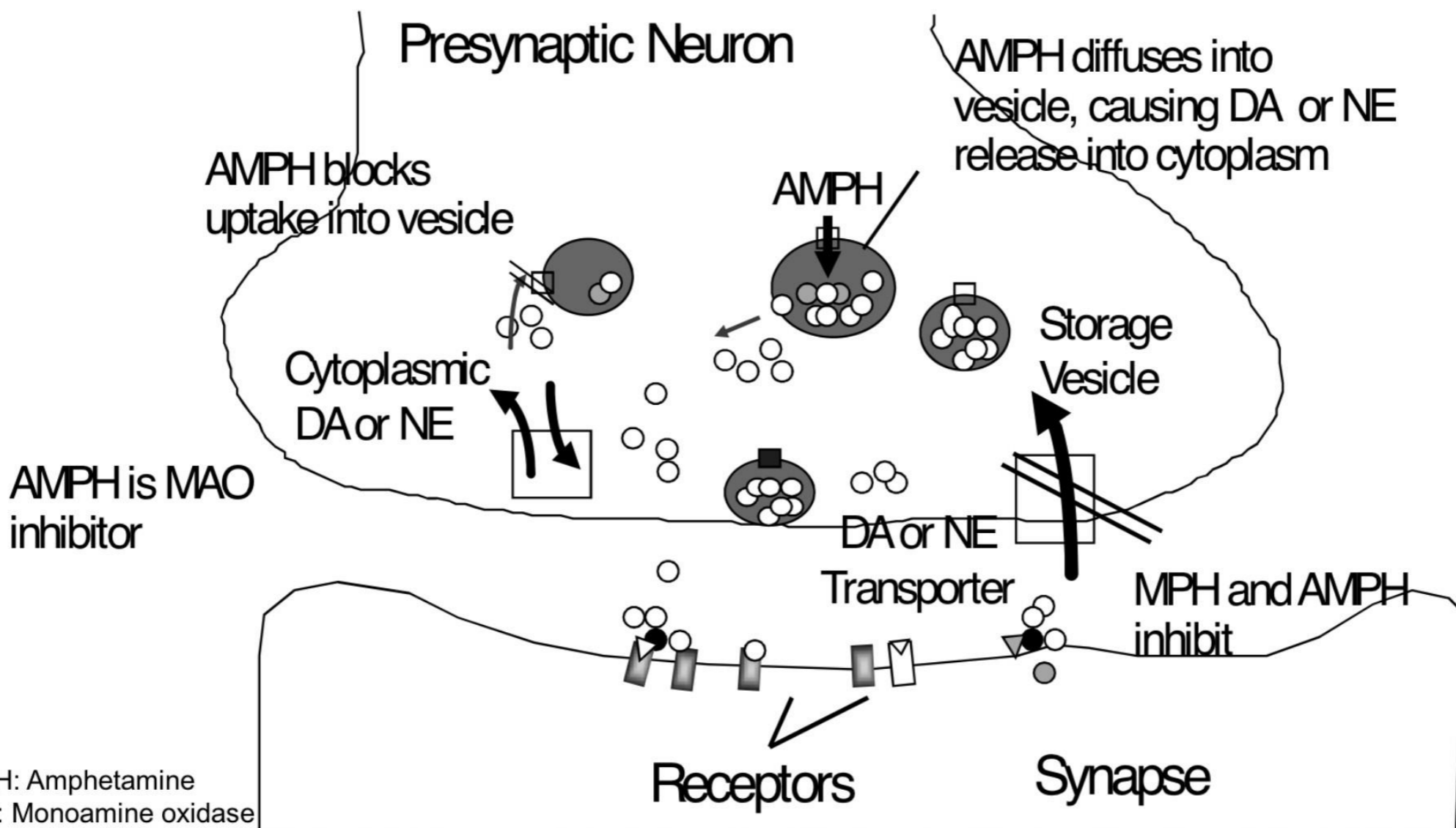
- Sintetizado en 1944
- Comenzó a ser probado en humanos en 1954
- Comercializado en 1957 para tratar fatiga crónica , depresión, depresión psicótica , narcolepsia y para contrarrestar efectos sedantes de otras medicaciones
- A partir de los años 60 su utilización se enfoca en el TDAH

El mecanismo de acción de las medicaciones estimulantes se explica a continuación. El dibujo representa dos neuronas, la de llegada y la de salida por así decirlo, y la sinapsis (donde conectan las dos neuronas). Básicamente, la energía eléctrica que llega por la neurona de llegada hace que se liberen unas sustancias en la sinapsis (neurotransmisores), que continúan la señal eléctrica en la neurona de salida.

Los dos neurotransmisores implicados en el TDAH son la Dopamina (DA) y la Noradrenalina (también llamada Norepinefrina, NE o NAdr). Las medicaciones estimulantes aumentan la cantidad de las mismas en el espacio de la sinapsis por diferentes mecanismos, aumentando la liberación o impidiendo la "reentrada" en la neurona. De esta forma, mejoran la transmisión de la señal.

TDAH MEDICACION

Stimulant Mechanisms of Action



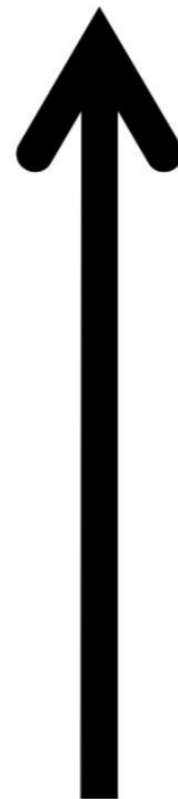
AMPH: Amphetamine
MAO: Monoamine oxidase
NE: Norepinephrine
DA: Dopamine
MPH: Methylphenidate

TDAH MEDICACION

Modify Signal to Noise

- **Norepinephrine**

Increases
signal in
prefrontal cortex



Signal

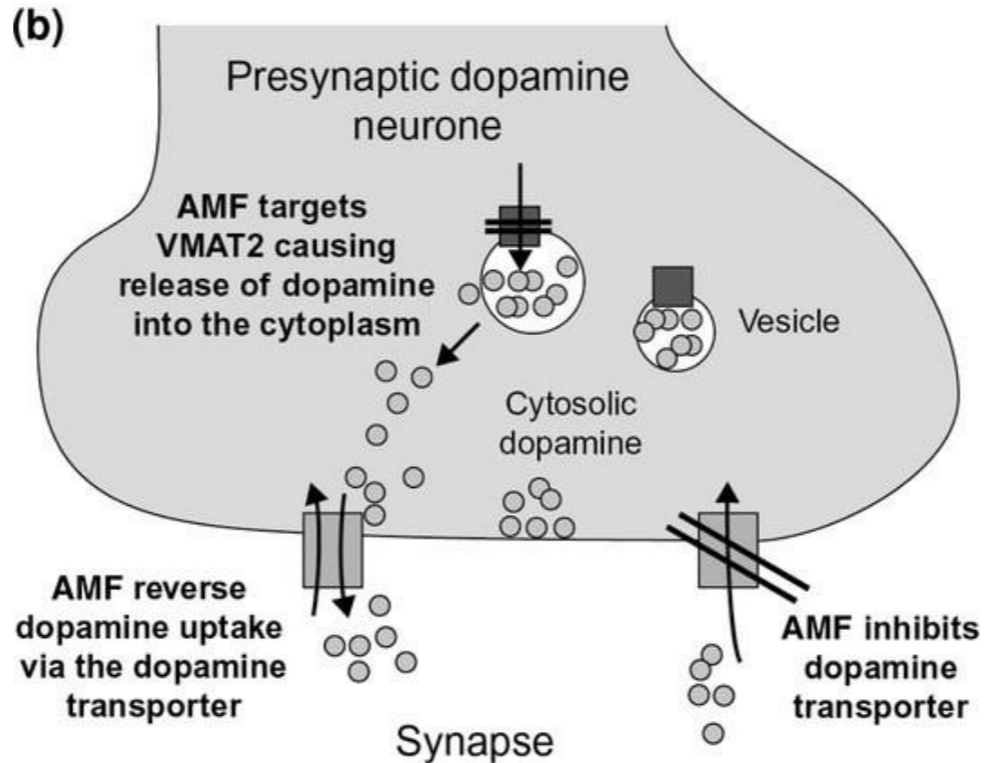
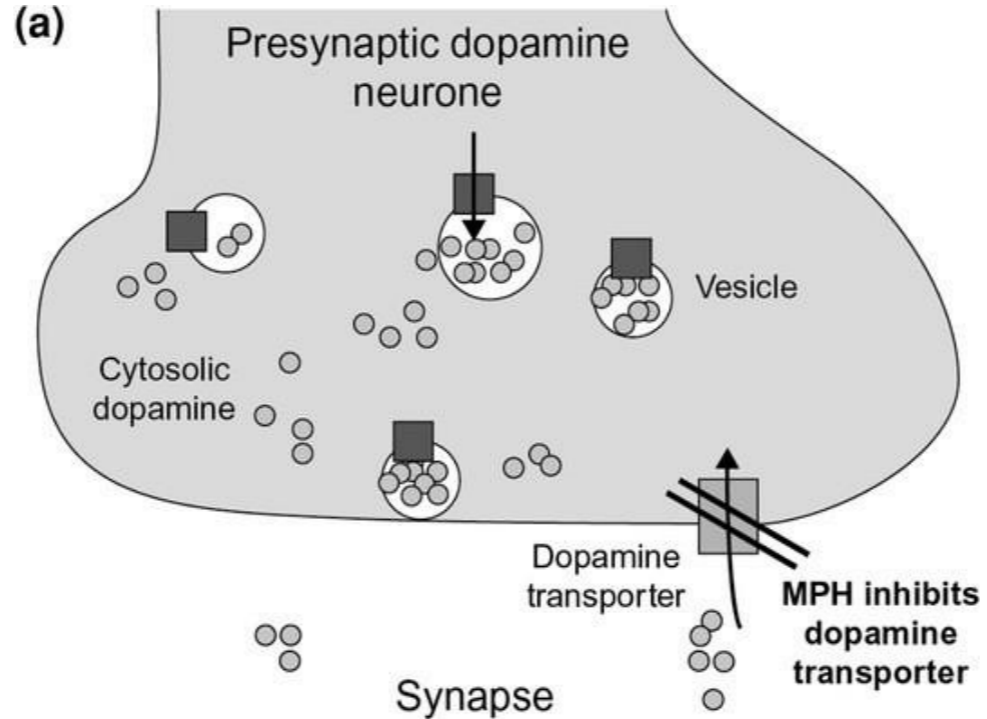
- **Dopamine**

Increase saliency,
decreases
noise from
extraneous
stimuli

Noise



Mecanismo de Acción (MoA)



Las siguientes diapositivas hablan del Metilfenidato, el principio activo de más frecuente utilización en nuestro país para tratamiento del TDAH. Existe desde hace más de 60 años, y es la medicación más estudiada en el tratamiento del TDAH. Se presenta en diferentes versiones cuya diferencia fundamental es el mecanismo de liberación del principio activo, y por tanto, de las horas de efecto.

Se presentan características del mismo y se discuten en detalle sus ventajas e inconvenientes, así como los posibles efectos secundarios

TDAH MEDICACION

- Estimulantes derivados de Metilfenidato
 - Rubifen, Medicebran(4 horas)
 - Medikinet, Equasym, Rubifen retard (8 horas)
 - Concerta, Metilfenidato Sandoz, Rubicrono
(12 horas)

TDAH MEDICACION

- Metilfenidato

- Medicación de elección para el tratamiento del TDAH
- Históricamente sólo en versión de acción corta, de difícil cumplimiento
- Versiones de acción prolongada más cómodas de manejo y mejor cumplimiento, pero necesitan más vigilancia de los efectos secundarios
- Barato en versión de acción corta, más caro en versiones de acción prolongada

TDAH MEDICACION

- **Metilfenidato: efectos**
 - Mejora todas las categorías de síntomas del TDAH (inquietud, impulsividad, dificultades de concentración)
 - Mejora también síntomas más sutiles del TDAH: "starting behavior", "on-task behavior", capacidad de inhibición, memoria de trabajo...
 - Es el fármaco más experimentado de la psiquiatría infanto-juvenil

TDAH MEDICACION

- **Metilfenidato**: inconvenientes
 - "Mala prensa": anfetamina, "niños drogados", "adictivo"
 - Efectos secundarios que hay que monitorizar
 - Debe dosificarse bien

TDAH MEDICACION

- **Metilfenidato:** efectos secundarios
 - Apetito; ganancia de peso y estatura
 - Efecto limitado a unas horas, en función de la presentación.
 - Efecto rebote y efecto "primera hora"
 - Aplanamiento emocional, "empanado"
 - Potencial de abuso - utilización indebida
 - Potencial de empeoramiento de tics

A continuación se describe el efecto secundario de mayor importancia en la clínica, la pérdida de apetito que a menudo se asocia a los estimulantes durante las horas de efecto, y que si no se vigila podría tener consecuencias negativas en la ganancia de peso y estatura

TDAH MEDICACION

- Metilfenidato: efectos secundarios
 - **Apetito; efecto sobre ganancia de peso y estatura**
 - Pérdida de apetito frecuente, aunque en general autocompensada
 - Conviene monitorizar crecimiento
 - Hay que utilizar el ingenio para compensar
 - Efecto en deportistas (+/-)

El “efecto rebote” se refiere a la desinhibición que se produce en algunos pacientes cuando acaba el efecto de la medicación -típicamente por la noche o en días que se deja de tomar la medicación-, momento en el que se agudizan temporalmente algunos síntomas, típicamente empeorando la conducta o el control de las emociones.

TDAH MEDICACION

Metilfenidato: efectos secundarios

- Efecto "rebote"
 - Variable. Tiende a disminuir con el tiempo
 - Puede responder a tratamiento con otros fármacos (p.e. combinación de un estimulante con medicación no estimulante para el TDAH o medicaciones que ayuden para control de impulsividad)
 - Se pueden combinar diferentes versiones de Metilfenidato

Es bien conocido el “tráfico” de medicación en ambientes adolescentes o universitarios. A pesar de que el Metilfenidato no es adictivo por vía oral, es buscado por estudiantes como forma de maximizar la concentración, y sobre todo, para poderse quedar despierto estudiando por la noche, ya que los estimulantes cerebrales despejan.

Esta característica se debe vigilar por los clínicos, ya que en función del paciente podría estar indicado un cambio de medicación, o de presentación, para evitar que otras personas utilicen una medicación que no se les ha prescrito.

TDAH MEDICACION

- Metilfenidato: efectos secundarios
 - Potencial de abuso-utilización indebida
 - NO ADICTIVO por vía oral
 - "Efecto protector" frente a otras adicciones
 - Buscado en ambientes académicos
 - Tráfico

A continuación se explica una queja frecuente en algunos pacientes, que experimentan la sensación de que la medicación les deja “empanados”. No olvidemos que uno de los objetivos del tratamiento es reducir la impulsividad, pero a menudo se reduce también la espontaneidad, la "chispa", lo que no es agradable para los pacientes. En general se puede corregir reduciendo la dosis, o cambiando de medicación; a veces incluso cambiando de presentación aunque se mantenga el mismo principio activo.

Está asociada a los estimulantes, especialmente al Metilfenidato; bastante menos a la Lisdexanfetamina, por lo que es una de las razones más frecuentes para cambiar a esta última, y frecuentemente mejora la sensación de aplanamiento emocional.

TDAH MEDICACION

- Metilfenidato: efectos secundarios
 - Efecto de aplanamiento emocional, "robot" o "empanado"
 - Causa más frecuente de abandono del tratamiento
 - Dosis -dependiente
 - Dificulta la dosificación correcta, tendencia a la subdosificación en adolescentes
 - Inconvenientes en la relación social, pérdida de "chispa", de espontaneidad

Históricamente se han publicado, en diferentes momentos, artículos de prensa alarmando de posibles efectos secundarios cardiovasculares de los estimulantes, tanto en este país como en otros. Se ha alertado incluso de la posibilidad de muerte súbita. A día de hoy se considera suficientemente probado que este alarmismo está plenamente injustificado, y que detrás de estos artículos a menudo están sociedades como la Iglesia de la Cienciología, notoriamente en contra de cualquier tipo de psiquiatría.

Como se ve en la diapositiva siguiente, se considera práctica correcta la historia clínica pertinente, pulso y tensión arterial, y evaluar factores de riesgo. Ni siquiera se recomienda un Electrocardiograma por sistema, salvo que haya factores de riesgo cardiovasculares

TDAH MEDICACION

- Metilfenidato: EFECTOS CARDIOVASCULARES
 - Más "histerismo mediático" que problema real
 - Aumento NO CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO de pulso y presión arterial
 - No se requiere electrocardiograma previo a comenzar tratamiento si no hay patología previamente diagnosticada o factores de riesgo familiares
 - Puede haber pacientes "predispuestos" (ansiosos?)
 - Se debe controlar pulso y presión arterial al menos una vez al año, y antes de comenzar tratamiento

Dr. M. Trillo Garrigues

Cardiovascular Risks

- Get risk factors by history of syncope, family sudden cardiac death, cardiac abnormalities.
- Pulse and blood pressure at baseline and every six months.
- Cardiology referral if persistent tachycardia or hypertension (>95th percentile).
- Electrocardiogram (EKG) not necessary if no risk factors.

En las diapositivas siguientes se comparan las diferentes presentaciones comerciales de Metilfenidato, y se muestran gráficas donde se visualizan las curvas de efecto de éstas. Asimismo se muestran alguno de los sistemas farmacológicos para conseguir que la liberación de Metilfenidato se prolongue durante más horas, ya que en versión de acción inmediata -las típicas pastillas- el metabolismo es rápido y el efecto de la medicación sólo dura unas 4 horas, siendo el efecto máximo al cabo de aproximadamente una hora de haber tomado la medicación.

TDAH MEDICACION

- Metilfenidato: efectos secundarios
 - Potencial de empeoramiento de tics
 - Completamente variable: regla de los 3 tercios
 - Variable en cuanto a aparición
 - En general responde a:
 - Combinar tratamiento para tics
 - Cambio a medicación no estimulante

Aproximadamente un 10-15% de los TDAH padecen tics en algún momento de su evolución. Existe un riesgo de empeoramiento de los mismos con los estimulantes, aunque también se sabe que el tratamiento del TDAH por sí mismo favorece la desaparición de los Tics, ya que el ajuste psicológico es mejor y la ansiedad disminuye, lo que típicamente también mejora los tics.

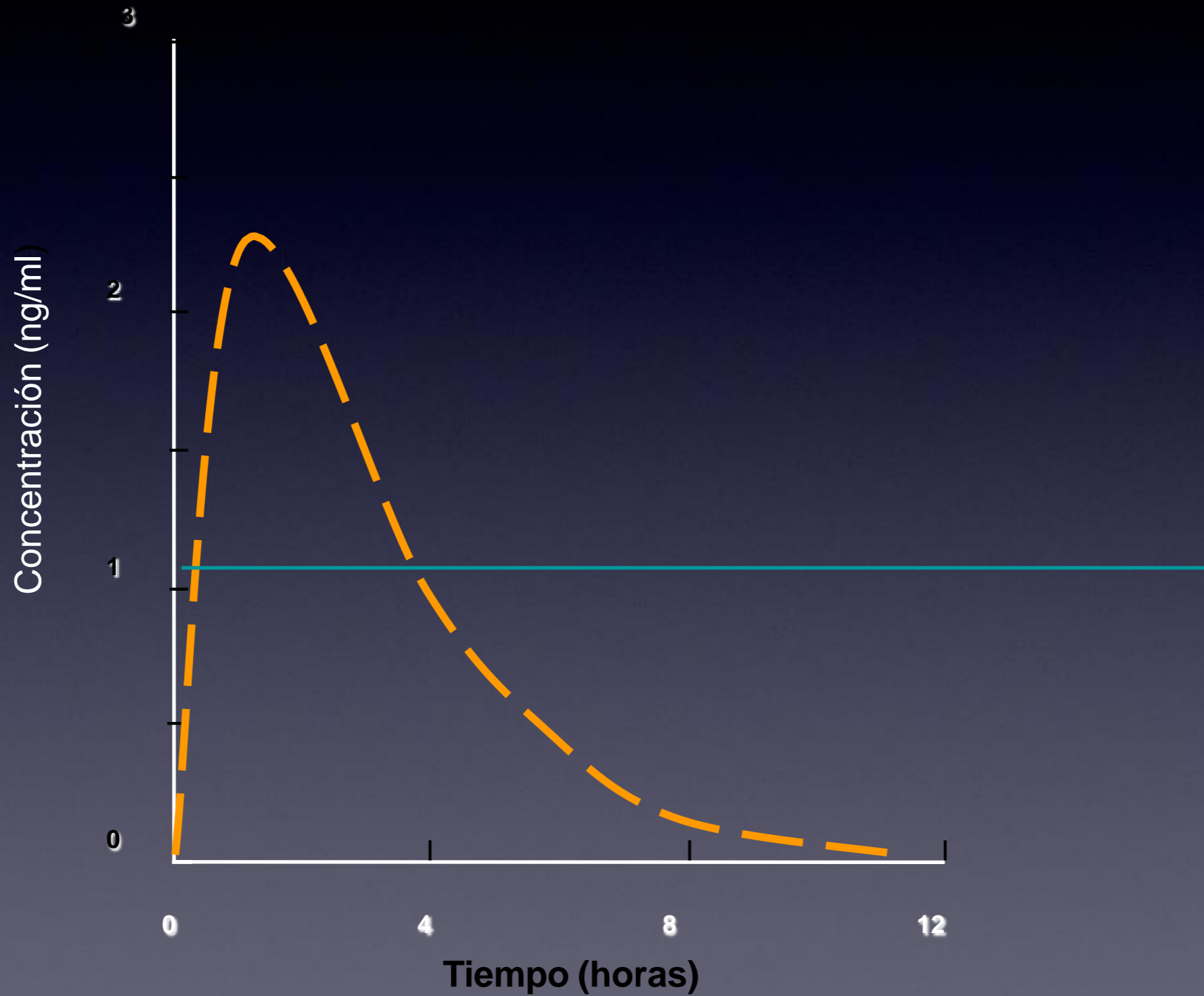
La "regla de los tres tercios" se refiere a que, típicamente, entre los TDAH con predisposición a tics, al comenzar medicación estimulante, 1/3 mejoran, 1/3 empeoran y 1/3 se quedan igual.

En las siguientes diapositivas se presenta el principio activo Metilfenidato, cuya primera presentación comercial fue el Ritalin (en España Rubifen). Al ser una medicación de acción corta (unas 4 horas por dosis), en el año 2004 se presentó el Concerta, una formulación de liberación prolongada de 12 horas de efecto, y posteriormente otras presentaciones de acción prolongada de 8 horas de efecto (Medikinet, Equasym). Existen otras marcas comerciales de las mismas que se discutirán posteriormente

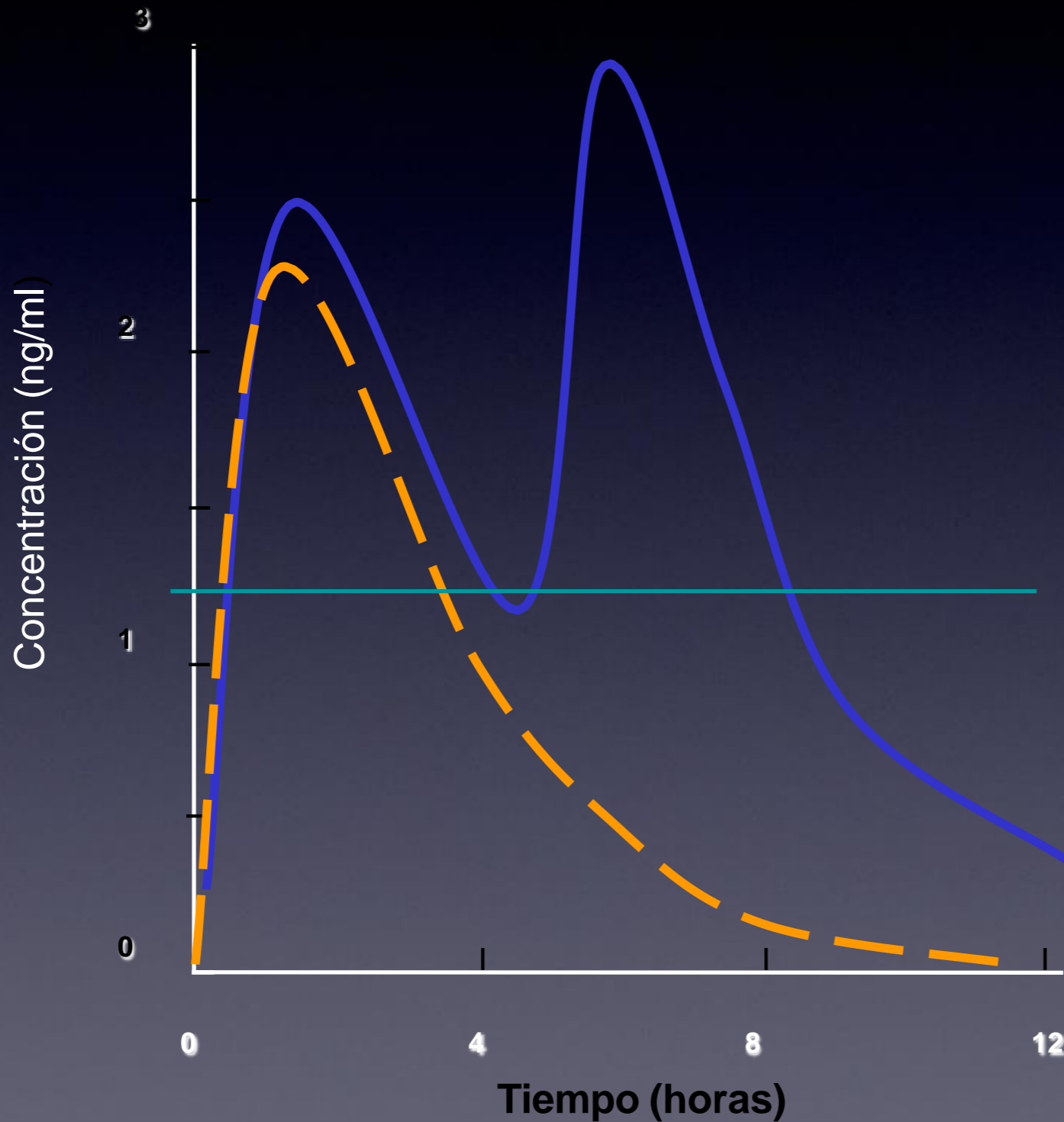
TDAH MEDICACION

- Metilfenidato: PRESENTACIONES COMERCIALES
 - RUBIFEN, MEDICEBRAN
 - 4 horas de efecto
 - Barato
 - Requiere pacientes cumplidores
 - Menor interferencia con las comidas
 - Efecto "corto" por la mañana a partir de primaria

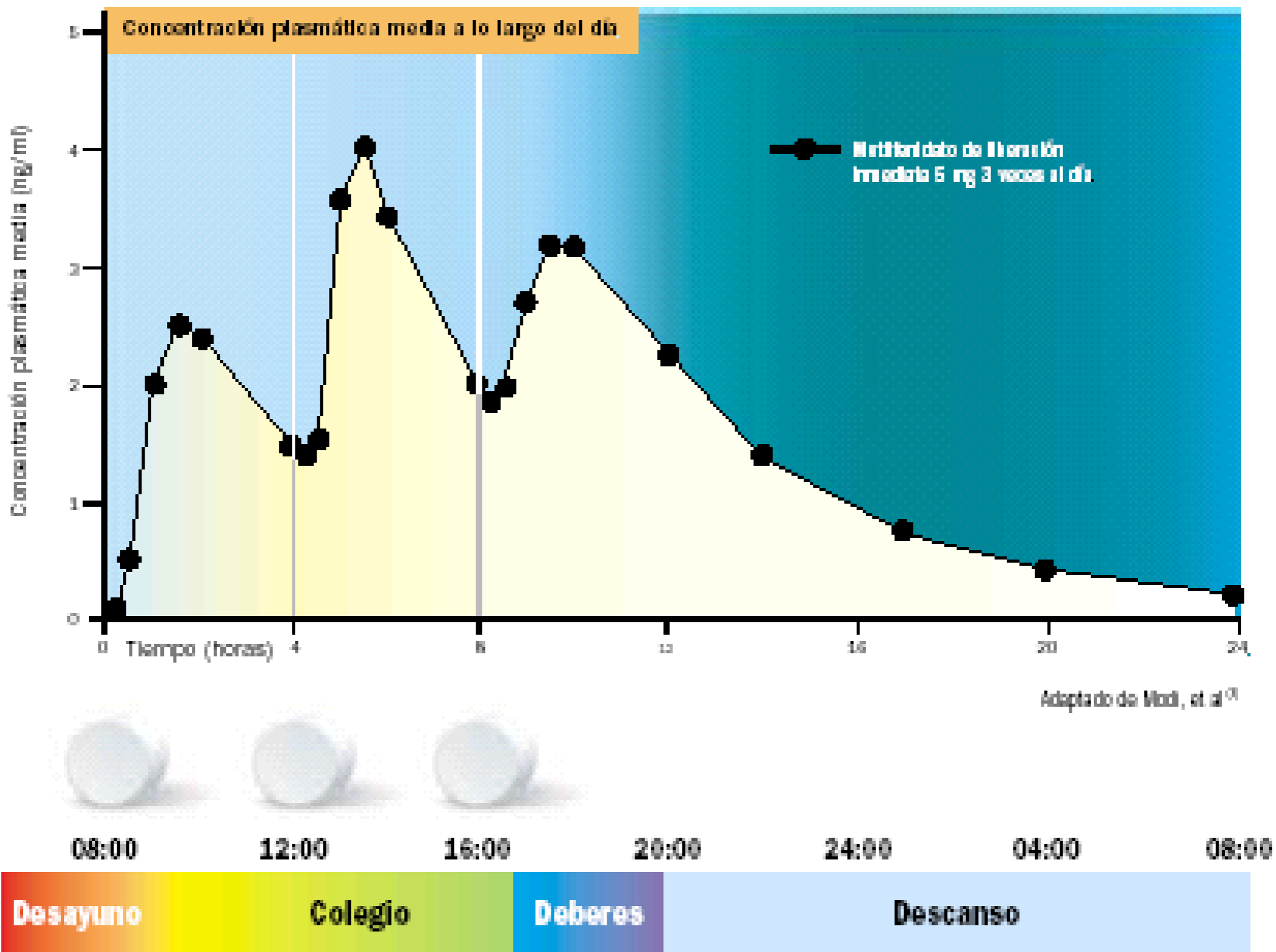
Farmacocinética del Metilfenidato



Farmacocinética del Metilfenidato (2 veces al día)

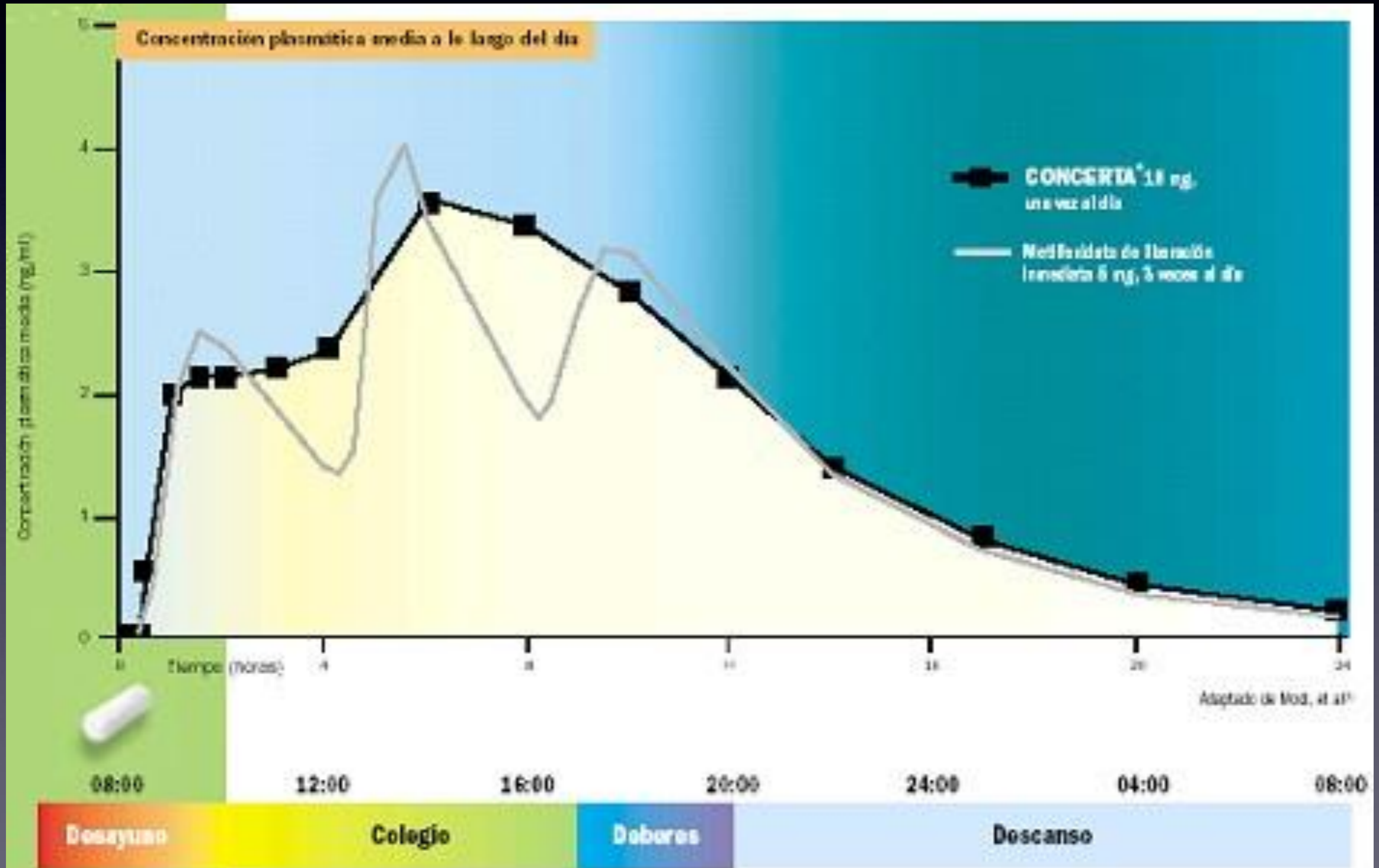


Farmacocinética del Metilfenidato (3 veces al día)



TDAH MEDICACION

Farmacocinética del sistema OROS (Concerta)
(liberación prolongada, 12 horas de efecto)



TDAH MEDICACION

- Metilfenidato: PRESENTACIONES COMERCIALES

- MEDIKINET, EQUASYM, RUBIFEN RETARD

- 8 horas de efecto (doble pico o 30/70)

- Más caros

- En casos aislados puede dosificarse 2x día

- Efecto hasta la salida del cole

- Manipulables (se pueden espolvorear en alimentos)

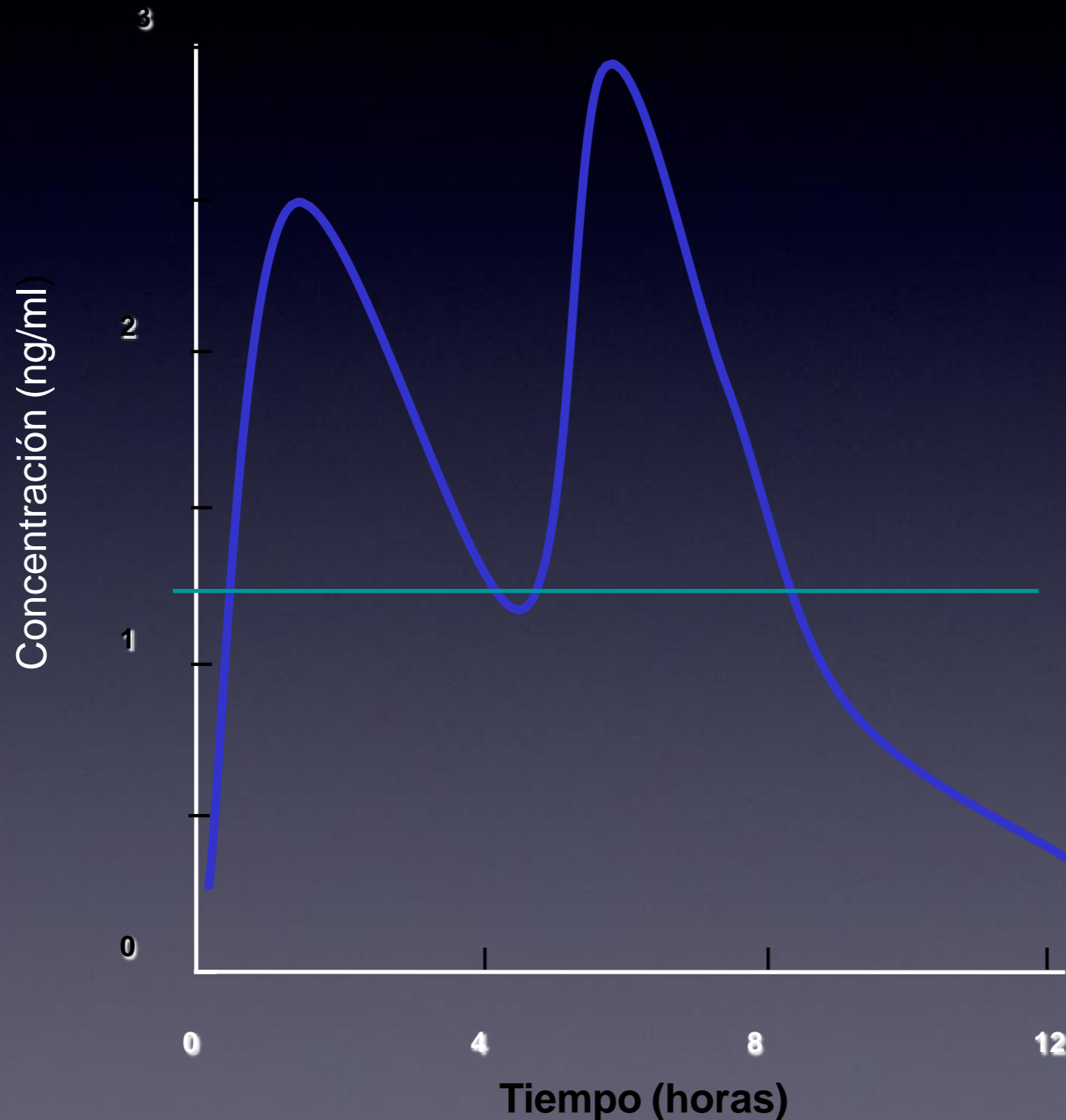
Dr. M. Trillo Garrigues

Medikinet

- 8 horas de efecto
- Tecnología "double bead":
 - 50% de liberación inmediata (beads blancos)
 - 50% de liberación al cabo de 4 horas (beads azules)

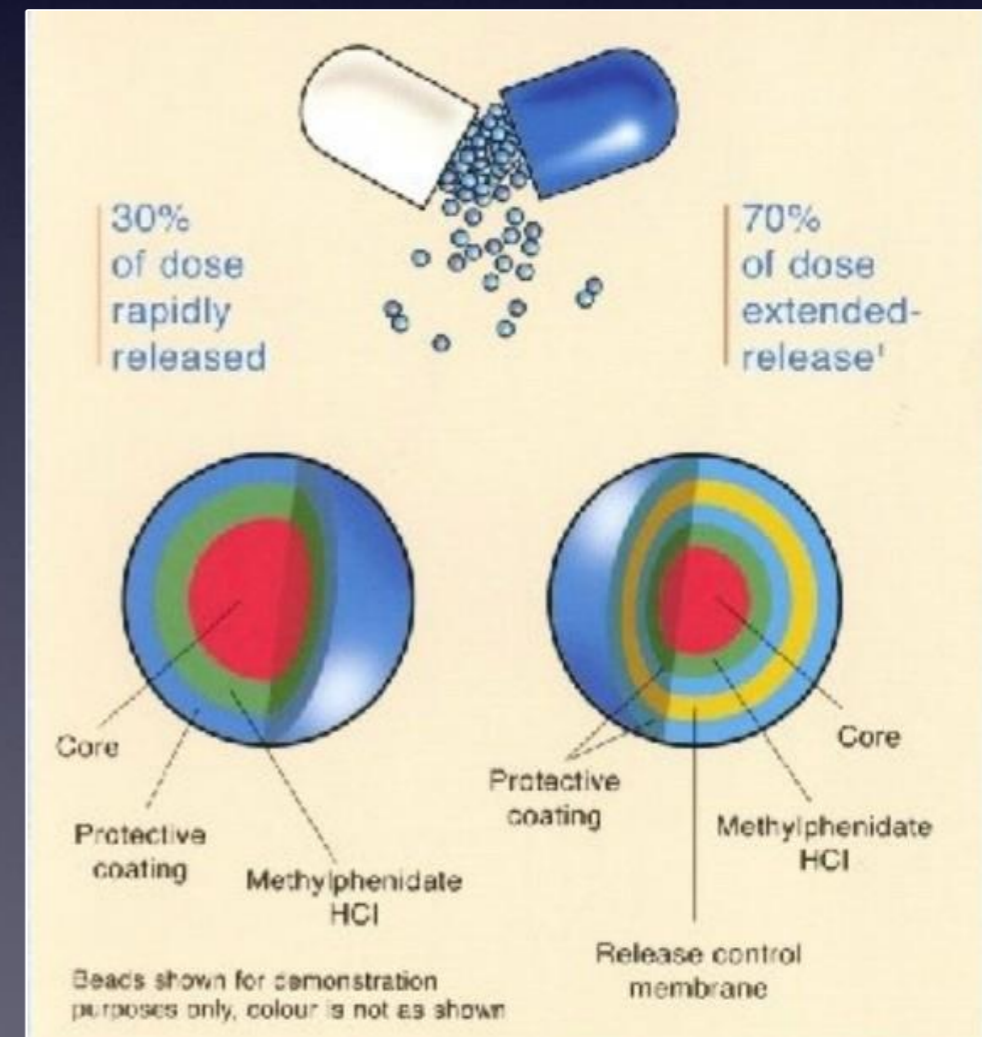


Farmacocinética del Metilfenidato de 8 horas (double bead technology)



Equasym

- 8 horas de efecto (curva ascendente)
- Tecnología "doble core":
 - 30% disolución rápida
 - 70% disolución lenta

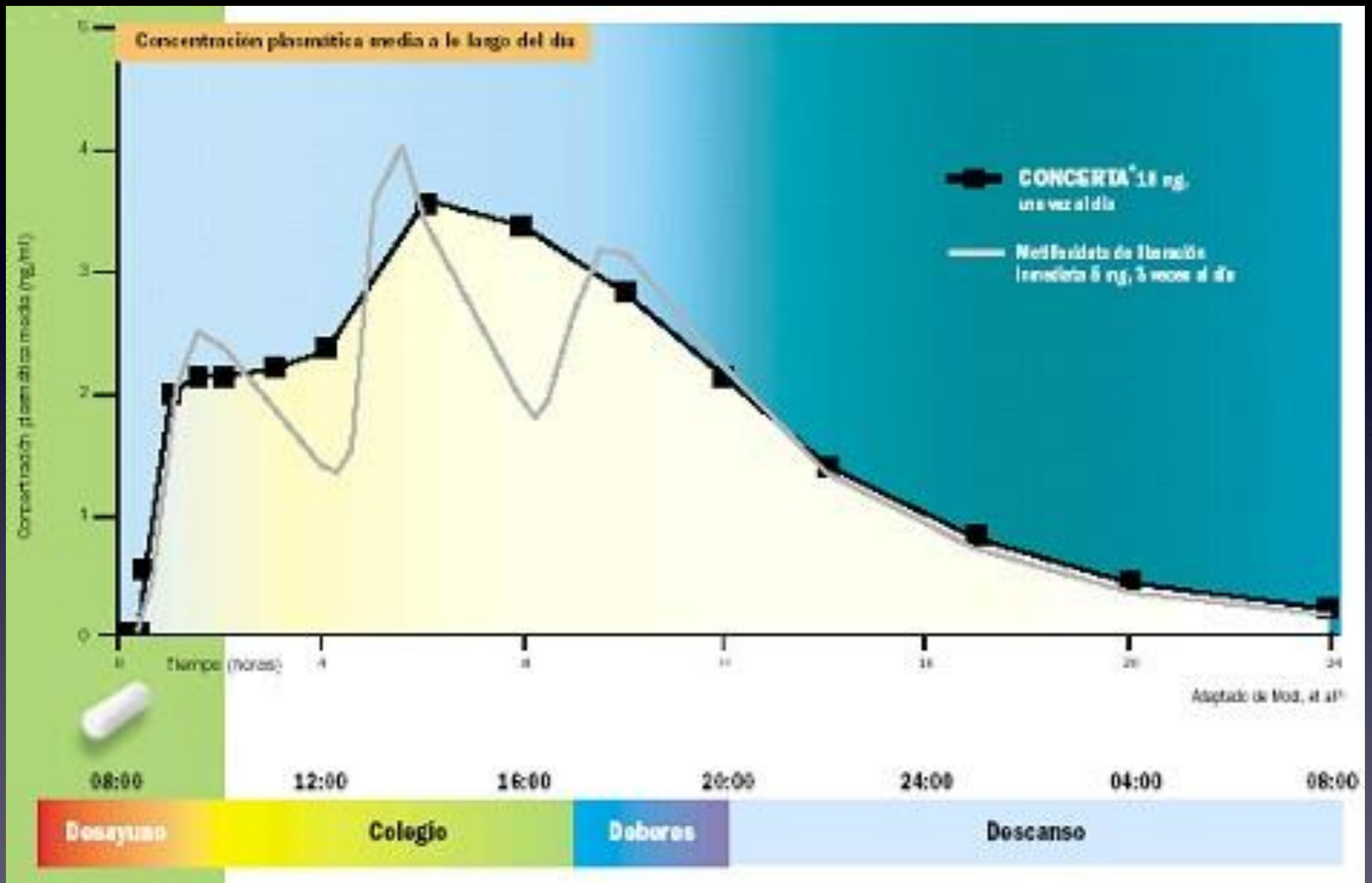


En la siguiente diapositiva os presento el mecanismo de acción del Concerta, conocido por muchos de vosotros. Es una cápsula de cerámica semipermeable que va absorbiendo líquido del intestino y crea una presión osmótica que "empuja" a la medicación a salir de la cápsula lentamente, como si fuera un reloj de arena, por un pequeño orificio al final de la cápsula.

El mismo mecanismo lo utilizan otras dos presentaciones comerciales similares, el Metilfenidato Sandoz y el Rubicrono.

Esta tecnología se conoce como OROS (Osmotic Release Oral delivery System)

TDAH MEDICACION



TDAH MEDICACION

- Metilfenidato: PRESENTACIONES COMERCIALES
 - CONCERTA, METILFENIDATO SANDOZ, RUBICRONO
 - 12 horas de efecto (curva +/- plana)
 - Más caro
 - Cápsula NO MANIPULABLE
 - Efecto todo el día, más gradual

A continuación se describe una medicación aparecida en Europa hace unos 8-9 años, cuyo principio activo es la Lisdexanfetamina, otro estimulante cerebral. Tiene la particularidad de que la molécula "activa" está unida a una molécula de Lisina -un aminoácido- que necesita "desprenderse", por acción de una enzima presente en la membrana de los glóbulos rojos, para que la molécula activa pueda llegar al cerebro (la sangre que llega al cerebro tiene que atravesar un "filtro" que se llama barrera hemato-encefálica, para proteger al mismo); así se evitan "utilizaciones indebidas", por vía nasal o endovenosa, puesto que no conseguirán activar el receptor cerebral más rápidamente (lo que representaría un mayor potencial adictivo), y una llegada al cerebro paulatina, para conseguir el efecto prolongado

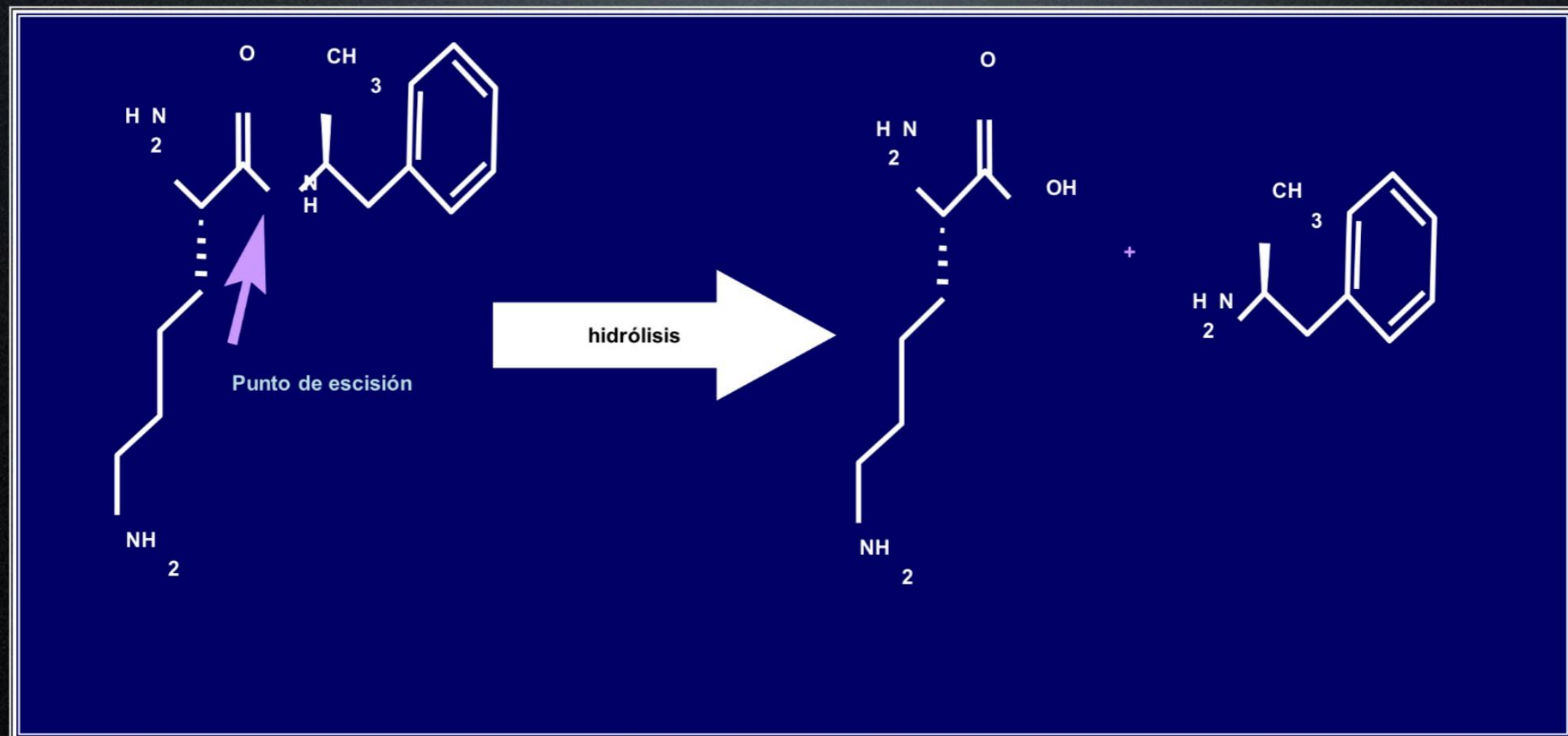
TDAH MEDICACION

- **Lisdexamfetamina: (ELVANSE)**
 - Puede precisar "visado"
 - Efecto bastante parecido al Metilfenidato
 - **Pero hay respondedores a uno u otro psicoestimulante**
 - Puede ser una buena opción terapéutica para pacientes que se quejan de aplanamiento afectivo con el Metilfenidato
 - Efecto más largo, +/- 13 horas
 - **Se puede tomar diluída en líquido**

Dr. M. Trillo Garrigues

TDAH MEDICACION

Lisdexamfetamina



Dimesilato de lisdexanfetamina*
(Profármaco)

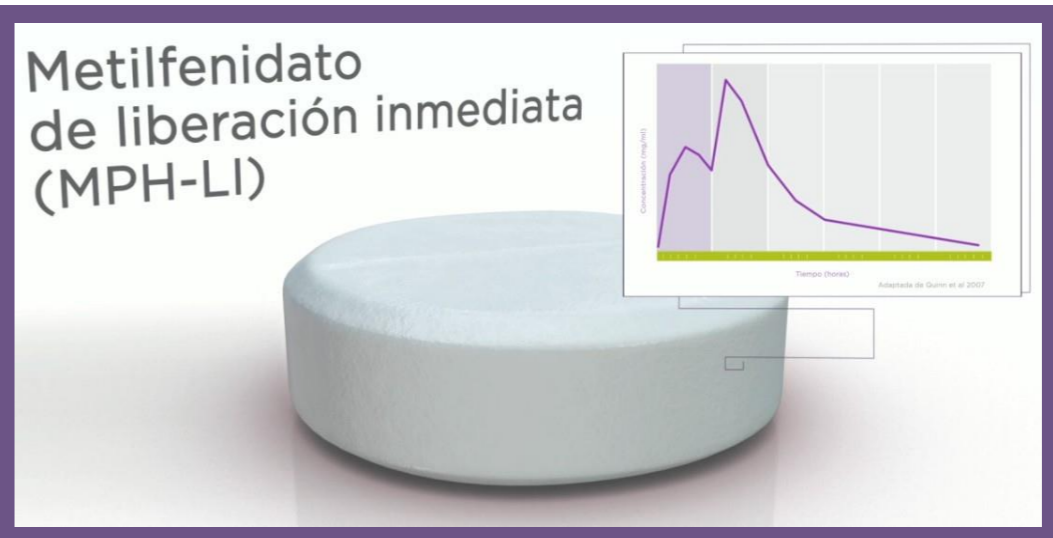
l-lisina

d-anfetamina
(Fármaco activo)

Evolución de diferentes sistemas de liberación

- Liberación inmediata
- Liberación modificada
- Liberación sistema OROS
- Pro-fármaco

Metilfenidato de liberación inmediata (MPH-LI)



The image shows a white, round tablet. To its right is a line graph with 'Concentración (mg/L)' on the y-axis and 'Tiempo (horas)' on the x-axis. The graph shows a sharp peak followed by a gradual decline. A citation 'Adaptado de Guzmán et al. 2007' is visible at the bottom right of the graph.

Microesferas



The image shows a yellow capsule and a white tablet. An inset shows a cross-section of a microsphere, which is a small, spherical particle with a porous structure.

Elvanse®

30 mg

Lisdexanfetamina dimesilato



The image shows a pink and white capsule labeled 'Elvanse® 30 mg'. To its right is a molecular structure of Lisdexanfetamina dimesilato, which is a purple and blue ball-and-stick model.

TDAH MEDICACION

- Otros **estimulantes derivados de anfetaminas**
 - Muchas versiones, derivadas de diferentes combinaciones de anfetamina:
 - Acción corta
 - Acción prolongada, de diferentes formas de liberación
 - Combinación de sales con diferente vida media
 - Versiones transdérmicas

Los estimulantes derivados de Anfetamina son habituales en otros países, y están bien experimentados. Su efecto y/o inconvenientes son bastante parecidos al Metilfenidato. También existen versiones con diferente longitud de acción en horas. De hecho existen estimulantes en versión transdérmica o en líquidos de acción prolongada.

En España, de momento, la única versión comercializada es la Lisdexanfetamina (Elvanse)

Para que podáis tener una idea de la magnitud de opciones de medicación psicoestimulante para el TDAH (la primera opción que recomiendan las guías internacionales de tratamiento) , os presento unas diapositivas de un estudio de 2019.

Es una lista de las medicaciones aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration de EE.UU.) para tratamiento del TDAH. A continuación se presentan dos diapositivas resumiendo el mecanismo de acción de los estimulantes cerebrales (MPH=Metilfenidato; AMPH=Anfetamina)

TDAH MEDICACION

TABLE 1. IMMEDIATE-RELEASE FORMULATIONS: METHYLPHENIDATE

<i>Drug</i>	<i>Formulation(s)</i>	<i>Dose range</i>	<i>Comments</i>
MPH oral solution	5 mg/5 mL and 10 mg/5 mL solutions	<ul style="list-style-type: none"> Starting dose: <ul style="list-style-type: none"> 4–5-year old: 2.5–5 mg 6 years and older: 5–10 mg Dosage range: <ul style="list-style-type: none"> 4–5-year old: 2.5–30 mg/day 6 years and older: 5–60 mg/day. Given in divided dose qd-tid Dose can be increased by 5–10 mg/day weekly Max dose 60 mg/day 	<ul style="list-style-type: none"> Dose the same as other <i>dl</i>-MPH formulations Onset of response 30–45 minutes Duration of response 3–4 hours postdose Multiple manufacturers
MPH chewable tablet	2.5, 5, and 10 mg tablets	<ul style="list-style-type: none"> Starting dose: <ul style="list-style-type: none"> 4–5-year old: 2.5–5 mg 6 years and older: 5–10 mg Dosage range: <ul style="list-style-type: none"> 4–5-year old: 2.5–30 mg/day 6 years and older: 5–60 mg/day. Given in divided dose qd-tid Dose can be increased by 5–10 mg/day weekly Max dose 60 mg/day 	<ul style="list-style-type: none"> Dose the same as other <i>dl</i>-MPH formulations Onset of response 30–45 minutes Duration of response 3–4 hours postdose Multiple manufacturers

New Formulations of Stimulants: An Update for Clinicians

Ronald Steingard, MD,¹ Sarper Taskiran, MD,^{1,2} Daniel F. Connor, MD,³
John S. Markowitz, PharmD,⁴ and Mark A. Stein, PhD⁵

JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY
Volume 29, Number 5, 2019
© Mary Ann Liebert, Inc.
Pp. 324–339
DOI: 10.1089/cap.2019.0043

TDAH MEDICACION

TABLE 2. IMMEDIATE-RELEASE FORMULATIONS: AMPHETAMINE

<i>Drug</i>	<i>Formulation(s)</i>	<i>Dose range</i>	<i>Comments</i>
Evekeo [®]	5 and 10 mg scored tablets	<ul style="list-style-type: none"> Starting dose: <ul style="list-style-type: none"> 4–5-year old: 2.5 mg 6 years and older: 5 mg Dosage range: <ul style="list-style-type: none"> 4–5-year old: 2.5–30 mg/day 6 years and older: 5–60 mg/day. Given in divided dose qd-tid Dose can be increased by 5 mg/day weekly Doses above 40 mg/day rarely more effective 	<ul style="list-style-type: none"> Racemic mixture (1;1 <i>d-</i> to <i>l-</i>ratio) Originally marketed as Benzedrine Onset of response 30–45 minutes Duration of response 4–6 hours postdose
Zenzedi [®]	2.5, 5.7.5, 10, 15, 20, and 30 mg tablets	<ul style="list-style-type: none"> Starting dose: <ul style="list-style-type: none"> 4–5-year old: 2.5 mg 6 years and older: 5 mg Dosage range: <ul style="list-style-type: none"> 4–5-year old: 2.5–30 mg/day 6 years and older: 5–60 mg/day. Given in divided dose qd-tid Dose can be increased by 5 mg/day weekly Max dose 60 mg/day 	<ul style="list-style-type: none"> Branded formulation of dexedrine sulfate Dose the same as other <i>d</i>-amphetamine formulations Onset of response 30–45 minutes Duration of response 4–6 hours postdose
Procentra [®]	5 mg/5 mL solution	<ul style="list-style-type: none"> Starting dose: <ul style="list-style-type: none"> 4–5-year old: 2.5 mg 6 years and older: 5 mg Dosage range: <ul style="list-style-type: none"> 4–5-year old: 2.5–30 mg/day 6 years and older: 5–60 mg/day. Given in divided dose qd-tid Dose can be increased by 5 mg/day weekly Max dose 60 mg/day 	<ul style="list-style-type: none"> Dose the same as other <i>d</i>-amphetamine formulations Onset of response 30–45 minutes Duration of response 4–6 hours postdose

TDAH MEDICACION

TABLE 3. EXTENDED-RELEASE FORMULATIONS: METHYLPHENIDATE

Drug	Formulation(s)	Dose range	Clinical tips
Cotempla XR ODT [®]	8.6, 17.3, and 25.9 mg tablets	<ul style="list-style-type: none"> Starting dose: 6–17 years old: 17.3 mg Given QD in am Dose can be increased by 8.6 to 17.3 mg/day weekly Dose above 51.8 have not been studied 	<ul style="list-style-type: none"> Onset of response within 1 hour Duration of response 8–12 hours postdose Can be swallowed without water
Quillivant XR [®]	25 mg/5 mL suspension	<ul style="list-style-type: none"> Starting dose: 6 years and older: 10–20 mg (2–4 mL) Given QD in am Concentration = 25 mg/5 mL Dose can be increased by 10–20 mg/day weekly Max dose 60 mg/day 	<ul style="list-style-type: none"> Onset of response 45 minutes Duration of response 10–12 hours postdose
Quillichew ER [®]	20 and 30 mg scored tablets 40 mg tablets	<ul style="list-style-type: none"> Starting dose: 6 years and older: 10–20 mg Given QD in am Dose can be increased by 10–20 mg/day weekly Doses above 60 mg/day have not been studied 	<ul style="list-style-type: none"> Onset of response within 1 hour Duration of response 8–10 hours postdose Can be chewed or swallowed whole
Daytrana [®]	10, 15, 20, and 30 mg patch	<ul style="list-style-type: none"> Starting dose: 6 years and older: 10 mg patch Given QD in am Dose can be increased to next patch size weekly Max dose 30 mg patch/day 	<ul style="list-style-type: none"> Onset of response within 2 hours Duration of response depends on wear time Maximum wear time 9 hours Response may persist for 2–3 hours after patch removal Lag time to response in the morning may necessitate the use of a morning dose of immediate-release methylphenidate
Aptensio XR [®]	10, 15, 20, 30, 40, 50, and 60 mg capsules	<ul style="list-style-type: none"> Starting dose 10 mg Given QD in the am Increase by 10 mg/day weekly Max dose: 60 mg/day 	<ul style="list-style-type: none"> Onset of response within 1 hour Duration of response 12 hours postdose Capsule can be opened, and contents can be mixed with a small amount of food (applesauce, yogurt, etc.)
Adhansia XR [®]	25, 35, 45, 55, 70, and 80 mg capsules	<ul style="list-style-type: none"> Starting dose: 6 years and older: 25 mg Given QD in am Dose can be increased by 10 to 15 mg/day weekly Dose above 70 mg in pediatric patients and above 85 mg in adults result in greater incidence of adverse events 	<ul style="list-style-type: none"> Onset of response within 1 hour Duration of response 16 hours postdose Achieves steady state plasma level in 3 days Capsule can be opened, and contents can be mixed with a small amount of food (applesauce, yogurt, etc.)
Jornay PM [®]	20, 40, 60, and 80 mg capsules	<ul style="list-style-type: none"> Starting dose: 6 years and older: 20 mg Given QD in the evening between 6:30 and 9:30 pm Dose can be increased by 20 mg/day weekly Doses between 20 and 80 mg well tolerated Dose above 100 mg has not been studied 	<ul style="list-style-type: none"> Onset of response within 8–10 hours after administration Duration of response 22–24 hours postdose (10–12 hours after delayed onset) Capsule can be opened, and contents can be mixed with a small amount of food (applesauce, yogurt, etc.)

All listed formulations are *dl*-methylphenidate. ODT, orally dissolving tablets.

TDAH MEDICACION

TABLE 4. EXTENDED-RELEASE FORMULATIONS: AMPHETAMINE

<i>Drug</i>	<i>Formulation(s)</i>	<i>Dose range</i>	<i>Clinical tips</i>
Adzenys XR-ODT [®]	3.1, 6.3, 9.4, 12.5, 15.7, and 18.8 mg tablets	<ul style="list-style-type: none"> Starting dose: 6 years and older: 6.3 mg Given QD in the am Increase by 3.1–6.3 mg/day weekly Max dose: <ul style="list-style-type: none"> 6–12 years old: 18.8 mg 13 years and older: 12.5 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Bioequivalent to other 3:1 MAS formulations Onset of response 45–60 minutes Duration of response up to 12 hours Can be swallowed without water
Adzenys ER [®]	1.25 mg/mL suspension	<ul style="list-style-type: none"> Starting dose: 6 years and older: 6.3 mg (5 mL) Given QD in the am Increase by 3.1–6.3 mg/day weekly Max dose: <ul style="list-style-type: none"> 6–12 years old: 18.8 mg 13 years and older: 12.5 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Bioequivalent to other 3:1 MAS formulations Onset of response 45–60 minutes Duration of response up to 12 hours
Dynavel XR [®]	2.5 mg/mL suspension	<ul style="list-style-type: none"> Starting dose: 6 years and older: 2.5–5 mg (1–2 mL) Given QD in the am Increase by 2.5–10 mg/day weekly Max dose: 20 mg/day 	<ul style="list-style-type: none"> Bioequivalent to other 3:1 MAS formulations Onset of response by 60 minutes Duration of response up to 13 hours
Vyvanse [®] Capsule	10, 20, 30, 40, 50, 60, and 70 mg capsule	<ul style="list-style-type: none"> Starting dose 30 mg Given QD in the am Increase by 10–20 mg/day weekly Max dose: 70 mg/day 	<ul style="list-style-type: none"> Bioequivalent to other <i>d</i>-amphetamine Onset of response by 60–90 minutes Duration of response up to 13 hours Capsule can be opened, and contents can be mixed with a small amount of food (applesauce, yogurt, etc.) or liquid
Vyvanse Chewable Tablet	10, 20, 30, 40, 50, 60 mg tablet	<ul style="list-style-type: none"> Starting dose 30 mg Given QD in the am Increase by 10–20 mg/day weekly Max dose: 70 mg/day 	<ul style="list-style-type: none"> Bioequivalent to other <i>d</i>-amphetamine Onset of response by 60–90 minutes Duration of response up to 13 hours
Mydayis [®]	12.5, 25, 37.5, 50 mg capsules	<ul style="list-style-type: none"> Starting dose 30 mg Given QD in the am Increase by 10–20 mg/day weekly Max dose: 70 mg/day 	<ul style="list-style-type: none"> Bioequivalent to other 3:1 MAS^a formulations Onset of response by 45–60 minutes Duration of response up to 16 hours Capsule can be opened and contents can be mixed with a small amount of food (applesauce, yogurt, etc.) Not approved for use in children younger than 13 years

MAS, mixed amphetamine salts.

TDAH MEDICACION

- Duración del tratamiento con medicación
 - PERSONALIZADO, no hay reglas absolutas
 - Depende de la RESPUESTA, TOLERANCIA y NECESIDAD de control de los síntomas
 - En general, hasta los últimos años de la adolescencia o principio de la edad adulta. **PERO CADA VEZ SE TRATAN MÁS ADULTOS**
 - El tratamiento de adultos tiene menos experiencia acumulada, es más reciente

TDAH MEDICACION

- Medicaciones **no psicoestimulantes** con indicación primaria para el TDAH
 - **Atomoxetina** (la primera marca comercial fue Strattera, recientemente retirada del mercado; aún existe en otras marcas ej Atamax o Atomoxetina CINFA)
 - Mecanismo de acción: Inhibidor selectivo de la recaptación de Noradrenalina
 - **Guanfacina de liberación prolongada (INTUNIV)**
 - Mecanismo de acción postsináptico, agonista selectivo de receptores Alfa 2A

Dr. M. Trillo Garrigues

A continuación se describen las características de un fármaco que no pertenece al grupo de los estimulantes y cuya indicación primaria es el TDAH. El nombre del principio activo es Atomoxetina, y la marca comercial, Strattera (actualmente desaparecida), aún disponible como Atamax o Atomoxetina CINFA)

En general los estimulantes se recomiendan como primera opción de tratamiento, y la Atomoxetina es una alternativa en el caso de que no haya la respuesta adecuada, aunque a veces se receta como primera opción -por ejemplo, en casos de tics severos o si preocupa la ganancia pondero-estatural-.

El mecanismo de acción de la Atomoxetina es diferente del de los estimulantes. Es mucho más lenta en comenzar a hacer efecto -típicamente al menos un mes-, pero tiene la ventaja de que el efecto es de 24 horas al día.

Puede ser eficaz con síntomas de inquietud e impulsividad, pero no es especialmente eficaz mejorando la concentración.

Puede ser útil en comorbilidad TDAH- ANSIEDAD, porque no corre el riesgo de aumentar la ansiedad, que puede ser un riesgo asociado a estimulantes.

TDAH MEDICACION

- **Atomoxetina: ventajas**
 - No produce sensación subjetiva de estar "empanado"
 - No se corre el riesgo de empeorar tics
 - Efecto sobre apetito y crecimiento mínimo o nulo
 - Dosis eficaz relativamente predecible
 - Puede ser una opción en TDAH comórbido con Ansiedad

TDAH MEDICACION

- **Atomoxetina:** inconvenientes
 - Latencia en comenzar a hacer efecto (= \geq un mes, en algunos casos muy larga)
 - Efecto variable en función del paciente
 - Mejora a nivel de atención mínima o nula

TDAH MEDICACION

- Atomoxetina
 - ¿Como primera opción de tratamiento?
 - Evaluar la "urgencia" en controlar los síntomas
 - Evaluar el potencial de efectos secundarios de los psicoestimulantes o contraindicaciones
 - ¿Dosis eficaz? 0,8 a 1,2mgr/kg (comercialización); 1,2 a 1,8 mgr/kg (actual)

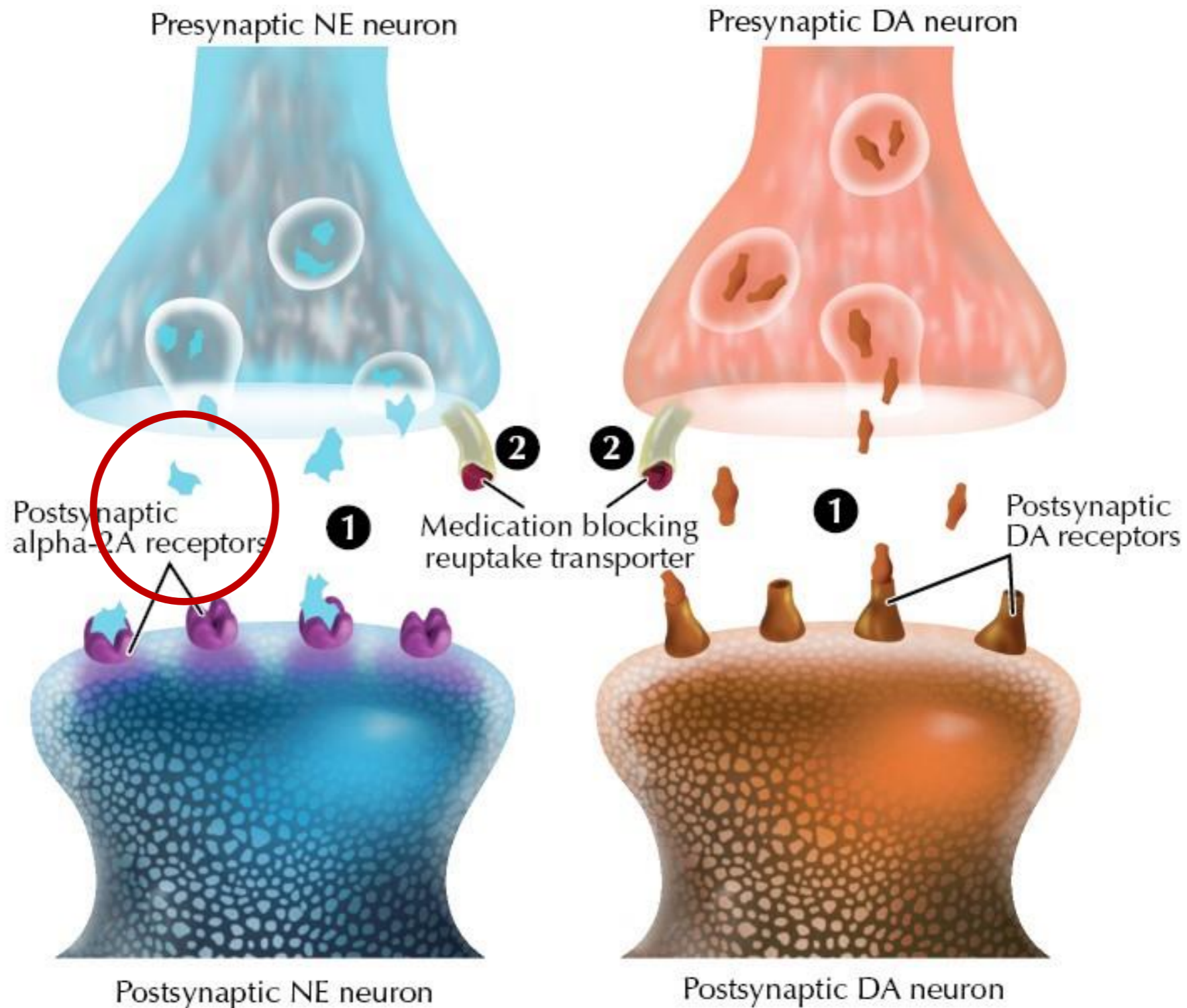
El fármaco que se presenta a continuación, también dentro del grupo de los no estimulantes es un agonista alfa-adrenérgico, y es el de más reciente comercialización, unos 5-6 años. Su indicación primaria es el TDAH, pero no es un fármaco de primera línea.

Como ventajas que podría aportar, tiene 24 horas al día de efecto, el efecto sobre apetito es mínimo o nulo, y es controvertido si puede ayudar para tratar Tics, aunque parece ser de utilidad. Se puede combinar con estimulantes para potenciar el efecto de éstos o contrarrestar efectos secundarios como pérdida de peso o "efecto rebote".

TDAH MEDICACION

- Guanfacina (Intuniv)
 - No de indicación primaria
 - Precisa "visado"
 - Derivada de Clonidina, una medicación Alfa-agonista utilizada como hipotensor, pero más específica a nivel neurológico, con menos efectos cardíacos

Niveles óptimos de catecolaminas en CPF: GXR



TDAH MEDICACION

- Guanfacina (Intuniv)

- VENTAJAS

- Efecto 24 horas al día
- En principio actúa sobre todos los síntomas de TDAH, pero es menos eficaz que los estimulantes a nivel de atención
- Puede producir aumento o disminución de apetito/peso, pero si hay disminución es menos severa que con los estimulantes
- ... y se puede combinar con estimulantes
- Podría ayudar también para tratamiento de Tics

TDAH MEDICACION

- Guanfacina (Intuniv)
 - INCONVENIENTES
 - Efecto aparece en 2-3 semanas
 - Precisa monitorizacion de pulso/presión arterial
 - Puede producir "efecto rebote" de hipertensión si se interrumpe bruscamente
 - Puede producir sedación/fatiga las primeras semanas

A continuación se describirán medicaciones cuya indicación primaria NO ES EL TDAH, pero que han demostrado eficacia como alternativas al tratamiento, y, a veces, se utilizan como alternativa (off-label)

El Bupropion se comercializó en España inicialmente sólo como medicación para dejar de fumar (Zyntabac), aunque ahora también lo está como antidepresivo (Elontril)

Los Antidepresivos Tricíclicos fueron los más utilizados en las décadas de los 60 y 70, hasta que a finales de los 80 apareció la Fluoxetina (Prozac). Fueron utilizados durante años como única alternativa a los estimulantes para tratamiento del TDAH. A día de hoy parece que están "pasados de moda", pero en realidad su mecanismo de acción es el mismo que el de la Atomoxetina... y son mucho más baratos!

TDAH MEDICACION

- Medicaciones "alternativas" para el TDAH
 - Bupropion: Elontril, Zyntabac
 - Relativamente eficaz, aunque inhabitual
 - Poco eficaz a nivel de atención, pero mejora otros síntomas del TDAH

TDAH MEDICACION

- Medicaciones "alternativas" para el TDAH

- Antidepresivos Tricíclicos

- Históricamente, la alternativa de tratamiento a los psicoestimulantes
- Mecanismo de acción similar a Atomoxetina
- Indicados (?) en caso de comorbilidad con Ansiedad o Depresión
- Inconvenientes: necesidad de monitorización cardíaca y efectos secundarios

Dr. M. Trillo Garrigues

TDAH MEDICACION

- Medicaciones "alternativas" para el TDAH
 - Antipsicóticos
 - En principio NO INDICADOS
 - Pueden estar indicados en caso de comorbilidades (impulsividad, problemas de conducta, Tics...)
 - Pueden ayudar con "efecto rebote" o mejorando apetito
 - Efecto NEGATIVO a nivel de atención

TDAH MEDICACION

- Medicaciones "alternativas" para el TDAH
 - **Estabilizadores del ánimo** (Eutimizantes)
 - En principio NO INDICADOS, sólo si hay un diagnóstico de Trastorno Bipolar infantil
 - **Antiepilépticos**
 - En principio NO INDICADOS excepto para control de impulsividad o problemas de conducta

TDAH MEDICACION

- Duración del tratamiento con medicación
 - Históricamente no recomendado antes de los 6 años, aunque en la práctica clínica se hace si los síntomas son severos
 - En los <6 años se ha comprobado la seguridad del tratamiento, aunque la eficacia es cuestionable (mejores resultados con TCC)
 - Estudios recientes favorecen el comienzo temprano

No hay reglas absolutas para la duración del tratamiento con medicación del TDAH. En el pasado se solía interrumpir durante o al final de la adolescencia, pero a día de hoy se continúa, incluso con carácter crónico, si lo requieren los síntomas del paciente.

No es práctica clínica frecuente medicar a menores de 6 años, aunque la seguridad de la medicación está demostrada partir de los 3 años. Se hace en caso de síntomas severos

TDAH MEDICACION

- Tratamiento DIARIO frente a sólo DIAS LECTIVOS
 - Hay un mejor control de los síntomas con tratamiento diario, pero:
 - Tener en cuenta la tolerancia (peso, talla...)
 - A veces hay que "negociar"
 - Efecto sobre habilidades sociales variable
 - Se pueden alternar diferentes medicaciones

En general la tendencia ha evolucionado hacia mantener el tratamiento cada día, aunque hay que buscar un punto de equilibrio entre el mejor efecto posible y una buena tolerancia -por ejemplo, la ganancia de peso y estatura-.

Una opción aceptada es la reducción de dosis en días no lectivos, o cambiar a versiones de acción corta.

A continuación se revisarán las principales herramientas de tratamiento farmacológico de las **COMORBILIDADES** del TDAH (los otros diagnósticos que a menudo se asocian al TDAH)

TDAH MEDICACION

- Medicaciones para trastornos comórbidos
 - Ansiedad
 - Depresión
 - Tics/Tourette
 - Problemas conductuales-impulsividad-agresividad
 - Espectro autista

TDAH MEDICACION

Combinations Use Synergism To Address Comorbidities

- Comorbidity
 - ADHD + Anxiety
 - ADHD + Tics
 - ADHD + Mood
 - ADHD + Aggression
- Synergism
 - Stimulant + SSRI
 - Stimulant + α agonist
 - Stimulant + atomoxetine
 - Stimulant + neuroleptic

SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitor

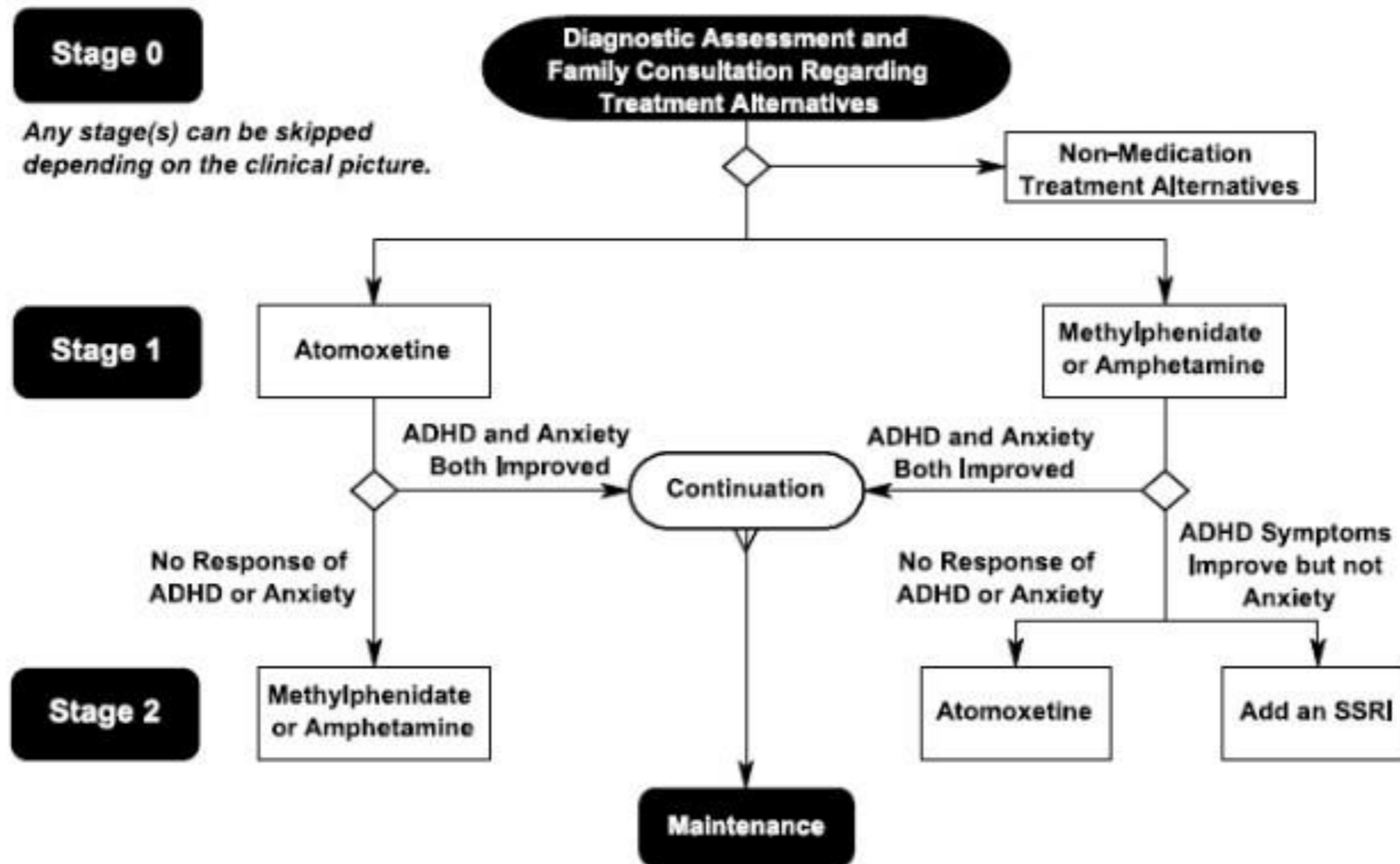
TDAH MEDICACION

- Tratamiento de TDAH y Ansiedad
 - Dos alternativas de tratamiento
 - Una sólo medicación : **Atomoxetina, Guanfacina**
 - Combinando estimulantes para el TDAH con una medicación para reducir la Ansiedad (típicamente, un antidepresivo ISRS)

A continuación se presenta el “Algoritmo de Texas” una guía de recomendaciones clínicas para tratamiento de TDAH Y Ansiedad. Se puede observar que existe la alternativa de utilizar Atomoxetina o la de comenzar tratamiento con estimulantes, y pasado un tiempo, en caso de que la Ansiedad no se reduzca, añadir al estimulante un Antidepresivo ISRS. Aunque los estimulantes no están indicados para mejorar la ansiedad -de hecho pueden aumentarla-, la mejora del TDAH en sí mismo puede aliviar la ansiedad del paciente; de esta forma la ansiedad se podría aliviar sin tratamiento específico, ya que sería secundaria a los síntomas de TDAH. Los antidepresivos ISRS serían para los pacientes que mantengan síntomas de ansiedad pasado un tiempo razonable, o para comenzar tratamiento si los síntomas de ansiedad son suficientemente severos como para que a juicio del clinico comenzar con estimulantes represente un riesgo de empeorarlos. En este caso, una vez controlada la ansiedad al cabo de unas semanas de antidepresivo, es más seguro introducir los estimulantes.

Algoritmo de Texas

Para tratamiento de TDAH y Ansiedad



ADHD = Attention Deficit Hyperactivity Disorder
SSRI = Selective serotonin reuptake inhibitor

Fig. 3 Algorithm for the psychopharmacological treatment of ADHD and comorbid anxiety disorder.

TDAH MEDICACION

- Tratamiento de TDAH y Ansiedad
 - Benzodiacepinas
 - Mejor en tratamiento de síntomas puntuales
 - Posibilidad de "efecto paradójico" en niños
 - Efecto negativo a nivel de concentración, sedantes, producen tolerancia y hay riesgo de habituación/adicción

Las Benzodiacepinas son los tranquilizantes clásicos, cuyo primer derivado fue el Valium (Diazepam). A pesar de que son eficaces en el tratamiento de la ansiedad a corto plazo, tienen dos inconvenientes importantes: producen sedación y pueden crear hábito.

Los Antidepresivos, por otro lado, no son adictivos pero tardan varias semanas en desarrollar su efecto. Los inhibidores de la recaptación de Serotonina (ISRS) son los de uso mayoritario hoy día. Se incluyen también los antiguos Tricíclicos porque históricamente eran una alternativa de tratamiento para el TDAH; son de manejo más delicado, pero funcionan bien en los pacientes de TDAH... al fin y al cabo, su mecanismo de acción es similar al de la Atomoxetina.

TDAH MEDICACION

- Tratamiento de TDAH y Ansiedad
 - Antidepresivos ISRS (serotonérgicos)
 - Mejor tolerancia y seguridad (sobredosis)
 - Posibilidad de aumento de la impulsividad (desinhibición) y "pasotismo"
 - "Aumento de conductas autolíticas"(?!)

TDAH MEDICACION

- Tratamiento de TDAH y Ansiedad
 - Antidepresivos Tricíclicos
 - "Pasados de moda", más efectos secundarios
 - Necesidad de monitorización cardíaca
 - Eficaces per se sobre TDAH
 - Dan menos problemas de conducta desinhibida y/o pasotismo

TDAH MEDICACION

- Tratamiento de TDAH y Depresión
 - Benzodiacepinas no están indicadas
 - **Antidepresivos**: sirven las mismas reglas que para TDAH y Ansiedad
 - Evaluar riesgo de suicidio
 - Los síntomas de depresión son DIFERENTES en adolescentes y niños: **EXTERNALIZANTES** frente a **INTERNALIZANTES**

Durante tiempo se pensó que no existía depresión en la población infanto-juvenil, porque se buscaban síntomas típicos de adulto “internalizantes” -hacia dentro-: baja energía, desinterés, tristeza...-. En los años 70 se comenzó a hablar de síntomas “externalizantes” en depresiones de gente joven: rabia, negativismo, mal humor...

TDAH MEDICACION

- Tratamiento de TDAH y Tics/Tourette
 - Psicoestimulantes: riesgo de empeoramiento
 - Atomoxetina o Guanfacina: no empeoran tics, pero se sacrifica concentración
 - Valorar combinación de psicoestimulante con medicación para controlar Tics frente a cambio a Atomoxetina o Intuniv

TDAH MEDICACION

- Tratamiento de TDAH y Tics/Tourette
 - Muchas medicaciones pueden ayudar, ninguna tiene indicación primaria:
 - Alfa-agonistas (Clonidina, Guanfacina)
 - Antipsicóticos (antiguos o modernos)
 - Antiepilépticos
 - Benzodiacepinas (ej. Diazepam)
 - Evaluar potencial de efectos secundarios (sedación, disminución de la concentración)

Dr. M. Trillo Garrigues

TDAH MEDICACION

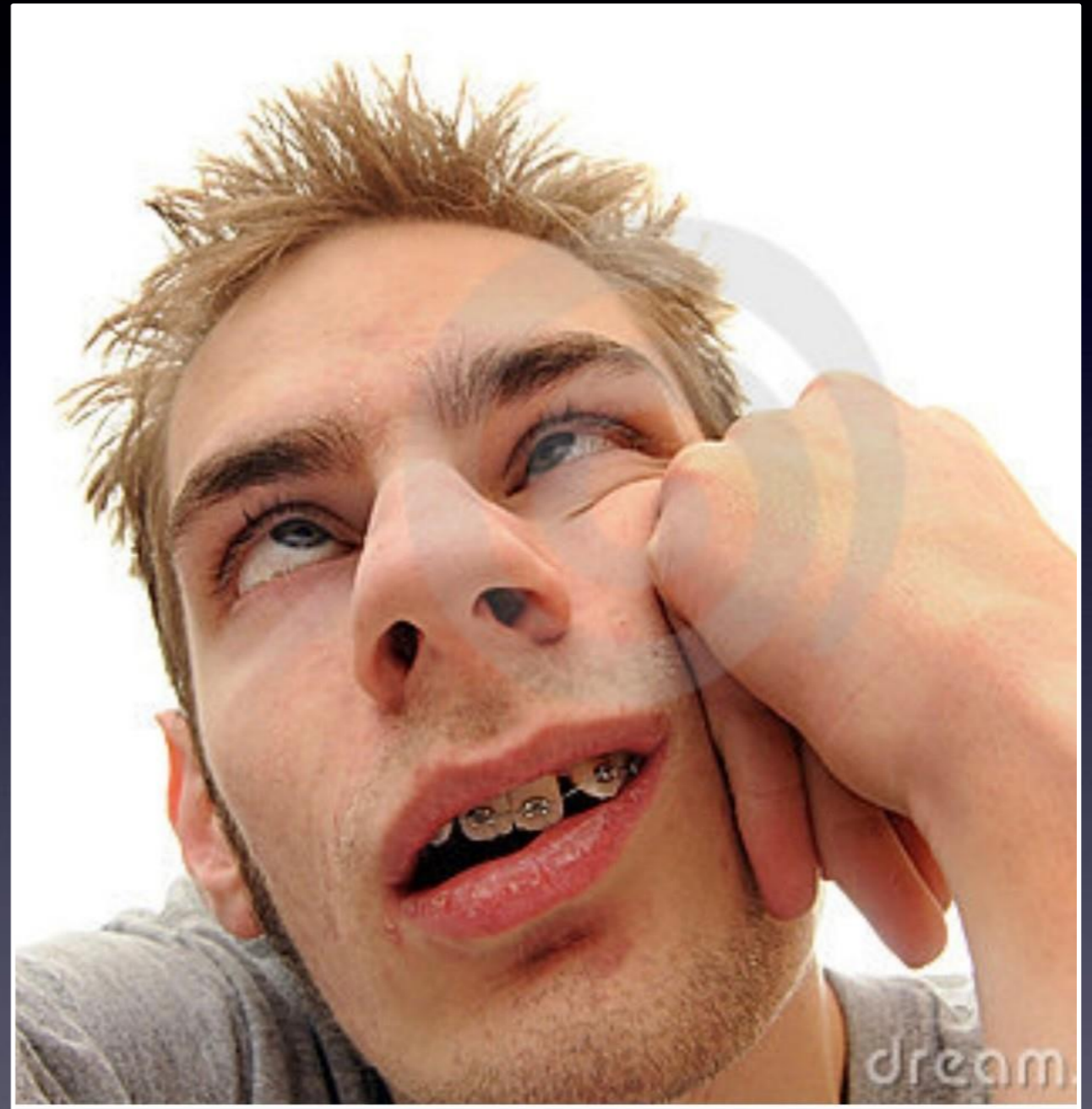
- Tratamiento de TDAH y Problemas de Conducta
 - Los Psicoestimulantes han demostrado utilidad
 - Hay muchas otras medicaciones que pueden ayudar
 - Guanfacina
 - Antipsicóticos (antiguos o modernos)
 - Antiepilépticos
 - Estabilizadores del ánimo
 - Evaluar potencial de efectos secundarios (sedación, disminución de la concentración) a corto y largo plazo

Dr. M. Trillo Garrigues

TDAH MEDICACION

- Tratamiento de TDAH y Trastornos del Espectro Autista
 - Considerar qué diagnóstico es más sintomático
 - Los Psicoestimulantes pueden MEJORAR o EMPEORAR
 - Para algunos pacientes la Guanfacina resulta muy eficaz
 - También es importante coordinar mejora sintomática entre terapia y medicación

Gracias por su atención!!!



Dr. M. Trillo Garrigues

