



I CONGRESO NACIONAL
DE SALUD MENTAL INFANTO JUVENIL



Clínica
Universidad
de Navarra

Farmacología del TDAH

Pilar de Castro-Manglano. MD. PhD.

Médico Psiquiatra de Adulto, de la infancia y de la adolescencia

Clínica Universidad de Navarra en Madrid

Conflictos de interés

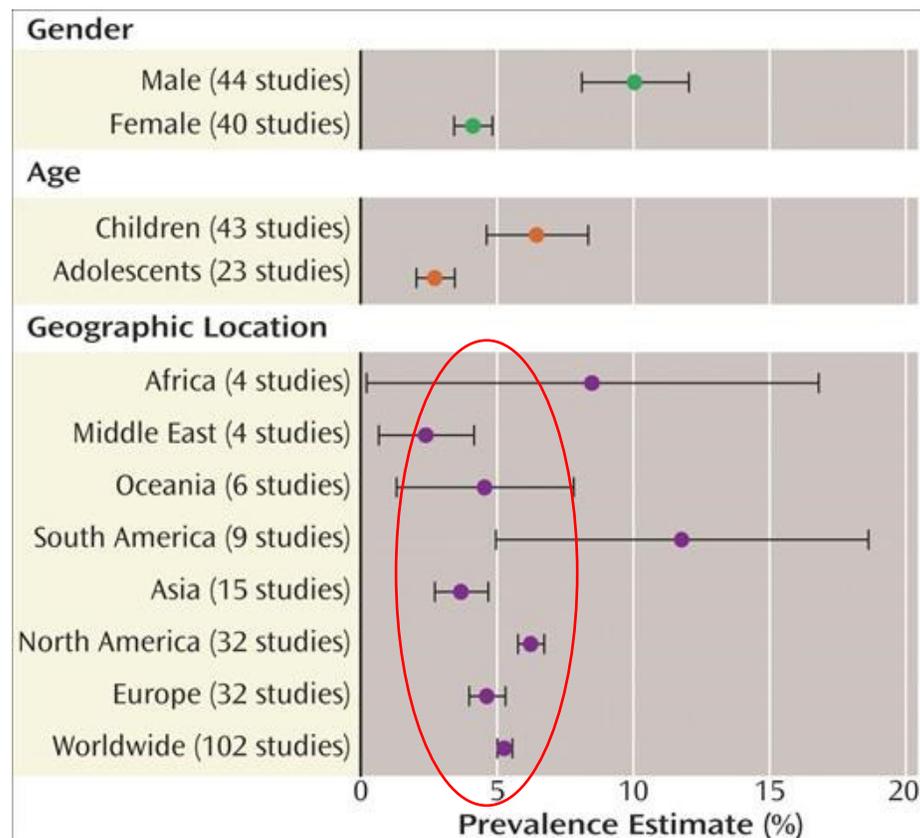
- Sin conflictos de interés
- Autorizo la grabación y divulgación del contenido en la web del congreso

Objetivos de aprendizaje

- Conocer los fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento del TDAH, sus efectos secundarios y manejo
- Describir estrategias para el tratamiento del TDAH complejo o con comorbilidades
- Nuevas líneas terapéuticas en el tratamiento del TDAH

Introducción

El TDAH es el trastorno psiquiátrico más frecuente en la infancia y adolescencia



- La prevalencia del TDAH desde los 8 a los 15 años es del 6-9 %
- La prevalencia del TDAH desde los 18 a 44 años es de un 4-5%
- Alrededor de un 75% persisten desde la infancia a la adolescencia y un 50% a la vida adulta.
- Se asocia a un alto porcentaje de comorbilidades psiquiátrica.
- Se asocia con importante afectación en múltiples áreas: autocontrol y autoestima, relaciones interpersonales y en el ámbito laboral y judicial.

Froehlich TE, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(9):857-864.

Kessler RC, et al. *Am J Psychiatry.* 2006;163(4):716-723.

Wilens TE, et al. *Postgrad Med.* 2010;122(5):97-109;

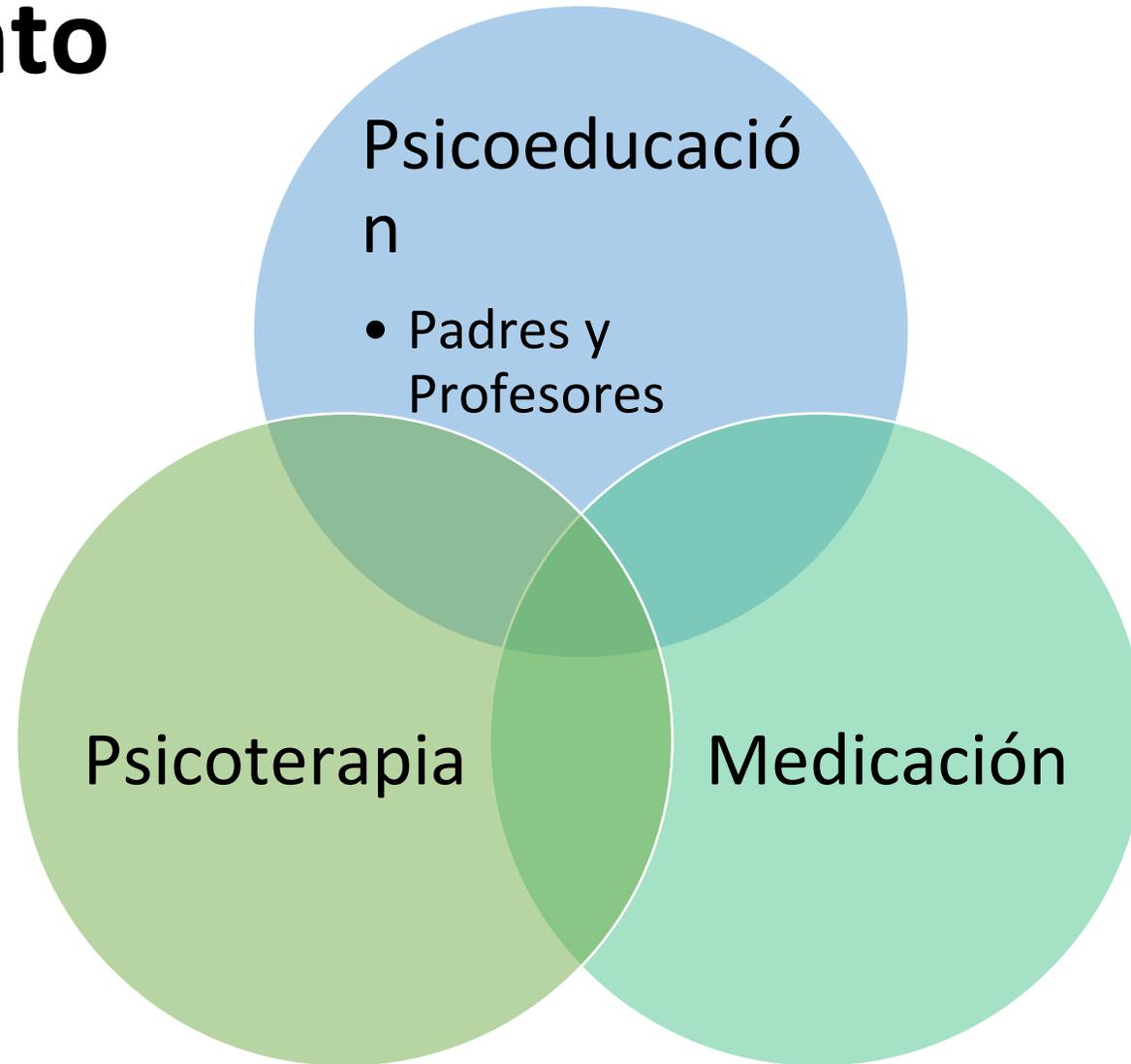
Faraone et al. *Nature Neuroscience,* 2015

Polanczyk et al., 2014. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis

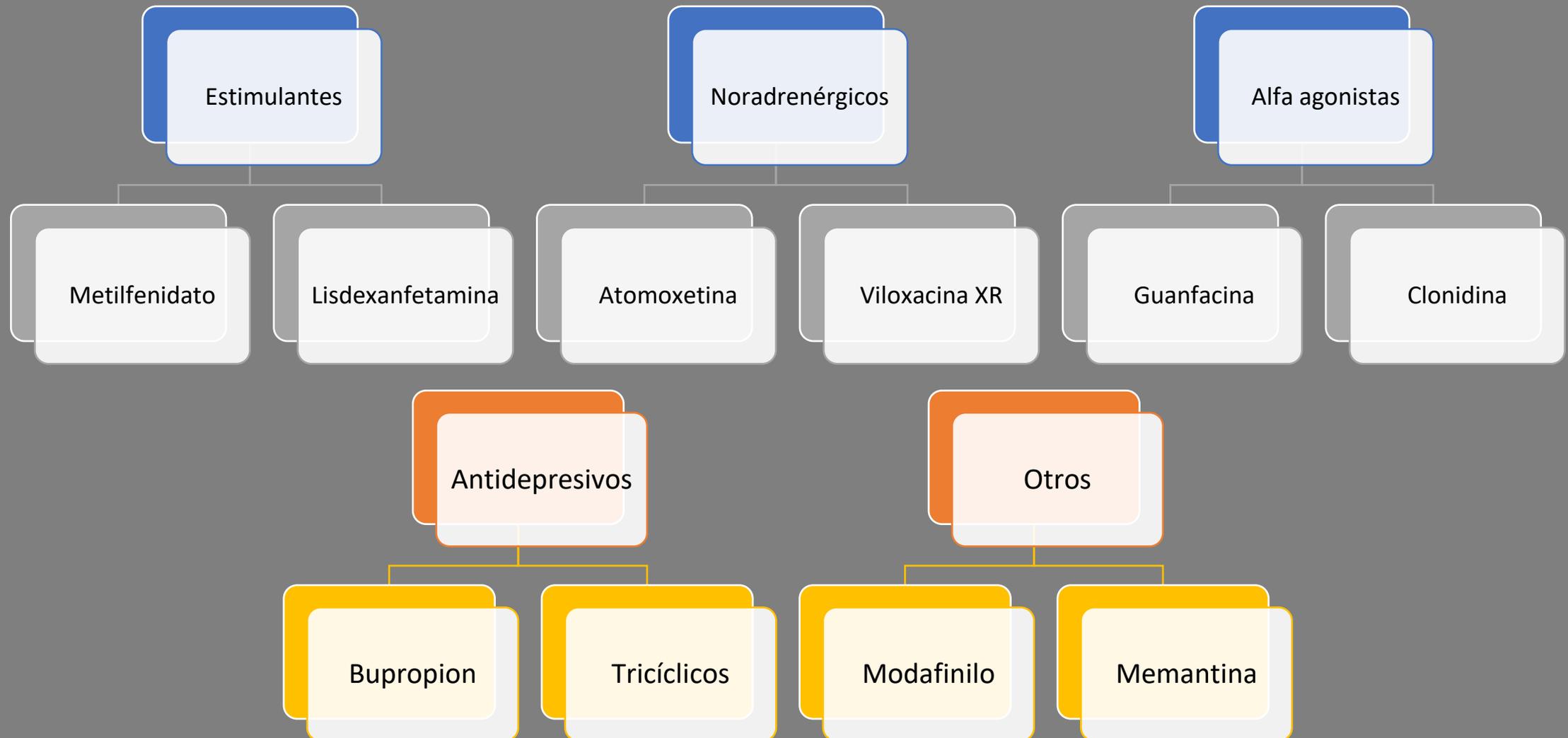
Faraone et al., 2021. "The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based Conclusions about the Disorder"

Fernández et al, 2014. Prevalencia TDAH España

Tratamiento



Medicaciones



PBO	<u>0.59</u> (0.46-0.75)	0.78 (0.52-1.18)	0.85 (0.68-1.07)	<u>0.40</u> (0.20-0.78)	0.79 (0.54-1.14)	0.67 (0.37-1.24)	1.54 (0.39-6.76)
<u>5.26</u> (4.09-6.82)	MPH	1.33 (0.85-2.08)	<u>1.45</u> (1.09-1.91)	0.68 (0.33-1.35)	1.34 (0.86-2.07)	1.14 (0.61-2.19)	2.60 (0.66-11.64)
<u>7.45</u> (5.10-11.09)	1.42 (0.92-2.20)	AMPH	1.09 (0.71-1.66)	0.51 (0.23-1.11)	1.01 (0.58-1.72)	0.86 (0.42-1.79)	1.96 (0.47-9.21)
<u>3.63</u> (2.81-4.73)	<u>0.69</u> (0.52-0.92)	<u>0.49</u> (0.32-0.74)	ATX	<u>0.47</u> (0.22-0.94)	0.92 (0.61-1.41)	0.79 (0.42-1.52)	1.80 (0.45-8.03)
<u>3.96</u> (1.89-8.41)	0.75 (0.36-1.58)	0.53 (0.23-1.22)	1.09 (0.50-2.39)	CLON	1.99 (0.91-4.33)	1.69 (0.70-4.33)	3.88 (0.82-20.04)
<u>3.29</u> (2.27-4.82)	<u>0.62</u> (0.40-0.98)	<u>0.44</u> (0.26-0.75)	0.91 (0.58-1.41)	0.83 (0.36-1.92)	GUAN	0.86 (0.42-1.76)	1.95 (0.47-8.84)
<u>5.51</u> (3.04-10.32)	1.05 (0.56-2.00)	0.74 (0.36-1.54)	1.52 (0.79-2.94)	1.41 (0.53-3.66)	1.68 (0.82-3.45)	MODAF	2.28 (0.52-11.33)
2.41 (0.48-11.63)	0.46 (0.09-2.21)	0.32 (0.06-1.65)	0.67 (0.13-3.29)	0.61 (0.10-3.36)	0.74 (0.14-3.72)	0.44 (0.08-2.36)	BUP

Fig 6. Network meta-analyses for efficacy and acceptability of commonly prescribed medications for ADHD. Data in blue represents efficacy (treatment response). Data in red represents acceptability (all-cause discontinuation). Results are the ORs in the column-defining treatment compared with the ORs in the row-defining treatment. For efficacy (acceptability), ORs higher than 1 favour the row-defining treatment. For acceptability, ORs lower than 1 favour the row-defining treatment. Significant results are in bold and underscored. PBO = placebo. MPH = methylphenidate. AMPH = amphetamine. ATX = atomoxetine. CLON = clonidine. GUAN = guanfacine. MODAF = modafinil. BUP = bupropion. OR = Odds ratio. CI = credibility interval.

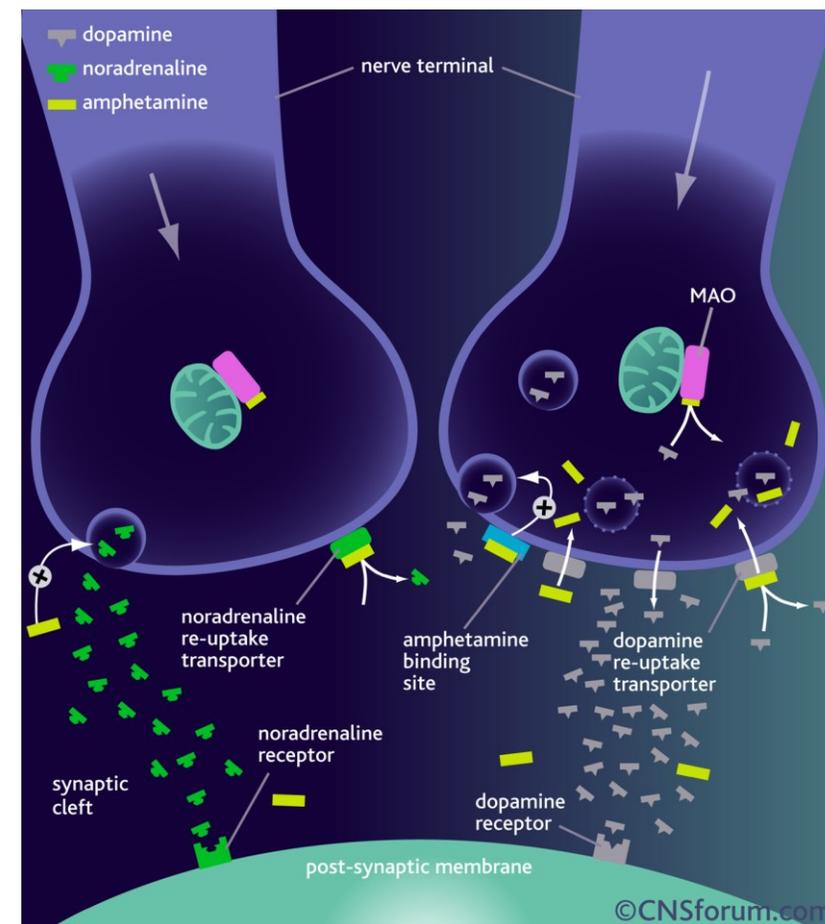
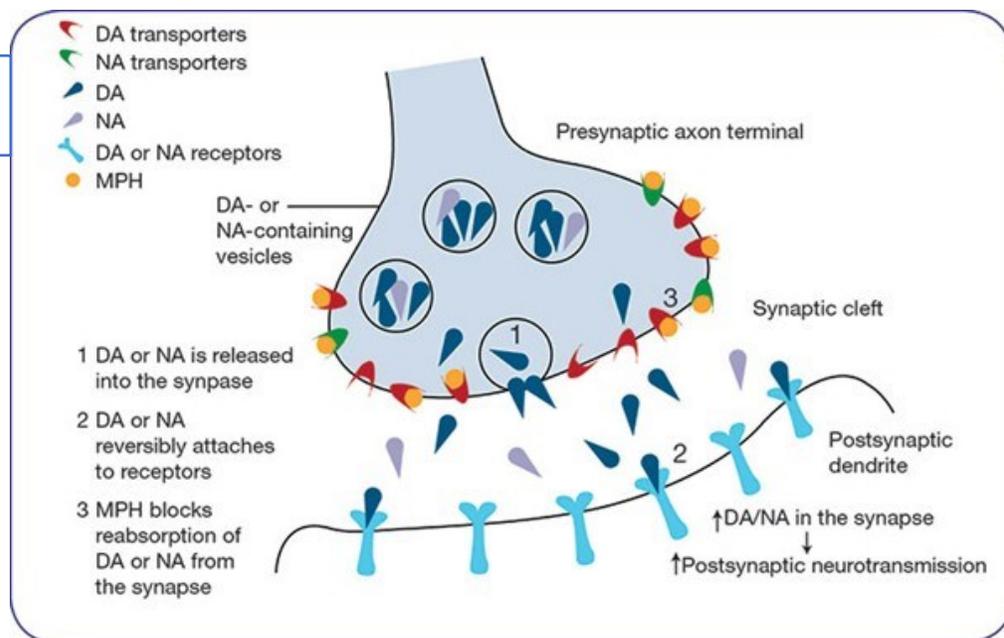
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180355.g006>

Fármacos estimulantes

ESTIMULANTES

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

Metilfenidato



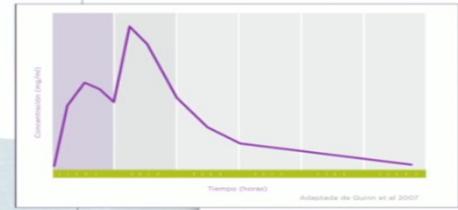
Lisdexanfetamina

Fármacos estimulantes

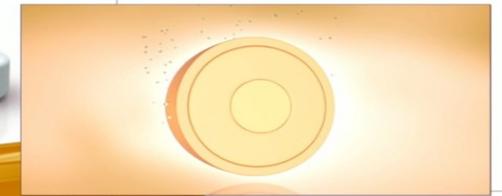
Metilfenidato

		Sistema liberación
Rubifen®	4h	Acción corta
Medikinet®	8h	Acción intermedia bifásica (50%-50%)
Medicebrain®	8h	Acción intermedia bifásica (50%-50%)
Equasym®	8h	Acción intermedia bifásica (30%-70%)
Rubicrono®	12h	Acción prolongada (28%-72%)
Concerta®	12h	Acción prolongada (28%-72%)
Lisdexafetamina dimesilato (LDX)		prolongada (28%-72%)
Elvanse®	13h	Acción prolongada

Metilfenidato de liberación inmediata (MPH-LI)



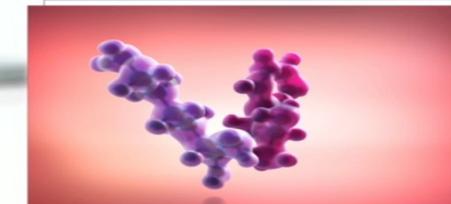
Microesferas



OROS



Lisdexafetamina dimesilato (LDX) prolongada (28%-72%)

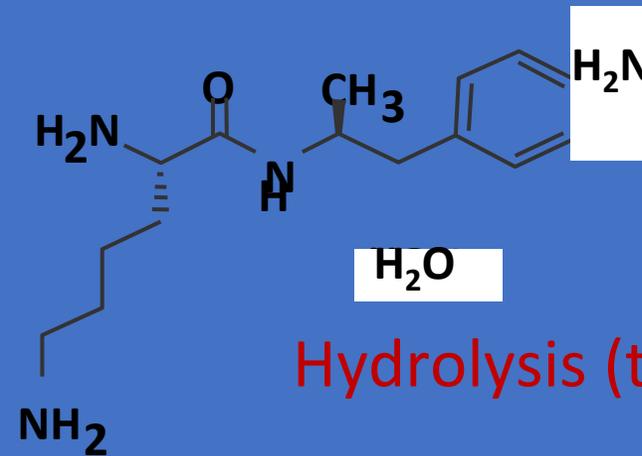
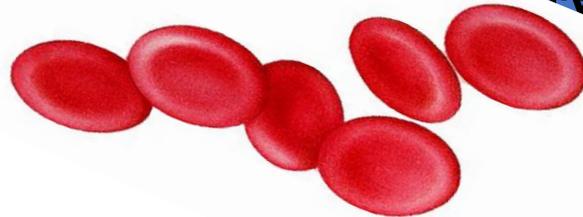
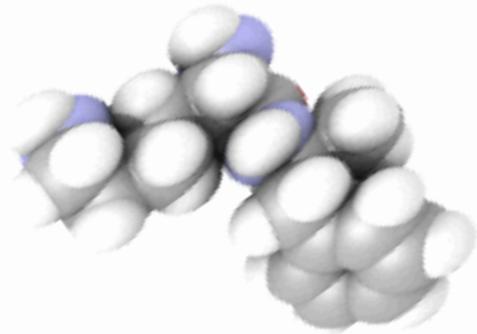


Lisdexanfetamina dimesilato



Lisdexafetamina dimesilato (LDX)

- Profármaco: molécula farmacológicamente **inactiva**
- Se **activa dexamfetamina** en la sangre a través de los **eritrocitos**, y una pequeña parte de la luz intestinal
- LDX facilita la biodisponibilidad, absorción, distribución y estabilidad sistémica de la dexamfetamina



Hydrolysis (tripsina)

dexanfetamina
dimesilato (LDX)

Dexanfetamina
Farmaco Activo

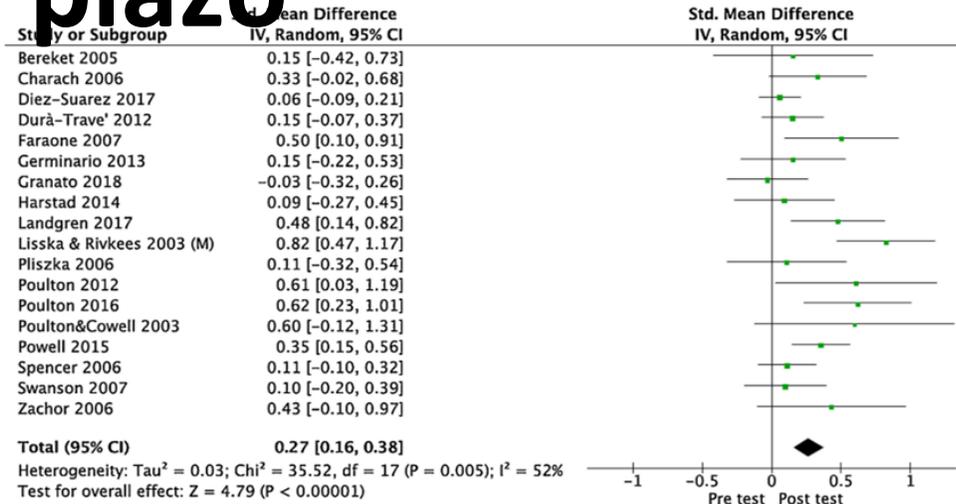
Farmaco inactivo

Efectos secundarios estimulantes a corto plazo

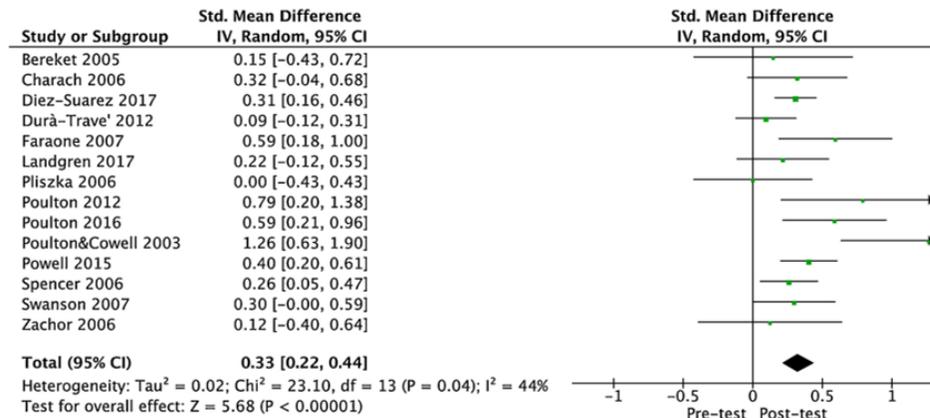
- **Hiporexia:** durante el efecto de la medicación. Reforzar desayuno, merienda y cena
- **Cardiovasculares:** dolor precordial, respiración entrecortada, palpitaciones, síncope, cambios de visión.
- **Insomnio:** higiene de sueño, melatonina, clonidina, tricíclicos y mirtazapina.
- **Bruxismo:** férulas descarga, considerar betabloqueantes
- **Boca seca:** mayor frecuencia de lavado, agua, solución pilocarpina
- **Cambios de humor, irritabilidad:**
 - Evaluar cuándo se dan los cambios de humor, si son producidos por la medicación o por comorbilidad de alteración del humor.
 - Considerar cambios de preparación o cambio de medicación o abordaje del humor.

Efectos secundarios estimulantes a largo plazo

Talla



Peso



Review article

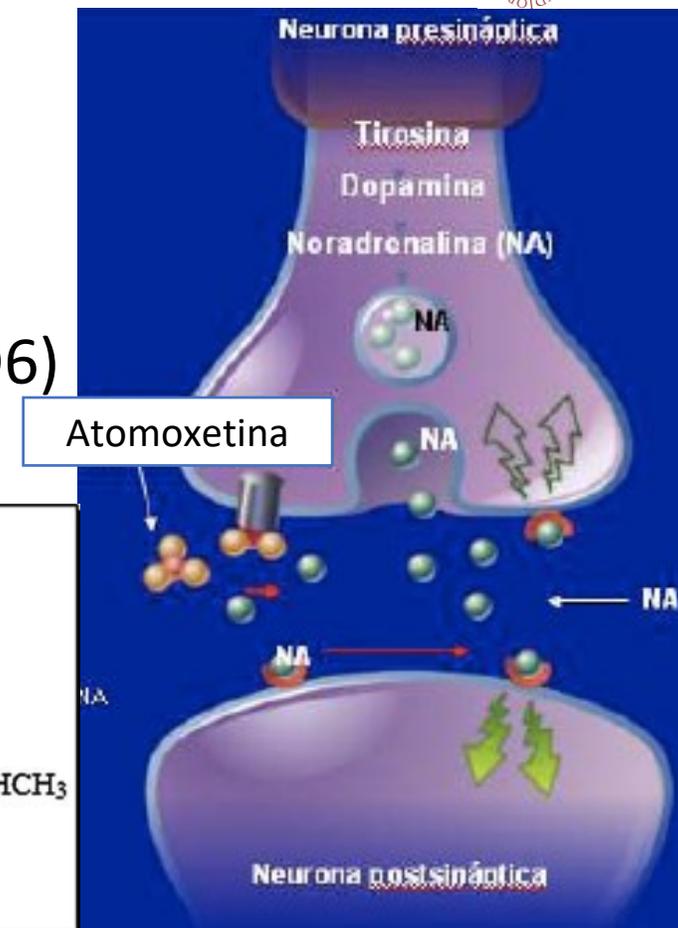
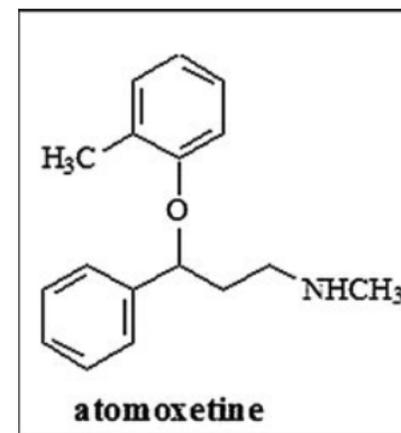
Long term methylphenidate exposure and growth in children and adolescents with ADHD. A systematic review and meta-analysis

Sara Carucci ^{a,b,*}, Carla Balia ^{a,b}, Antonella Gagliano ^{a,b}, Angelico Lampis ^c, Jan K. Buitelaar ^d, Marina Danckaerts ^{e,f}, Ralf W. Dittmann ^g, Peter Garas ^h, Chris Hollis ^{i,y,z}, Sarah Inglis ^j, Kerstin Konrad ^{k,l}, Hanna Kovshoff ^m, Elizabeth B. Liddle ⁱ, Suzanne McCarthy ⁿ, Peter Nagy ^o, Pietro Panei ^p, Roberta Romaniello ^a, Tatiana Usala ^q, Ian C.K. Wong ^{r,s}, Tobias Banaschewski ^g, Edmund Sonuga-Barke ^{t,u}, David Coghill ^{v,w,x}, Alessandro Zuddas ^{a,b}, the ADDUCE Consortium

En niños de 10 años afectaría al peso y talla: (-1,43kg)(-1,25cm)
En niños de 14 años afectaría al peso y talla (-2,6kg) (-1,65cm)

No estimulantes: Atomoxetina

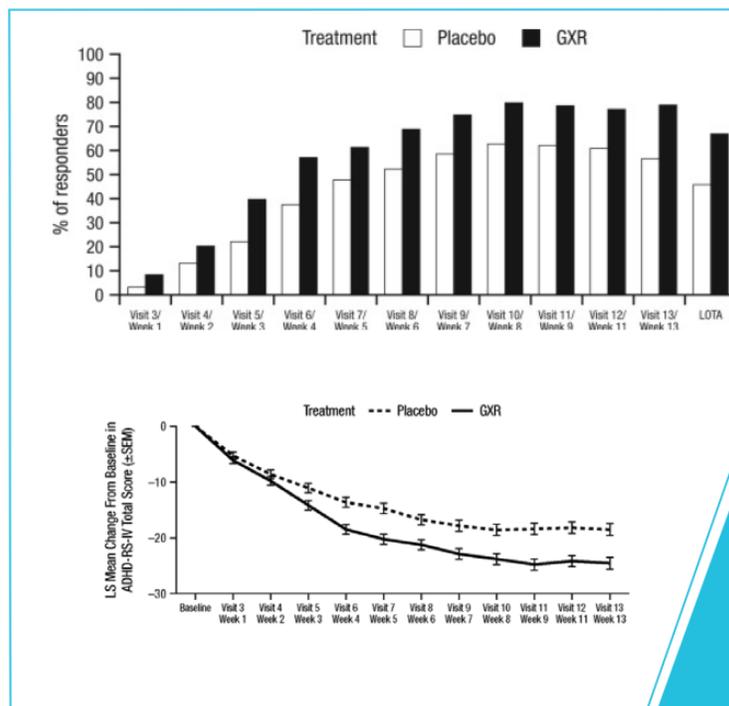
- Inhibidor selectivo recaptación de NA
- Metabolizado por Cytochromo P450 (CYP) 2D6 (CYP2D6)
- Indicado en niños y adultos con:
 - TDAH
 - TDAH refractario
 - TDAH con comorbilidades:
 - Ansiedad o trastornos depresivos
 - Tics
 - Trastorno disruptivo
 - Trastorno por uso de sustancias
- Seguridad
 - Alteración función hepática: muy raro.
 - Puede aumentar la irritabilidad o ideación suicida en un 0,037%.



No estimulantes: Guanfacina

- Agonista selectivo del receptor Alfa 2A adrenérgico
- Metabolizada por la CYP3A4
- Ef2: somnolencia, sedación, cefalea, dolor abdominal, astenia.

Guanfacine XR in Adolescent ADHD



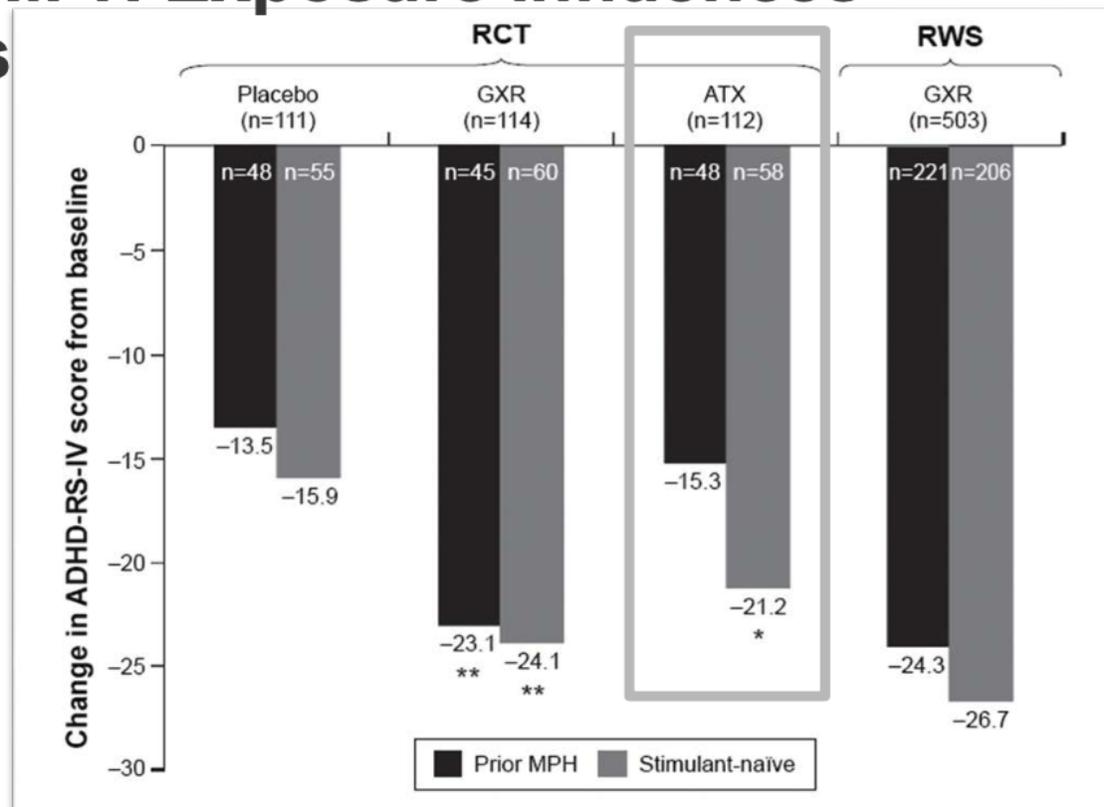
**GXR, n=157;
Placebo, n=157;
Dosing to 7 mg/day.**
Percentage of responders
(full analysis set).

Response was defined as a percentage reduction from the baseline visit in the ADHD-RS-IV total score of $\geq 30\%$ and a CGI-I of 1 or 2.

CGI-I = Clinical Global Impressions–Improvement

Wilens TE, et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(11):916-925.e2.

Previous MPH Exposure Influences Outcomes



Mean change from baseline in ADHD-RS-IV total score by treatment for prior MPH or stimulant-naïve subgroups at endpoint (full-analysis set).

Notes: * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$ versus placebo. Nominal statistical differences based on ANCOVA of placebo-adjusted LS means in the RCT only. Statistics not performed for RWS. Not all patients had ADHD-RS-IV total score data available at end point.

Abbreviations: ADHD-RS-IV, ADHD Rating Scale version IV; ANCOVA, analysis of covariance; ATX, atomoxetine; GXR, guanfacine extended release; LOCF, last observation carried forward; LS, least squares; MPH methylphenidate; RCT, randomized controlled trial; RWS, randomized-withdrawal study.

Huss *et al.*, *Neuropsychiatric Disease Tx*, 2016; 12; 1085-1101

Viloxacina

- Indicación en niños, adolescentes y adultos con TDAH
- Inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina
- **SPN 812 (Viloxazina)**
 - 4 ECA en fase III (N=1,397 niños) resultados positivos
- Dosis de 200 mg en niños, 400 mg en adolescentes y 600 mg/d en adultos.
- Estudios de 6 semanas de ensayos clínicos fase 3

Hallazgos

- Mejoría de los síntomas de TDAH (escala ADHD)
- Mejoría de la severidad de la enfermedad en la semana 6 de tratamiento (CGI-S)

Estimulación del nervio trigémino

- La estimulación del nervio trigémino ha mostrado mejoría de los síntomas de TDAH con un tamaño de efecto medio en un ensayo clínico.
- El atractivo de esta terapia se debe a su relativa seguridad y potencial neuroplasticidad.
- Es necesario que se confirme su eficacia clínica y cognitiva como potencial tratamiento individualizado.

No estimulantes (sin aprobación de la FDA)

Bupropion

- Resultados positivos en ensayos clínicos en niños y adultos
- Mejor tamaño de efecto que Modafinilo

Modafinilo

- Ensayo controlado aleatorizado en niños con resultados positivos (Sd. Stevens-Johnson)
- Negativo en ECA en adultos

Tricíclicos (Imipramina, nortriptilina, desipramina)

- Muchos estudios en ECA positivos en niños y adultos
- Efecto positivo a largo plazo
- Monitorizar niveles en suero y ECG.

Memantina

- 1 ECA positivo en adultos
- Menos efectivo que el MTF
- Mejora la función ejecutiva y los síntomas de TDAH.

Manejo de comorbilidades

- Déficit en funciones ejecutivas
- Trastornos del espectro Autista
- Trastornos de ansiedad
- Trastornos del humor
- Trastorno por uso de sustancias

Déficit en funciones ejecutivas

- Coach en entrenamiento organizacional
 - Uso de agentes noradrenérgicos:
 - Atomoxetina, alfa agonistas, viloxacina, antidepresivos tricíclicos, bupropion solos o combinados con modafinilo o estimulantes.
 - Memantina (sola o en combinación con estimulante)
 - En investigación
 - Agentes colinérgicos y nicotínicos*
 - Donepecilo, galantamina: respuestas positivas en case reports
 - Inhibidores recaptación de dopamina, noradrenalina y serotonina
- * No aprobados por la FDA para el TDAH

TDAH y TEA

- **Guanfacina:**

Mejoría significativa 50% en

- Movimientos repetitivos o estereotipias
- Problemas de comunicación

- **Clonidina:** mal tolerada

- **Estimulantes:**

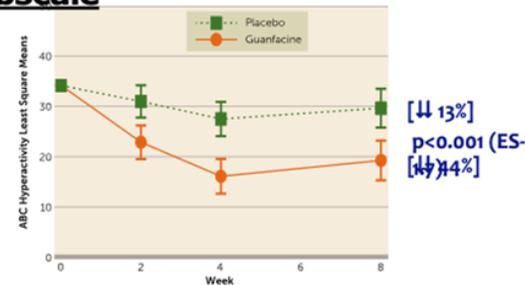
- Responden con dosis bajas.
- Menor respuesta.

- **Atomoxetina:**

- Menor efecto al esperado en TDAH sin TEA

Guanfacine-ER in ADHD+ASD

Efficacy - ADHD Parent-Rated ABC-Hyperactivity Subscale



Efficacy – Other Features

Significant improvement in:

- Repetitive behaviors^(ABC-Stereotypy)
- Communication^(ABC-Inappropriate speech)

Clinician-Rated Scales

ADHD-RS: GXR > PBO

- Inattention+Hyperactivity [<0.0001 ; ES=2]
- Inattention [0.0001 ; ES=1.2]
- Hyperactivity [<0.0001 ; ES=1.7]

CGI-Improvement ≤ 2 :

GXR [50%] > PBO [9.4%]

Response similar to Typical

(GXR [50-55%] > PBO [25%])*

TDAH y Ansiedad

Stimulants Improved Anxiety in ADHD Over Time

N= 57
12 week open study
Age: 6 -15 yrs
Mostly MPH

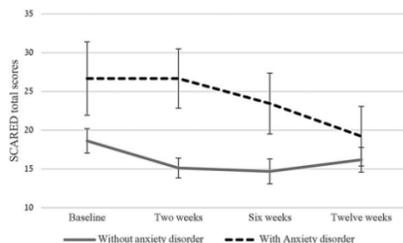
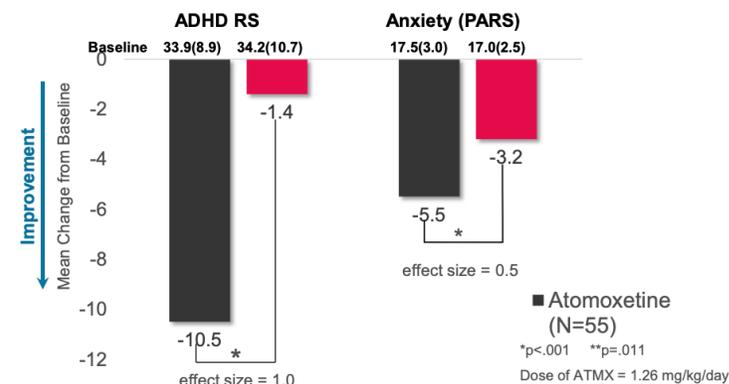


FIG. 2. Change in SCARED scores in children with ADHD with and without comorbid anxiety disorders showing a significant time by group interaction [$F(2, 87)=3.34, p=0.032$]. ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; SCARED, screen for child anxiety related disorders.

SCARED: screen for child anxiety related disorders

Soul et al. J Child Adolesc Psychopharm 2021; 31 (9): 639–644
DOI: 10.1089/cap.2021.0011

Atomoxetine Is Effective in Youth with ADHD & Anxiety

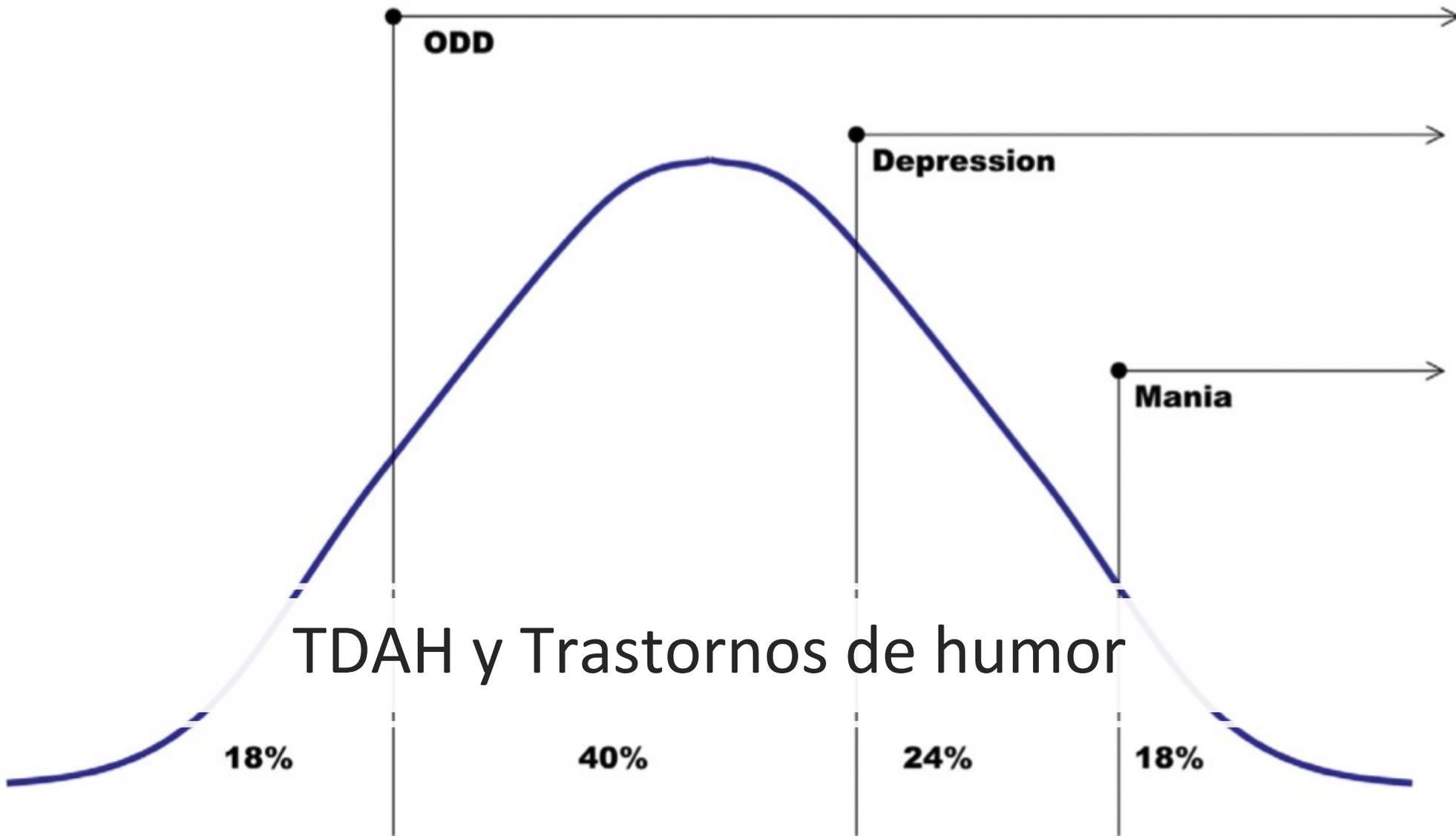


Geller D et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007. 46: 1119-27

TDAH y ansiedad social

- La atomoxetina ha mostrado eficacia en adultos con TDAH y ansiedad social
- Diseño
- Doble ciego, dosis Atomoxetina 100 mg/d.
- 14 semanas
- Resultados (vs placebo):
 - Mejoría en los síntomas de TDAH
 - Mejoría en la ansiedad
 - Mejoría semanal

Distribution of Irritable Mood in Children and ADHD



TDAH y TB

- Tratamiento combinado
 - Estabilizador del humor
 - Estimulantes

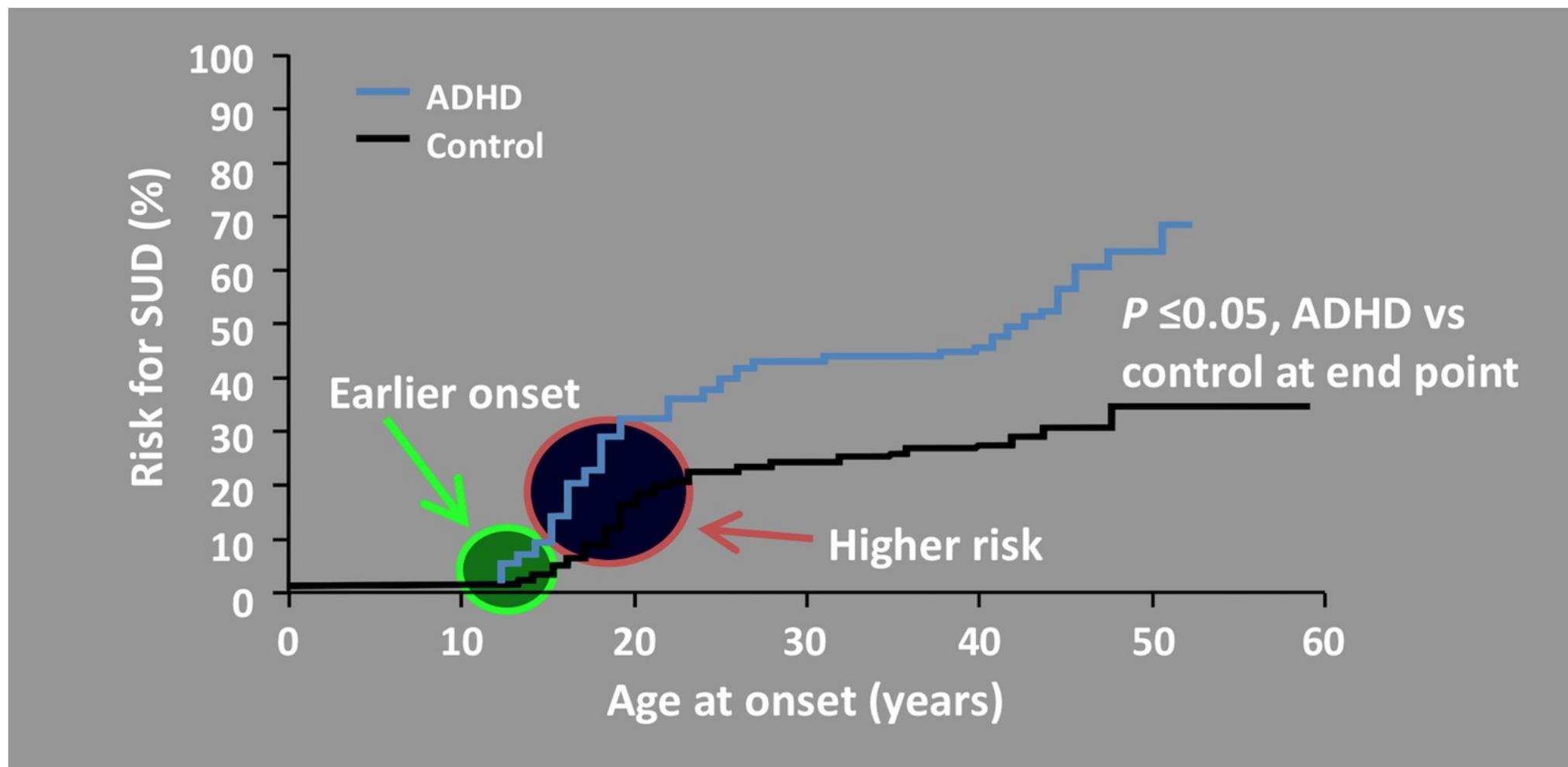
ADHD & Bipolar Disorder

Distinguishing Factors

Symptom	ADHD	Bipolar
Hyperactivity	++	+++
Inattention	++	+++
Irritability	+/-	+++
Depression	+/-	+++
Substance abuse	+	+++
Psychosis	-	++

Wilens et al. ADHD. In: Hendren, ed. Disruptive Behavioral Disorders in Youth. APA Press; 1998; Gagan and Wilens, Comorbidity in Bipolar Disorder 2015

TDAH y TUS



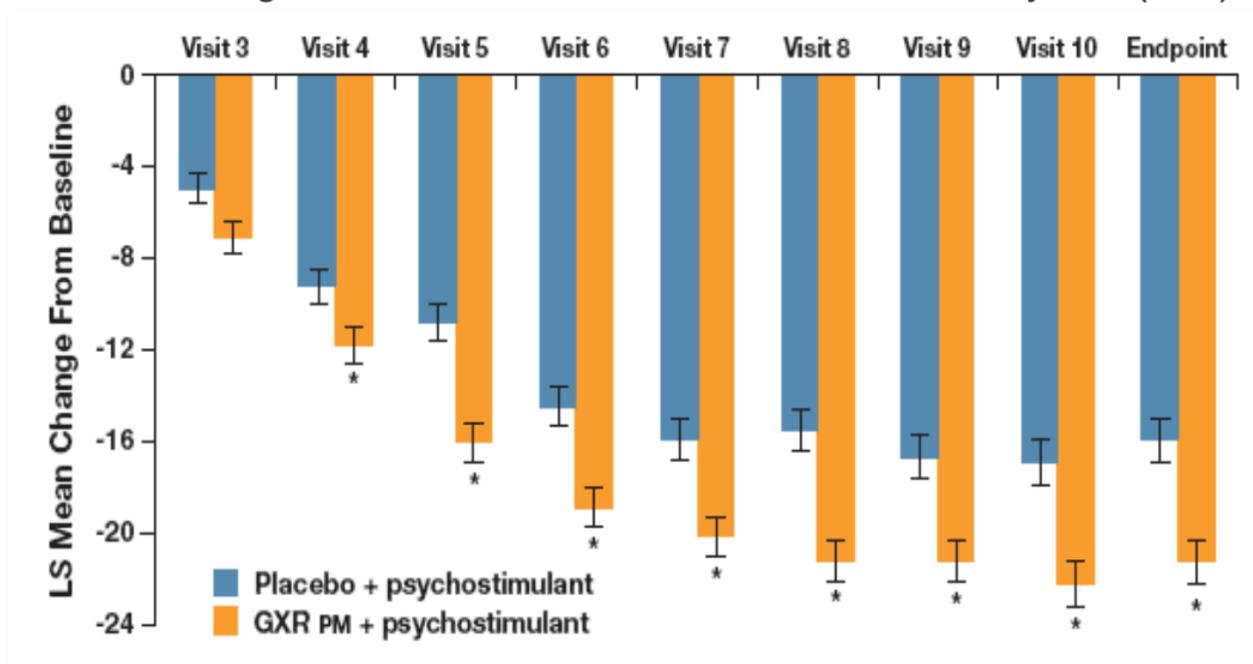
Combinación Atomoxetina + Estimulantes

- No está aprobado por la FDA para el TDAH
- Niños con respuesta parcial a estimulantes o sin éxito.
- Análisis cualitativo de estudios existentes
 - 3 estudios prospectivos (1 ECA)
 - 7 estudios retrospectivos
- Pocos tamaños muestrales
- Existen evidencias que sugieren su beneficio para algunos pacientes que no han respondido a monoterapia.

Combinación Guanfacina + Estimulantes

Combination of Guanfacine XR (GXR) + Stimulants in the Treatment of ADHD

GXR PM Dosing Plus Psychostimulant Group (N=455):
Change in ADHD-RS-IV Total Score from Baseline by Visit (FAS)



* $P < .05$ vs placebo, based on Dunnett's test. Effect size at endpoint was .447. Endpoint is the last valid assessment obtained after baseline and before dose taper. FAS = full analysis set

Suplementos

- Sal de magnesio y ácido L-treónico
- Extracto de raíz de Ashwagandha (**Withania somnifera**)
- Ácidos grasos libres: Omega 3

- No han demostrado su eficacia:
 - Neurofeedback
 - Restricción de colorantes artificiales o alimentos

Tratamientos en experimentación para el TDAH*

Han demostrado efectividad y eficacia.

- **Dasotralina**

- Potente inhibidor presináptico de NA y DA.
- Ef2: insomnio, hiporexia, irritabilidad, disminución de peso
- Dosis 4 a 6 mg/d.
- ECA en adultos y niños con resultados positivos.

- **Centanafadina**

- Inhibidor recaptación de dopamina, serotonina y noradrenalina.
- Otsuka 3 ECA con resultados positivos para TDAH en adultos.

- **Molindona** – antipsicótico típico. Indicado para TDAH de predominio impulsivo.

- **Mazindol** – inhibidor de recaptación de catecolaminas

- **Nuevas preparaciones de estimulantes**

- Sistemas de liberación
- Evitación del abuso

***No aprobados por la FDA para el TDAH**

Nagey and Cortese. Expert Review of Neurotherapeutics 2019

Britain et al. Neurol 2016

Wigal et al., CNS Drugs 2018

Terapia cognitivo conductual

Basada en manuales de tratamiento en adultos adaptados a adolescentes

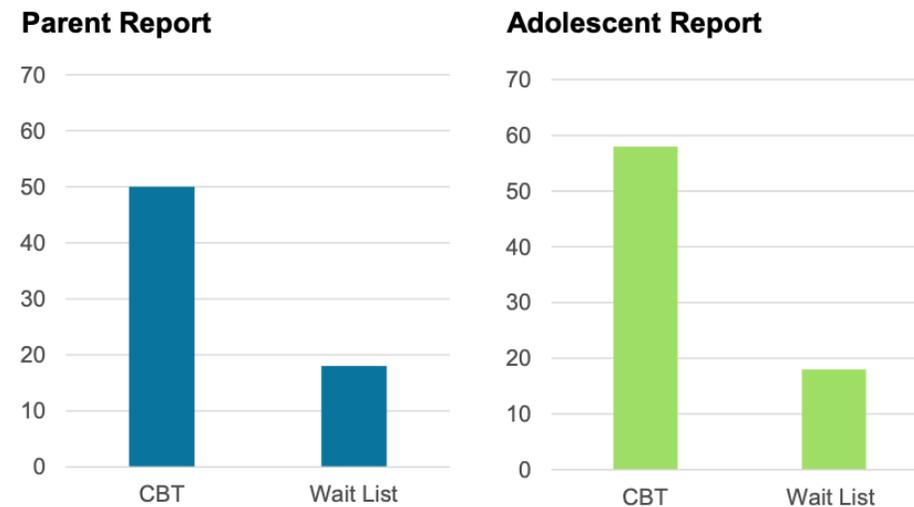
1. Organización y planificación (4 sesiones)
2. Afrontar la distraibilidad (2 sesiones)
3. Reestructuración cognitiva (2 sesiones)
4. Sesiones padres adolescentes (2 sesiones)
5. Prevención de recaídas (1 sesión)
6. 10 min para padres en cada sesión

Opcionales

1. Aplicación a la procrastinación (1 sesión)
 2. Sesiones solo con padres (2 sesiones)
- N=46. CBT = cognitive-behavioral therapy; RCT = randomized controlled trial.

MGH Randomized Controlled Trial of CBT for ADHD in Medication Treated Adolescents

4-Month Responder Status (% responders, n=46)



30% reduction on the ADHD rating scale=categorical responder, (Chi Sq (1) = 8.98, p=.00 for parent; Chi Sq (1) = 5.87, p=.02 for adolescent)

Sprich et al. *J Child Psychology & Psychiatry*. 2016



The image shows the exterior of the Clínica Universidad de Navarra building at dusk. The building is a modern, multi-story structure with a prominent dark grey upper section and a lighter grey lower section. The text "CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA" is illuminated in white on the dark grey section. The building features several windows, some with orange-brown frames. The foreground consists of a paved walkway and a grassy area, with several tall, thin light poles. The sky is a clear, deep blue.

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Gracias

pcastro@unav.e

S