

Bases para la elección del tratamiento farmacológico en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad

César Soutullo, María José Álvarez-Gómez

Objetivos. Recoger algunos factores que pueden ayudar al clínico a diseñar un plan de tratamiento farmacológico para el niño y adolescente con trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), y realizar una revisión de la bibliografía sobre factores para la selección del tratamiento farmacológico en el TDAH.

Desarrollo. El tratamiento del TDAH requiere el diseño de un plan completo e individualizado para cada paciente, familia y entorno, que incluye tres partes principales: psicoeducación y entrenamiento en manejo conductual, apoyo académico y medicación. Los estimulantes (metilfenidato) y los no estimulantes (atomoxetina) son los dos fármacos aprobados en España para niños y adolescentes y para continuación del tratamiento en adultos con TDAH. El tamaño del efecto de los estimulantes (1,0) es mayor que el de la atomoxetina (0,7-0,8). La metodología del estudio, especialmente la duración, puede afectar el tamaño del efecto. El rango del número de pacientes necesario para tratar es de 1,9 a 5,3, superior al de otros fármacos para otros trastornos (antidepresivos o antipsicóticos). Entre los factores que condicionan la elección del tratamiento farmacológico del TDAH están: comorbilidad, efectos adversos potenciales (especialmente bajo apetito, insomnio, tics y potencial de abuso de la medicación), preferencia de los padres y del paciente, necesidad de acción a lo largo del día o en momentos concretos del día, necesidad de inicio rápido de acción, precio y necesidad de visado de la medicación.

Conclusiones. Existen unos factores asociados al propio paciente y a las características del TDAH, al fármaco y al entorno o situación del paciente que deben considerarse al seleccionar una medicación para el TDAH.

Palabras clave. Anfetamina. Atomoxetina. Estimulante. Metilfenidato. Optimización. TDAH. Tratamiento farmacológico.

Tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH)

Fármacos estimulantes

Los 'estimulantes,' simpaticomiméticos o analépticos elevan el nivel de alerta y actividad del sistema nervioso central, al tener una estructura y acción similar a las catecolaminas –dopamina (DA) o noradrenalina (NA)–. Aunque en España sólo tenemos un tipo disponible, hay dos tipos de estimulantes aprobados para el TDAH: metilfenidato y anfetaminas (dextroanfetamina, lisdexanfetamina y mezcla de sales de anfetamina) [1].

Los estimulantes tienen una eficacia demostrada tras más de 60 años de experiencia clínica y ensayos de investigación, un comienzo de acción rápido y, si producen efectos secundarios, suelen ser reversibles y leves. Están entre los psicofármacos más seguros y eficaces disponibles y con una larga historia de uso en niños, y muchos estudios demuestran su seguridad y eficacia en niños y adolescentes con TDAH [2].

Farmacocinética: absorción, vida media y eliminación

Los estimulantes se administran por vía oral y, al ser lipofílicos, en poco tiempo se absorben por vía gastrointestinal y cruzan rápidamente la barrera hematoencefálica. El metilfenidato de liberación inmediata tiene una vida media más corta que la dextroanfetamina y alcanza su pico plasmático una o dos horas después de su administración, con una vida media de eliminación de tres a seis horas. Su efecto terapéutico se empieza a notar a los 30 a 60 minutos, con un pico de efecto terapéutico que se alcanza en una a dos horas. El efecto se disipa entre dos y seis horas después, por lo que produce un efecto de mejoría que dura entre cuatro y seis horas en la mayoría de los pacientes [1].

El metilfenidato se metaboliza por desesterificación en el hígado al metabolito inactivo ácido ritalínico, y se elimina totalmente en 12-24 horas. El 90% se excreta en la orina. El metabolismo no parece afectarse significativamente por fármacos inhibidores del citocromo P450, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [1].

Unidad de Psiquiatría Infantil y Adolescente; Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica; Clínica Universidad de Navarra (C. Soutullo). Centro de Salud de Mendillorri; Servicio Navarro de Salud/Osasunbidea (M.J. Álvarez-Gómez). Pamplona, Navarra, España.

Correspondencia:

Dr. César Soutullo Esperón.
Clínica Universidad de Navarra.
Avda. Pío XII, 36. E-31008
Pamplona (Navarra).

E-mail:

csoutullo@unav.es

Declaración de intereses:

C.S. ha recibido fondos de Investigación de Abbott, Fundación Alicia Koplowitz, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Gobierno de Navarra, Instituto de Salud Carlos III (Redes Temáticas de Investigación Cooperativa), Pfizer, PIUNA, Stanley Medical Research Institute-NAMI y Solvay. Ha sido consultor de la Fundación Alicia Koplowitz, Bristol-Myers Squibb, Editorial Médica Panamericana, Eli Lilly, Medice/Juste, EINAQ (European Interdisciplinary Network ADHD Quality Assurance), Janssen-Cilag, Pfizer, Rubió, Shire y Otsuka. Ha participado en paneles de conferencias patrocinadas por AstraZeneca, Eli Lilly, GSK, Janssen-Cilag, Novartis, Shire y Solvay. M.J.A.G. declara la inexistencia de conflictos de interés en relación con este artículo.

Acceptado tras revisión externa: 07.01.13.

Cómo citar este artículo:

Soutullo C, Álvarez-Gómez MJ. Bases para la elección del tratamiento farmacológico en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. Rev Neurol 2013; 56 (Supl 1): S119-29.

© 2013 Revista de Neurología

Tabla I. Orientación sobre la dosificación ascendente del metilfenidato de liberación inmediata (en mg) para un niño de aproximadamente 25-35 kg.

	Mañana ^a	Hora de comer ^a	Tarde ^a
Semana 1 ^b	5	5	0
Semana 2 ^b	10	5	0
Semana 3 ^b	10	5	5
Semana 4 ^b	10	10	5
Semana 5	10	10	10

^a El metilfenidato de liberación inmediata se ajusta, en general, con incrementos semanales de 5 mg/toma hasta llegar a la dosis eficaz; debe darse al menos dos veces al día, aunque suele funcionar mejor si se administra tres veces al día. También puede administrarse en dosis por la mañana y a la hora de comer, pero puede dejar de hacer efecto al final de la tarde y producir un 'efecto rebote'. En ese caso, sería necesaria una dosis al volver del colegio (a las 16:00 o 17:00 h). ^b Los pasos iniciales de la dosificación a veces se hacen más rápido (se sube la dosis cada cuatro o cinco días en vez de cada siete días) cuando los síntomas son muy intensos y se quiere llegar más rápidamente a una dosis eficaz.

Farmacodinámica: mecanismo, sitio de acción y eficacia de los estimulantes

Los estimulantes bloquean el transportador y la recaptación de DA y NA, y también aumentan la liberación de ambos neurotransmisores en el espacio intersináptico extraneuronal. La anfetamina revierte la dirección de acción del transportador presináptico de catecolaminas, que normalmente retira la DA desde la sinapsis al interior de la neurona, y produce una salida de DA (y NA) a la sinapsis. La anfetamina inhibe la recaptación, estimula la liberación e impide el almacenamiento en las vesículas de DA y NA. El metilfenidato solamente inhibe la recaptación de DA y NA, y tiene un potencial de abuso menor que la metanfetamina u otros estimulantes de uso recreacional, al tener un aclaramiento más lento de la sinapsis (la velocidad de acción es más lenta). Los estimulantes elevan la DA en el estriado, que media los efectos motores de la anfetamina; elevan la DA en el núcleo *accumbens*, que media los posibles efectos de recompensa; y elevan la DA en el córtex prefrontal, que media los efectos terapéuticos beneficiosos sobre atención y memoria en el TDAH [1].

El 60-75% de los casos de TDAH responde favorablemente al tratamiento con metilfenidato. Además de mejorar las características principales (hiperactividad, inatención e impulsividad), los estudios demuestran que los estimulantes también mejoran las funciones social y cognitiva y la agresividad. El tamaño del efecto del metilfenidato de liberación inmediata es 0,91, y el del metilfenidato

de liberación prolongada es 0,95 [3]. A continuación revisamos los estimulantes eficaces en el tratamiento de niños y adolescentes con TDAH.

Metilfenidato

El metilfenidato (en sus tres formas, de liberación inmediata, de liberación prolongada por el sistema osmótico y cápsulas de liberación prolongada) es el único estimulante indicado para el tratamiento del TDAH disponible en España. Se presenta en forma de liberación inmediata (Rubifén[®], comprimidos de 5, 10 y 20 mg), en forma de liberación prolongada (metilfenidato OROS 22:78; Concerta[®] de 18, 27 36 y 54 mg), y en cápsulas de liberación modificada 50:50 (Medikinet[®] de 5, 10, 20, 30 y 40 mg) y 30:70 (Equasym[®]), aprobado en España en 2012 y disponible desde 2013 en farmacias [4,5].

El metilfenidato de liberación inmediata (Rubifén[®]) tiene la ventaja de que la dosis se puede ajustar muy finamente, al poderse partir las pastillas y dosificar varias veces al día. Sin embargo, el efecto de cuatro horas de duración es una limitación, pues requiere múltiples dosis a lo largo de día (al menos dos, y casi siempre tres). A veces se nota la disminución del efecto terapéutico unas cinco horas después de la última dosis (efecto rebote). Otra ventaja es el precio por pastilla, al ser el más bajo de los tres tipos de metilfenidato. Clínicamente, el metilfenidato de liberación inmediata también se puede usar para suplementar el efecto del metilfenidato de liberación prolongada, que deja de hacer efecto 8 o 10 horas después de la última dosis, o para que el inicio del efecto sea más rápido, aunque no se recomienda el uso de metilfenidato 'a demanda' para potenciar la atención en momentos puntuales del día (Tabla I).

Metilfenidato de liberación prolongada: OROS 22:78 (Concerta[®])

Desde 2004 está disponible en España la forma OROS, que se administra una vez al día. Es una cápsula recubierta de metilfenidato (el 22% de liberación inmediata) y rellena del 78% de metilfenidato que se libera lentamente a lo largo del día, por lo que tiene la ventaja de que sólo se toma el tratamiento por la mañana (una vez al día). El metilfenidato OROS sólo debe administrarse por la mañana, por su efecto mantenido durante unas 12 horas. La cápsula debe tragarse entera, nunca debe partirse, ni intentar disolverla en agua, ni machacarla, porque esto inutilizaría el sistema de liberación osmótica y liberaría toda la dosis de golpe. Se presenta en tabletas de liberación prolongada de 18, 27, 36 y 54 mg. Se recomienda iniciar el tratamiento con 18

mg/día e ir subiendo la dosis mediante incrementos semanales de 18 mg hasta ajustar la dosis según la respuesta, la tolerabilidad y el peso del paciente. La dosis máxima según la ficha técnica es de 54 mg/día (Agencia Española del Medicamento), y de 72 mg/día según la Food and Drug Administration de Estados Unidos. La guía canadiense [6] permite una dosis máxima de 72 mg para niños, 90 mg para adolescentes y 108 mg para adultos, y en la práctica clínica es habitual que adolescentes de más de 50 kg precisen estas dosis superiores, que se suelen tolerar bien. Su eficacia es equivalente al metilfenidato, pero mantiene un perfil más estable durante el día. Como no es necesario administrarlo en el colegio, los padres lo prefieren frente al metilfenidato administrado dos o tres veces al día. Además de un manejo más sencillo y mejor adhesión al tratamiento, evita la estigmatización del niño por otros compañeros, al poder tomarlo en privado. Las formulaciones de liberación prolongada evitan el efecto rebote y pueden producir menos sensación de tristeza, al no tener un pico plasmático tan elevado.

Metilfenidato en cápsulas de liberación prolongada 50:50 (Medikinet®)

Desde 2007 están disponibles en España cápsulas de liberación prolongada, rellenas con dos tipos de gránulos, un 50% de liberación inmediata y un 50% de liberación prolongada, con un efecto intermedio de unas ocho horas. Está disponible en cápsulas de 5, 10, 20, 30 y 40 mg. Tiene una equivalencia de 1:1 con el metilfenidato de liberación inmediata, pero la cápsula se administra sólo una vez al día (esto significa que 1 mg de Rubifén® equivale a 1 mg de Medikinet® para una duración del efecto de ocho horas). Tiene la ventaja de que se puede abrir, y su contenido puede espolvorearse en un poco de yogur o en mermelada en niños que no pueden tragar cápsulas. Al tener una vida media más corta, puede utilizarse en niños que tengan insomnio de conciliación con metilfenidato OROS. Aunque no hay estudios comparativos que demuestren que el metilfenidato OROS produce más insomnio, al tener una vida media más larga, esta estrategia tiene sentido clínico.

A la hora de hacer la conversión entre medicaciones, es importante tener en cuenta la farmacocinética del fármaco: su mecanismo de liberación y la duración de su efecto. Así, por ejemplo, si convertimos Rubifén® 20-20-20-0 en Concerta® 54 mg con la idea de cubrir 12 horas de tratamiento, en realidad, lo que estamos dando son 12-12-12-0 mg (54 mg × 0,22 para calcular el 22% de dosis que se libera de forma inmediata, y luego el equivalente a dar esa dosis tres veces al día), con lo que hemos reducido

en un 40% la dosis y no notaríamos ninguna mejora en este niño. Y, si convertimos Rubifén® 20-20-20-0 en Medikinet® 40, conseguiríamos el mismo efecto que teníamos, pero solamente durante ocho horas y no cubriríamos todo el día, a menos que añadiésemos una dosis de liberación inmediata al final del día (40-0-10-0).

La dosis eficaz no se calcula según el peso, sino según el efecto, por lo que se debe subir lentamente y observar el efecto. En general, y a modo de orientación, la dosis eficaz en niños suele estar entre 1 y 2 mg/kg/día, aunque debe ajustarse individualmente.

Metilfenidato en cápsulas de liberación prolongada 30:70 (Equasym®)

Desde 2013 está disponible metilfenidato en cápsulas de liberación prolongada 30:70 (Equasym®). El 30% se libera inmediatamente y el 70% a lo largo de las siguientes ocho horas. Las cápsulas también, al igual que el metilfenidato 50:50, se pueden abrir y espolvorear en la comida para niños que no sepan tragar.

Otros estimulantes aprobados y pronto disponibles en España

La lisdexanfetamina (Elvanse®) es una forma de dextroanfetamina conjugada con el aminoácido lisina. Es un profármaco de dextroanfetamina, por lo que, tras ser ingerido, se absorbe al torrente sanguíneo y por un mecanismo enzimático saturable en el eritrocito se separa la medicación de la lisina que la inactiva en el exterior. Se ha aprobado recientemente en Estados Unidos, y los estudios para su aprobación en la Unión Europea ya están en marcha. La lisdexanfetamina puede ofrecer mejor protección contra una sobredosis de anfetamina, reduce el potencial de adicción de los derivados anfetamínicos actualmente disponibles, y ofrece protección contra un uso indebido de la medicación por otras personas que no son el paciente. Ya hay estudios en Europa que demuestran su eficacia y seguridad, y ha sido aprobada en Europa (España, Reino Unido, Dinamarca, Finlandia, Alemania, Irlanda, Noruega y Suecia) en diciembre de 2012 [7]. Hasta que dispongamos de esta medicación, un 20% de niños que no mejoran con metilfenidato y que podrían responder a anfetaminas queda como 'resistente al tratamiento' [1-5] (Tabla II).

Efectos adversos y toxicología de los estimulantes

Un principio básico de la psicofarmacología pediátrica es el correcto manejo de los efectos adversos. Los psicoestimulantes están asociados con varios efectos secundarios menores en un 10-15% de los

Tabla II. Estimulantes indicados en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad.

	Metilfenidato (Rubifén [®] , Medicebrán [®]) ^a
	Metilfenidato de cápsulas de liberación prolongada (Medikinet [®] , Equasym [®]) ^a
Formulaciones de metilfenidato	Metilfenidato OROS de liberación prolongada por sistema osmótico OROS (Concerta [®]) ^a
	Dextrometilfenidato (Focalin [®]) ^b
	Parches transdérmicos de metilfenidato (Daytrana [®]) ^b
Dextroanfetamina y derivados	Dextroanfetamina (Dexedrine [®]) ^b
	Mezcla de sales de anfetaminas de liberación prolongada (Adderal-XR [®]) ^b
	Lisdexanfetamina (Elvanse [®]) ^c

^a Disponible en España; ^b No disponible en España; ^c Disponible en España sólo en ensayos clínicos (doble ciego) en algunos centros, aprobada en diciembre de 2012.

niños tratados. Los efectos adversos más frecuentes del metilfenidato son retraso del inicio del sueño o insomnio de conciliación, disminución del apetito, cefaleas y nerviosismo. Estos efectos suelen ser leves y, si causan problemas, generalmente responden a cambios en la dosis o en el horario de toma de la medicación [1-5].

Para resolver la disminución del apetito, si ésta produce descenso del peso, es recomendable reforzar la merienda y la cena, porque la disminución del apetito es más intensa al mediodía. Se puede reforzar la dieta con suplementos energéticos (batidos o barritas), pero no es necesario añadir suplementos vitamínicos, ya que en Europa occidental es muy infrecuente la hipovitaminosis. Los suplementos de vitaminas suelen tener solamente un efecto placebo para tranquilizar a los padres o ser útiles si la dieta es realmente muy restrictiva. No se recomienda el uso de medicaciones para 'estimular' el apetito con efecto antihistamínico o derivados de neurolepticos que pueden causar somnolencia, empeoramiento de la atención, rigidez muscular, temblor y otros síntomas extrapiramidales [1-5].

A pesar de la preocupación sobre la posible asociación de los estimulantes con déficits en el crecimiento secundarios a la disminución del apetito, no se han identificado alteraciones neurohormonales que justifiquen alteraciones en el crecimiento. Sin embargo, el TDAH puede asociarse con retrasos constitucionales del crecimiento independientes del tratamiento con estimulantes, que se normalizan al final de la adolescencia. En algunos casos puede ha-

ber un ligero retraso en la adquisición de la talla, pero la talla final media, aunque se alcance un poco más tarde, es igual a la de controles sanos o a la de niños que no toman metilfenidato. En el seguimiento a largo plazo en el estudio *Multimodal Treatment of Children with ADHD* (MTA), la afectación sobre peso y talla se da sólo en los primeros tres años de tratamiento, sin supresión adicional y con una disminución de la talla de 1,23 cm/año, y del peso de 2,48 kg/año, con una repercusión de sólo 2 cm en detrimento de la talla final. No obstante, se debe monitorizar el peso, la talla y la velocidad de crecimiento en todos los niños que reciban estimulantes, y considerar remitirlos al pediatra para una evaluación exhaustiva en los casos en los que se sospeche una reducción de la velocidad de crecimiento [1-5].

El efecto rebote de los estimulantes se produce con los fármacos de vida media corta. Consiste en el empeoramiento brusco de los síntomas de tres a cinco horas después de haber recibido la última dosis. Se puede tratar distribuyendo las dosis a lo largo del día para evitar picos plasmáticos y valles profundos, y añadiendo una dosis baja después del volver colegio (cuatro o cinco de la tarde). También se puede emplear metilfenidato en sus formas de liberación prolongada [1-5].

Respecto a los problemas de sueño, el 25-50% de los niños con TDAH presenta problemas de sueño previos al inicio del tratamiento [8]. En los casos en los que existe insomnio de conciliación por la medicación, o para reducir el efecto rebote por la tarde, se puede emplear clonidina, un agonista α -adrenérgico. Aunque se describieron en la bibliografía cuatro casos de muerte súbita con clonidina combinada con metilfenidato, posteriormente se comprobó que la combinación no produce alteraciones en el electrocardiograma (ECG), y se continúa usando, excepto si existe historia de muerte súbita, síncope o arritmias en familiares de primer grado. Se recomienda empezar por 0,05 mg de clonidina al acostarse y subir la dosis gradualmente en incrementos semanales de 0,05 mg sin sobrepasar 0,3 mg/día. La supresión brusca de este medicamento puede producir hipertensión de rebote. También puede usarse para reducir el insomnio un antihistamínico (difenhidramina o hidroxicina), benzodiacepinas o un inductor del sueño (zolpidem o zopiclona) en adolescentes. En niños pequeños, los inductores deben usarse con precaución, pues se han descrito casos de alucinaciones transitorias. No deben usarse anti-psicóticos para inducir el sueño en niños con TDAH, a no ser que lo necesiten por otra causa. Recientemente se está difundiendo el uso de melatonina en los niños con TDAH con insomnio de conciliación

superior a 60 minutos, con una eficacia del 88% y excelente tolerabilidad [9,10].

Aún hay cierta controversia respecto a la asociación entre metilfenidato y un empeoramiento o inducción de tics. En un estudio de niños con trastorno de Tourette, los tics aumentaron sólo con dosis altas de medicación estimulante y tendían a disminuir con el tiempo. Otros estudios no observan que el metilfenidato empeore los tics. Hay que tener en cuenta que los niños con TDAH tienen con más frecuencia tics que los controles sanos, y que la edad de inicio del TDAH es anterior a la de los tics, que suelen remitir antes que el TDAH [1-5]. En caso de aparición de tics relacionados con el metilfenidato, debemos: a) investigar si los tics están realmente relacionados con el metilfenidato; b) disminuir la dosis de metilfenidato y, si no ceden, interrumpir el tratamiento, y c) valorar el cambio de metilfenidato por atomoxetina.

Seguridad cardíaca

Recientemente ha surgido una alarma sobre la posible inducción de arritmias cardíacas por los estimulantes (anfetaminas y metilfenidato) en niños con TDAH. Hasta el momento actual, el beneficio del tratamiento con psicoestimulantes en los niños y adolescentes es muy superior al riesgo de no aplicarlo. Ni los estudios publicados hasta la fecha, ni la práctica clínica, ni los datos epidemiológicos recogidos han indicado ni indican riesgo alguno superior al de la población general en cuanto al uso de los fármacos mencionados en relación con problemas cardiovasculares, incluido el riesgo de muerte súbita. La incidencia de muerte súbita en población infantil general es de 1,2-1,3/100.000/año, y la incidencia de muerte súbita en niños con TDAH tratados es de 0,2-0,5/100.000/año [11]. Por ahora no es necesario realizar monitorización rutinaria, como ECG previo al tratamiento ni en niños que estén tomando metilfenidato. Se recomienda utilizar esta medicación con precaución en aquellos niños con cardiopatías o arritmias conocidas, si bien estudios recientes demuestran que, precisamente, los niños con cardiopatía congénita presentan mayor riesgo de padecer TDAH –el 30% tras cirugía cardíaca– y pueden beneficiarse del tratamiento farmacológico [12]. Es importante preguntar antes de empezar el tratamiento sobre síntomas como síncope, mareos, palpitaciones, taquicardia, dolor en el pecho o dificultad para respirar, en reposo o cuando el niño hace ejercicio. Si estos síntomas aparecen después de iniciar el tratamiento en reposo o cuando el niño hace ejercicio, debe verlo su pediatra para un estudio cardiovascular más adecuado. La presencia de

un ECG normal en estos casos no descarta el problema, y deberá verlo un cardiólogo pediátrico para realizar una ecografía cardíaca (ecocardiograma) y una ecocardiografía de estrés (en ejercicio). El ejercicio intenso aumenta el riesgo de problemas cardíacos, por lo que aquellos niños que hagan deporte, especialmente si es de competición, deben ser vigilados más cuidadosamente, tomen o no medicación [1-5,11].

Efectos adversos infrecuentes

Excepcionalmente, uno de cada 1.000 pacientes en tratamiento con metilfenidato puede tener síntomas psicóticos (ya que aumenta la actividad dopaminérgica cerebral), generalmente pacientes con predisposición genética para un trastorno psicótico.

Los estimulantes no aumentan el riesgo de abuso de sustancias, pero un paciente puede utilizarlo en dosis superiores a las prescritas por su médico para obtener un efecto euforizante. Por ello, es importante valorar el riesgo de abuso por parte del paciente o de su familia antes de prescribir el fármaco. Las formas de liberación prolongada tienen menor riesgo de abuso, al no poder machacarse ni tomarse por vía intravenosa o intranasal. Sin embargo, estudios recientes indican que la inmensa mayoría del mal uso o abuso de estimulantes lo realizan los jóvenes no por su efecto euforizante, sino por sus efectos cognitivos, para estudiar.

Interacciones

Los estimulantes reducen el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos, warfarina, primidona, fenobarbital, fenitoína o fenilbutazona, por lo que, si se administran conjuntamente, se elevan los niveles plasmáticos de los fármacos mencionados. Los simpaticomiméticos disminuyen el efecto de muchos antihipertensivos, especialmente guanetidina. El metilfenidato y el resto de los estimulantes deben usarse con mucha precaución en personas que han recibido tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), pero nunca deben administrarse conjuntamente ni en pacientes que hayan tomado IMAO en las últimas dos semanas. Otra posible interacción de los estimulantes es con otros fármacos con efecto estimulante usados con otro fin, como el descongestionante fenilpropanolamina y otras medicaciones simpaticomiméticas utilizadas sin receta para el control de síntomas de la gripe y resfriados (efedrina/pseudoefedrina) [1-5].

Tratamiento del TDAH con medicación no estimulante

A pesar de la eficacia establecida de los estimulan-

tes (metilfenidato y dextroanfetamina) en el TDAH, entre un 10-30% de los niños con TDAH no responde a estimulantes o no los puede tolerar por efectos secundarios. Aunque los estimulantes no aumentan el riesgo de abuso de sustancias, existe preocupación entre los padres por la necesidad de un control especial en las prescripciones de metilfenidato y por el potencial abuso del metilfenidato en dosis superiores a las prescritas en personas del entorno del paciente con TDAH.

La duración corta del efecto de los estimulantes, la falta de respuesta o los efectos adversos, así como el potencial de abuso y el estigma de tomar una medicación controlada, son razones para considerar alternativas a los estimulantes en niños y adolescentes con TDAH.

Hay estudios abiertos sobre el uso de antidepresivos tricíclicos, bupropión, agonistas α_2 -adrenérgicos, venlafaxina o IMAO que, por su efecto noradrenérgico o dopaminérgico, pueden ser eficaces en el TDAH. Sin embargo, por ahora, la única medicación no estimulante aprobada para su uso en TDAH con suficientes estudios doble ciego controlados por placebo es la atomoxetina [1-5].

Atomoxetina

La atomoxetina un inhibidor de la recaptación de NA, de una clase diferente al metilfenidato y las anfetaminas, eficaz en el tratamiento de niños, adolescentes y adultos con TDAH [9]. Su eficacia y seguridad en niños (6-11 años) y adolescentes (12-18 años) se ha demostrado al menos en 12 estudios multicéntricos doble ciego controlados con placebo. Tras su lanzamiento, se ha utilizado en más de cuatro millones de pacientes. También hay estudios en adultos con TDAH [13].

Mecanismo de acción y farmacocinética

La atomoxetina inhibe muy selectivamente el transportador presináptico de NA, y así inhibe la recaptación de NA. Eleva los niveles de NA y DA en el córtex prefrontal, por lo que tiene un efecto beneficioso sobre el TDAH, pero no afecta los niveles de NA y DA en el núcleo *accumbens* (zona del cerebro que media la respuesta a sustancias de abuso) ni en el estriado (zona implicada en el control de movimientos y potencialmente involucrada en los tics). Se absorbe bien tras su administración por vía oral, se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 2D6 y se excreta en la orina. Su vida media plasmática es de unas cuatro horas en metabolizadores rápidos y de 19 horas en metabolizadores lentos. Aproximadamente, el 7% de los caucásicos/blancos y el 2% de los afroamericanos son metabolizadores

lentos. Las medicaciones que inhiben el P450 2D6, como fluoxetina, paroxetina y quinidina, elevan los niveles de atomoxetina [1-5,13].

Eficacia en el TDAH

La eficacia de la atomoxetina en niños (6-11 años) y adolescentes (12-18 años) con TDAH se ha demostrado al menos en 12 estudios doble ciego controlados con placebo. También hay estudios en adultos, con seguridad demostrada y eficacia comparable al metilfenidato. La dosis eficaz para la mayoría de los pacientes es de 1,2 mg/kg/día (produce mejorías del 78% en los síntomas basales). Dosis de 1,8 mg/kg/día obtienen mejorías del 85% sobre los síntomas basales, lo que indica una respuesta dependiente de la dosis [1-5,9].

Efectividad del metilfenidato frente a la atomoxetina en el TDAH

La comparación entre metilfenidato frente a atomoxetina indica tasas de eficacia comparables para reducir los síntomas del TDAH según algunos metaanálisis [14,15]. Hay uno que muestra la superioridad del metilfenidato de liberación prolongada, pero no del metilfenidato de liberación inmediata, frente a la atomoxetina [16]. En un estudio reciente con un número de casos reducido (19 sujetos de 10-17 años), se investiga por primera vez esta diferencia con el empleo de resonancia magnética funcional mediante un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, empleando una tarea cognitiva, y se demuestra que, si bien tanto el metilfenidato como la atomoxetina actúan selectivamente en las áreas cerebrales de control inhibitorio, el metilfenidato tiene un efecto superior [17].

Efectos adversos y toxicología

La atomoxetina generalmente se tolera bien. Los efectos secundarios suelen ser leves, presentarse al principio del tratamiento y mejorar a los pocos días/semanas. Inicialmente se asocian a pérdida de peso leve (media: -0,6 kg), dolor abdominal, insomnio, irritabilidad, náuseas, vómitos, somnolencia diurna, tos y fatiga. En los estudios, menos del 5% de los pacientes tuvo que suspender el tratamiento por efectos adversos. No empeora los tics ni tiene efectos perjudiciales sobre la función hepática ni la conducción cardíaca. Se ha descrito un caso (entre más de cuatro millones de pacientes tratados) de elevación de las enzimas hepáticas que se normalizó al retirar el tratamiento (hepatitis tóxica). La atomoxetina puede producir una ligera elevación del pulso (media: 7 pulsaciones/minuto) y de la tensión arterial diastólica (media: 2,1 mmHg). No alarga el intervalo

QTc del ECG aun en las dosis más altas, por lo que no son necesarios ECG de rutina. Incluso en metabolizadores lentos, la medicación no se acumula ni produce efectos negativos o tóxicos.

Está contraindicada y no debe administrarse conjuntamente con IMAO y, si se ha usado un IMAO, debe esperarse dos semanas antes de empezar con atomoxetina (y viceversa). La atomoxetina no debe usarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a ésta o a otros componentes de la cápsula. Recientemente se ha detectado que el 0,44% de los niños tratados con atomoxetina tenía ideas de suicidio. Aunque ningún niño que tomaba atomoxetina se ha suicidado, y aunque esta frecuencia es inferior a la esperable en la población general (11-30%), la información está en un recuadro negro en la etiqueta. Este síntoma debe tenerse en cuenta y, frecuentemente, los padres preguntan sobre él, pues lo han visto en internet, pero probablemente no debería cambiar nuestras decisiones clínicas.

Posología

La dosis eficaz para la mayoría de los pacientes es de 1,2 mg/kg/día. Se recomienda empezar con 0,5 mg/kg/día y, tras una semana o algo más de tiempo, según se tolere, subir a 1,2 mg/kg/día. Debe administrarse una vez al día por la mañana, pero, si se tolera mal, puede darse en dosis divididas, por la mañana y por la noche. La administración junto con comidas ricas en grasas mejora la tolerabilidad sin afectar la eficacia. Al producir mejoría de los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad durante 24 horas, esto se traduce en una mejoría de la calidad de vida del niño y de su familia. Su acción homogénea y suave (sin altibajos y sin sensación de 'subida') a lo largo del día, la posibilidad de administrarse en una sola toma, su ausencia de potencial de abuso, su ausencia de efecto negativo sobre el sueño y los tics, su efecto beneficioso en pacientes con comorbilidad con trastorno negativista desafiante, y su perfil de tolerabilidad y seguridad son ventajas de la atomoxetina. Su principal desventaja es que puede tardar hasta 12 semanas en llegar a su efecto beneficioso máximo, y que el porcentaje de pacientes que responden es algo menor que el del metilfenidato [1-5].

Agonistas adrenérgicos

Recientemente, se ha aprobado en Estados Unidos la guanfacina de liberación prolongada, pero aún no está disponible en Europa. Los agonistas α_2 -adrenérgicos, clonidina y guanfacina, son agonistas noradrenérgicos presinápticos y modulan la liberación de NA dependiendo de su concentración sináptica

(actúan como agonistas parciales). En cardiología se utilizan como antihipertensivos, y en psiquiatría para los trastornos disruptivos, porque mejoran los síntomas de hiperactividad y agresividad y tienen efecto sedante. Resultan útiles en niños con TDAH y trastorno del comportamiento. Sin embargo, apenas mejoran la atención. Su vida media es corta (tres o cuatro horas en niños, y algo mayor en adolescentes) y se tienen que dar tres o cuatro veces al día (excepto la formulación de liberación prolongada, aún no disponible en España). Esto disminuye la adherencia terapéutica. Los efectos adversos más frecuentes son: somnolencia, sequedad de boca, fatiga, hipotensión ortostática y bradicardia. Se han descrito casos de muerte súbita en niños con TDAH tratados con metilfenidato y clonidina, aunque estudios posteriores descartan la relación entre muerte súbita y el tratamiento combinado. Es recomendable realizar ECG periódicos durante el tratamiento con α_2 -adrenérgicos, sobre todo si se asocian a metilfenidato. Se desaconseja el uso de esta combinación si el paciente presenta antecedentes personales o familiares de primer grado de síncope, arritmias o muerte súbita. Se recomienda empezar por 0,05 mg de clonidina al acostarse, y aumentar la dosis gradualmente (en incrementos semanales de 0,05 mg), sin sobrepasar 0,3 mg/día en tres dosis. La supresión brusca de este medicamento puede producir hipertensión de rebote. A pesar de que su uso en niños con TDAH está extendido en algunos países, como Estados Unidos, sólo hay cuatro estudios (y sólo dos controlados), con una muestra total de 122 niños, que sugieren que la clonidina es efectiva en el TDAH [1-5].

Otros fármacos no estimulantes

Las recomendaciones actuales indican que, si ninguna de las medicaciones aprobadas para el TDAH (en España metilfenidato o atomoxetina) ha sido eficaz, deben realizarse tres estrategias:

- Revisar cuidadosamente el diagnóstico y considerar otras posibilidades.
- Añadir un curso de terapia cognitivoconductual.
- Considerar el uso de medicaciones no aprobadas para el tratamiento del TDAH.

Llegados a este punto, si el paciente no ha respondido, sería recomendable remitirle desde su pediatra de atención primaria, neuropediatra o psiquiatra de un centro de salud mental, a una unidad especializada en TDAH para continuar el seguimiento.

Las medicaciones no aprobadas para el tratamiento del TDAH tienen un nivel de evidencia sobre su eficacia y seguridad mucho menor. Estos fár-

Tabla III. Partes del tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH).**Psicoeducación y entrenamiento a los padres en manejo conductual**

Entender los síntomas del TDAH

Manejo conductual: juego, elogio, límites, castigos, sistema de puntos, estructura (horarios regulares de comida, sueño, ejercicio-ocio...)

Apoyo académico

Dirigido en gran medida al entrenamiento neuropsicológico en funciones del sistema ejecutivo, motivación, organización, planificación, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo, autoevaluación, etc., así como a los ajustes necesarios durante las clases y evaluaciones y el apoyo específico de los trastornos de aprendizaje asociados

Medicación aprobada para TDAH*Estimulantes:*

Metilfenidato

- Acción corta: Rubifén^{® a}, Medicebrán^{® a}, dextrometilfenidato
- Acción intermedia: Medikinet[®] 50:50^a, Equasym[®] 30:70
- Acción larga: Concerta[®] 22:78^a, parches de metilfenidato, Ritalin-LA[®], Ritalin-SR[®], Focalin-XR[®]

Dextroanfetamina

- Acción corta: Dexedrine[®], Dextro-Stat[®], Adderall[®]
- Acción larga: lisdexanfetamina^{a,b}, Adderall-XR[®], Dexedrine spansule[®]

*No estimulantes:*Atomoxetina^aAgonistas α_2 : clonidina de acción larga, guanfacina de acción larga^{a,b}^a Medicaciones disponibles en España; ^b Sólo disponibles en algunos centros en ensayos clínicos.

macos no han conseguido ser aprobados para su uso en el TDAH en ningún país. Son especialmente preocupantes los datos de seguridad cardiovascular con antidepresivos tricíclicos. Se utilizan con frecuencia bupropión y antidepresivos tricíclicos. Los antipsicóticos y los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina no son eficaces para los síntomas de TDAH [1-5].

Bases para la selección del tratamiento farmacológico del TDAH

El tratamiento del TDAH tiene tres partes (Tabla III): psicoeducación y entrenamiento a los padres en manejo conductual, apoyo académico y tratamiento farmacológico. Las dos primeras partes conforman la intervención psicosocial en el TDAH, que se revisa de forma detallada en otra ponencia de este

suplemento. Esta intervención psicosocial es parte importante del tratamiento, especialmente en niños en edad preescolar [18-21].

El objetivo del tratamiento del TDAH debe ser [20]:

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

Los tres primeros objetivos se consiguen con la medicación, y para el resto necesitaremos distintas estrategias. Al alcanzar estos objetivos, se consigue:

- Disminuir total o parcialmente los síntomas centrales del TDAH y de la comorbilidad psiquiátrica.
- Optimizar el rendimiento académico y el funcionamiento social.
- Adaptar el entorno a las necesidades del paciente y facilitar la transición a la vida adulta.

El tratamiento farmacológico es parte fundamental del tratamiento del TDAH, junto con la psicoeducación/entrenamiento en manejo conductual y el apoyo académico. Desde 1996, la Academia Americana de Pediatría recomienda que la medicación 'forme parte del plan inicial de tratamiento, usada en combinación con intervenciones psicosociales', cuando hasta entonces la medicación se recomendaba sólo como 'último recurso'. La decisión de iniciar tratamiento farmacológico debe individualizarse para cada paciente. La mayoría de guías clínicas recomiendan iniciar el tratamiento a partir de los 6 años, porque la mayoría de estudios están hechos en niños mayores de 6 años. Sin embargo, también hay datos de eficacia de las medicaciones en niños preescolares, y el tratamiento se puede empezar en niños pequeños si el TDAH es moderado a grave.

Según los hallazgos del estudio MTA, la medicación en monoterapia es más efectiva que el tratamiento conductual (tasa de respuesta del 56%, frente al 34% con intervención psicosocial), con dos excepciones [18,19]: a) en pacientes con TDAH y comorbilidad con trastorno negativista desafiante, el mejor tratamiento es combinar medicación con tratamiento conductual; b) en pacientes con TDAH y comorbilidad con trastorno de ansiedad, la psicoterapia conductual en monoterapia puede ser eficaz, y la medicación se puede indicar sólo si no se obtiene remisión clínica con lo anterior.

No obstante, en todos los casos, cuando se combinan el tratamiento farmacológico y la intervención psi-

cosocial, aumenta la tasa de respuesta (hasta el 64%) y mejoran los síntomas psiquiátricos comórbidos.

Los fármacos de primera línea para el TDAH se dividen en dos grupos: estimulantes y no estimulantes. Es importante conocer bien los fármacos para seleccionar el que mejor se ajusta a las necesidades del paciente y de la familia. Estas necesidades pueden variar con la edad.

Entre los fármacos estimulantes figuran:

- Metilfenidato de liberación inmediata, acción corta (4 h) (Rubifén® y Medicebrán®).
- Metilfenidato de liberación modificada (*pellets*), acción intermedia (8-9 h) (Medikinet® y Equasym®).
- Metilfenidato de liberación prolongada (sistema OROS de liberación osmótica), acción larga (12 h) (Concerta®).
- Otros estimulantes no disponibles en España son: D-metilfenidato, parches transdérmicos de metilfenidato (Daytrana®), dextroanfetamina (Dexedrine®), lisdexanfetamina (Elvanse®) y mezcla de sales de anfetamina dextroanfetamina (Adderall®).

Entre los fármacos no estimulantes figuran:

- Atomoxetina (Strattera®): es el único fármaco no estimulante aprobado para el TDAH en España.
- Agonistas α_2 -adrenérgicos: clonidina de liberación prolongada, acción larga (Kapvay®), y guanfacina de liberación prolongada, acción larga (Intuniv®).

Para la elección del fármaco, deben tenerse en cuenta: mejoría de los síntomas centrales, comorbilidad psiquiátrica, efectos secundarios, adherencia al tratamiento, potencial de abuso y preferencia de los padres (Tabla IV) [6].

Si un fármaco de primera elección no es efectivo o provoca efectos secundarios intolerables, la recomendación es cambiar a otro fármaco de primera elección (pasar de un estimulante a atomoxetina o de atomoxetina a un estimulante, según el que se haya usado primero). Si después de esta estrategia no se consigue eficacia o los efectos adversos son intolerables, se pueden indicar los fármacos de segunda línea. Estos fármacos tienen menos datos de estudios que apoyen su eficacia, y no han sido aprobados para el TDAH en ningún país, pero pueden ayudar: bupropión, agonistas α_2 de liberación inmediata (clonidina), antidepresivos tricíclicos (imipramina) y modafinilo [1,2,5].

Tratar siete días a la semana, 12 meses al año

Aunque la medicación sólo funciona mientras se esté tomando, algunos padres quieren dar al niño ‘vacaciones’ o períodos sin medicación. Esto se hace para intentar mejorar el apetito, por preocupación de los padres por los posibles efectos a largo plazo o para valorar si se continúa necesitando la medicación. Si se decide interrumpir temporalmente el tratamiento, debe hacerse cuando el niño no tenga colegio ni otras actividades donde se necesita su participación social (campamentos, etc.), ni al principio del curso escolar [1-5].

Tabla IV. Bases para el diseño de un plan multidisciplinar y selección de tratamiento individualizado: algunos factores que se deben considerar en la selección del tratamiento farmacológico en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (adaptado de [6]).

Eficacia: tamaño del efecto, número necesario para tratar

Efecto sobre los síntomas centrales, calidad de vida, autoestima, función ejecutiva

Duración del efecto a lo largo del día (4, 8, 12 o 24 horas)

Inicio de acción (rápido frente a lento o gradual)

Efecto *on-off*: si se nota que el niño toma o no toma el tratamiento

Efectos adversos: cada niño es más susceptible que otro a ciertos efectos adversos; ciertos efectos adversos son más problemáticos para algunos padres

Comorbilidad: trastorno negativista desafiante, ansiedad, tics, trastornos del humor, abuso de sustancias

Capacidad del niño de tragar pastillas/cápsulas

Respuesta previa al tratamiento del niño o familiares

Expectativas de los padres (positivas o negativas)

Número de estudios o de pacientes en estudios doble ciego

Tiempo desde que se lanzó la medicación (algunos padres no quieren medicaciones nuevas)

Adhesión al tratamiento

Fiabilidad de los padres para supervisar la toma de la medicación

Preferencia de los padres

ciones’ o períodos sin medicación. Esto se hace para intentar mejorar el apetito, por preocupación de los padres por los posibles efectos a largo plazo o para valorar si se continúa necesitando la medicación. Si se decide interrumpir temporalmente el tratamiento, debe hacerse cuando el niño no tenga colegio ni otras actividades donde se necesita su participación social (campamentos, etc.), ni al principio del curso escolar [1-5].

Los estimulantes no producen adicción

Es importante saber que hay dos estudios en los que la prevalencia de abuso de sustancias en adolescentes con TDAH tratados con estimulantes era menor que en adolescentes con TDAH no tratados. Frecuentemente, los padres preguntan sobre el poten-

cial de abuso de sustancias con metilfenidato. El uso de estimulantes en niños y adolescentes con TDAH no aumenta el riesgo de abuso de sustancias en el futuro; de hecho, lo disminuye respecto a niños con TDAH no tratados [1-5].

Los estimulantes están contraindicados en algunas circunstancias, la mayoría infrecuentes en la infancia: esquizofrenia, depresión grave, hipertiroidismo, arritmias cardíacas, hipertensión moderada o grave, angina de pecho, glaucoma, e hipersensibilidad/alergia al compuesto o a sus excipientes [22].

Recomendaciones sobre el uso de no estimulantes en el TDAH

A pesar de sus diferencias en estructura química, muchos fármacos no estimulantes con utilidad y eficacia en el TDAH comparten una actividad noradrenergica/dopaminérgica. El fármaco no estimulante que más datos científicos tiene apoyando su eficacia y seguridad en niños y adolescentes con TDAH es la atomoxetina. Recientemente, se ha aprobado en Estados Unidos otro no estimulante, la guanfacina de liberación prolongada. Del resto de los no estimulantes, los antidepresivos tricíclicos son los siguientes que más datos tienen que apoyen su eficacia, aunque hay más problemas con su seguridad. El resto de fármacos tiene datos muy modestos que apoyen su uso, y su papel en el tratamiento del TDAH es bastante marginal, pudiendo utilizarlos el especialista en unos pocos pacientes, para casos complejos.

Conclusiones

El TDAH es uno de los trastornos psiquiátricos y del desarrollo de origen neurobiológico más frecuentes en niños en edad escolar. Su prevalencia está en torno al 5% en todo el mundo. Las medicaciones aprobadas para niños y adolescentes con TDAH son: estimulantes (metilfenidato y dextroanfetamina) y no estimulantes (atomoxetina y guanfacina). En España sólo hay disponibles metilfenidato y atomoxetina.

El tamaño del efecto de los estimulantes (alrededor de 1,0; rango: 0,7-1,8) es mayor que para la atomoxetina (0,7-0,8), aunque estas diferencias no son tan grandes en estudios largos, de pacientes recién diagnosticados, sin tratamiento previo, por lo que pueden deberse a la metodología de los estudios.

Las formas de liberación prolongada, acción media y larga, aunque con un coste económico mayor, ofrecen ventajas sobre las formas de acción corta, incluyendo mayor adherencia, efecto más suave, gradual y estable a lo largo del día, menor estigma-

tización, y menor riesgo de uso inadecuado o abuso de la medicación.

Los efectos secundarios de las medicaciones usadas en el TDAH generalmente son leves y transitorios, y aparecen al inicio y en los aumentos de dosis del tratamiento.

Debe monitorizarse el peso, la talla, la tensión arterial y la frecuencia cardíaca. No es necesario hacer un ECG, excepto en niños con síntomas cardiovasculares, a los cuales debe evaluar un cardiólogo.

Los fármacos para el TDAH no elevan el riesgo de eventos cardiovasculares graves (muerte súbita cardíaca, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular) en niños ni en adultos tratados en el presente o con tratamiento anterior.

La necesidad de continuar el tratamiento debe evaluarse periódicamente, tras un período largo de remisión completa de los síntomas. No se recomienda parar el tratamiento los fines de semana o en vacaciones, porque esto puede aumentar el riesgo de accidentes, impulsividad sexual, irritabilidad, falta de eficacia y peor tolerabilidad, al pararlo y reiniciarlo frecuentemente.

El tratamiento del TDAH requiere el diseño de un plan completo e individualizado para cada paciente, familia y entorno, que incluye tres partes principales: psicoeducación y entrenamiento en manejo conductual, apoyo académico y medicación. Los estimulantes (metilfenidato) y los no estimulantes (atomoxetina) son los dos fármacos aprobados en España para niños y adolescentes y para la continuación del tratamiento en adultos con TDAH. El tamaño del efecto de los estimulantes (1,0) es mayor que el de la atomoxetina (0,7-0,8). La metodología del estudio, especialmente la duración, puede afectar el tamaño del efecto. El rango del número de pacientes necesario para tratar es de 1,9 a 5,3, superior al de otros fármacos para otros trastornos (antidepresivos o antipsicóticos).

Entre los factores que condicionan la elección del tratamiento farmacológico del TDAH están: comorbilidad, efectos adversos potenciales (especialmente bajo apetito, insomnio, tics y potencial de abuso de la medicación), preferencia de los padres y del paciente, necesidad de acción a lo largo del día o en momentos concretos, necesidad de inicio rápido de acción, precio y necesidad de visado de la medicación.

Bibliografía

1. San Sebastián-Cabasés J, Soutullo-Esperón C, Figueroa-Quintana A. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). In Soutullo C, Mardomingo MJ, eds. Manual de psiquiatría del niño y del adolescente. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 57-78.

2. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Fundació Sant Joan de Déu, coord. Guía de práctica clínica sobre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM n.º 2007/18.
3. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 353-64.
4. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Official Action. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 896-921.
5. NICE Clinical Guideline 72. Attention deficit hyperactivity disorder. URL: <http://www.nice.org.uk/CG072>. September 2008.
6. Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA). Canadian ADHD practice guidelines. URL: <http://www.caddra.ca/cms4/pdfs/caddraGuidelines2011.pdf>.
7. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013 [in press].
8. Weiss MD, Salpekar J. Sleep problems in the child with attention-deficit hyperactivity disorder: defining aetiology and appropriate treatments. *CNS Drugs* 2010; 24: 811-28.
9. Hoebert M, Van der Heijden KB, Van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *J Pineal Res* 2009; 47: 1-7.
10. Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Reiter RJ. Clinical uses of melatonin in pediatrics. *Int J Pediatr* 2011; 2011: 892624.
11. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheatham TC, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med* 2011; 365: 1896-904.
12. Shillingford AJ, Glanzman MM, Ittenbach RE, Clancy RR, Gaynor JW, Wernovsky G. Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. *Pediatrics* 2008; 121: e759-67.
13. Ledbetter M. Atomoxetine: a novel treatment for child and adult ADHD. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; 2: 455-66.
14. Hazell PL, Kohn MR, Dickson R, Walton RJ, Granger RE, Van Wyk GW. Core ADHD symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: a direct comparison meta-analysis. *J Atten Disord* 2010; 15: 674-83.
15. Van Wyk GW, Hazell PL, Kohn MR, Granger RR, Walton RJ. How oppositionality, inattention, and hyperactivity affect response to atomoxetine versus methylphenidate: a meta-analysis. *J Atten Disord* 2012; 16: 314-24.
16. Hanwella R, Senanayake M, De Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 176-84.
17. Cubillo A, Smith A, Barret N, Giampietro V, Brammer MJ, Simmons A, et al. Shared and drug-specific effects of atomoxetine and methylphenidate on inhibitory brain dysfunction in medication-naïve ADHD boys. *Cereb Cortex* 2012; Oct 9. [Epub ahead of print].
18. MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56: 1073-86.
19. MTA Cooperative Group & National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up. 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004; 113: 754-61.
20. EINAQ (European Interdisciplinary Network for ADHD Quality assurance) and Thomson advanced Communications (ATC) 2003. URL: <http://www.einaq.org>.
21. SCORxE. Evidence-based best practices for the management of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in pediatric primary care in South Carolina; 2011. URL: <http://www.sccp.sc.edu/SCORxE>.
22. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15: 476-95.

Bases for the selection of pharmacological treatment in attention deficit hyperactivity disorder

Aims. To collect some factors that can help the clinician to design a plan of pharmacologic treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

Development. We did a literature search of current available studies on the pharmacological treatment of ADHD. Treatment of ADHD requires the design of a comprehensive and individualized plan for each patient, family and environment, which includes three main parts: psychoeducation and behavioral management training, academic support, and medication. Stimulants (methylphenidate) and non-stimulants (atomoxetine) are the two drugs approved in Spain for children and adolescents and then treatment in adults with ADHD. The effect size of stimulants (1.0) is higher than for atomoxetine (0.7-0.8). The methodology of the study, especially the duration, may affect the effect size. The range of NNT is 1.9 to 5.3, higher than other drugs for other disorders (antidepressants or antipsychotics). Some factors that impact the choice of medication for ADHD are: comorbidity, potential adverse effects (especially low appetite, insomnia, tics and potential abuse of medication), parental preference and patient need for action along the day or at specific times of day, need rapid onset of action, and any visa price of medication.

Conclusions. There are some factors related to the patient and the features of ADHD, drug, and the patient's situation or environment which should be considered when selecting a treatment for ADHD.

Key words. ADHD. Amfetamines. Atomoxetine. Methylphenidate. Optimization. Pharmacological treatment. Stimulants.