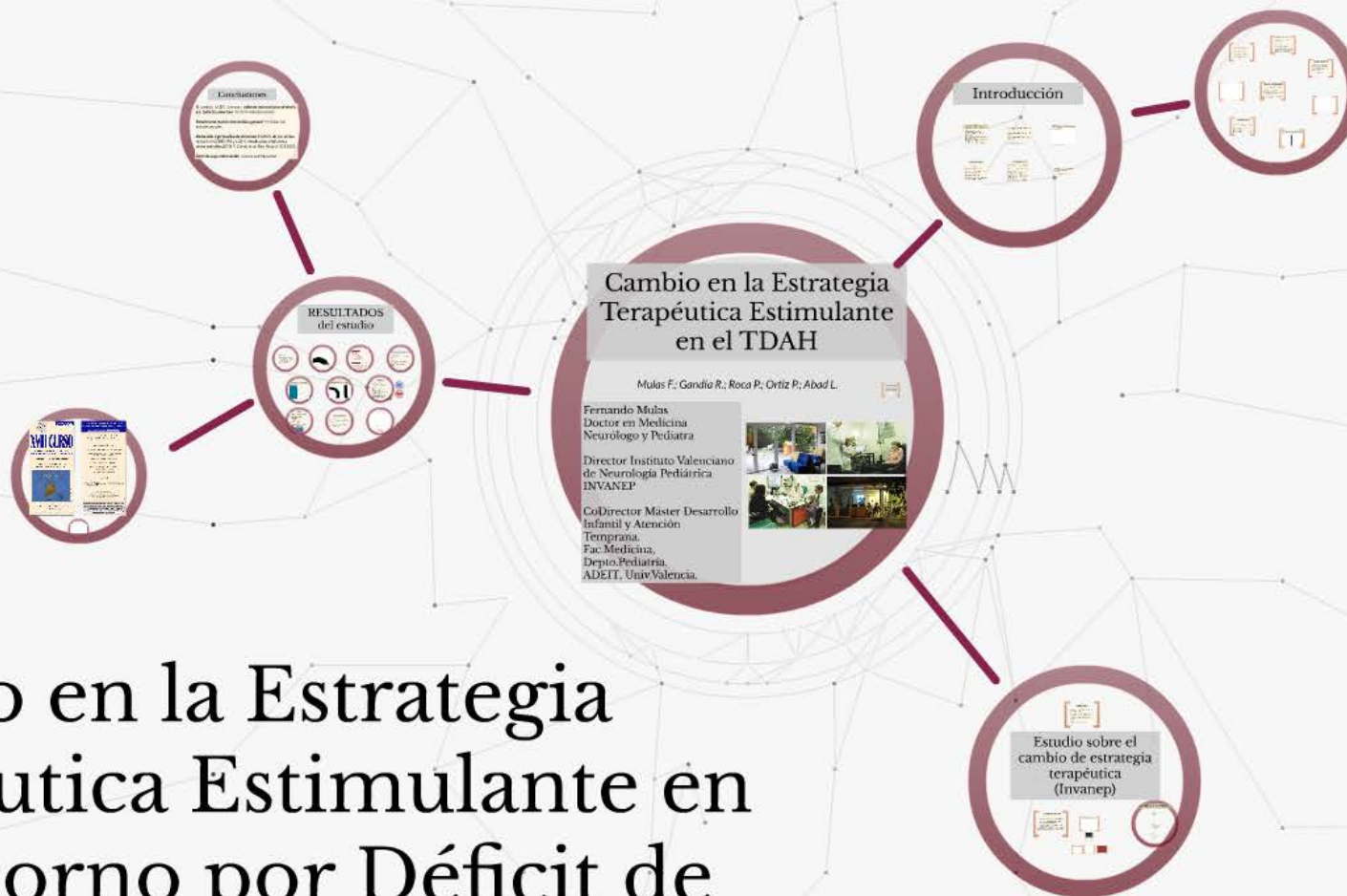


Cambio en la Estrategia Terapéutica Estimulante en el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad



Cambio en la Estrategia Terapéutica Estimulante en el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad



Cambio en la Estrategia Terapéutica Estimulante en el TDAH

Mulas F.; Gandía R.; Roca P.; Ortiz P.; Abad L.

Fernando Mulas
Doctor en Medicina
Neurólogo y Pediatra

Director Instituto Valenciano
de Neurología Pediátrica
INVANEP

CoDirector Máster Desarrollo
Infantil y Atención
Temprana.
Fac.Medicina,
Depto.Pediatría.
ADEIT, Univ.Valencia.



CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses para el desarrollo de este proyecto.



Introducción

TRATAMIENTO TDAH MULTIMODAL (AAP 1998)

- **Padres:** Psicoeducación
- **Apoyo Escolar:** Intervención de profesores, psicólogos y apoyos específicos.
- **Medicación:** Picoestimulantes y No psicoestimulantes.
- **Psicoterapia específica:** entrenamiento de funciones ejecutivas, técnicas conductuales de frenado del impulso...

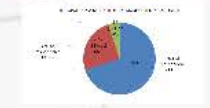
• En España el metilfenidato (MPH) es el fármaco más utilizado.

• Las tasas de respuesta al MPH son altas (70% *).

• Las tasas de remisión completa llegan sólo al 56%.

*Dahlenski, J. (2011). TDAH. (2da ed.). Barcelona: Elsevier.

*Del 20% de pacientes que no respondieron al Metilfenidato, un 25% de ellos al Levantarse a otros psicoestimulantes y otros: MTF y LDX. LDX y MTF.



CONSECUENCIAS:

- No se altera con el alimento.
- Efecto no depende de la absorción.
- Siempre misma intensidad de efecto y lineal, que se alcanza estable el 3º día.
- Efecto largo tiempo 12-14 h.
- No se acumula, eliminación completa LDX en 6 h y dextroanfetamina en 24-48 h.

LDX: PROPIEDADES

- Es hidrosoluble; se diluye completamente en agua, no se altera con cambios de pH (1-8).
- LDX Cmax 1 hora, Dextroanfetamina Cmax 3.5 h.
- LDX es inactivo hasta que se hidroliza a dextroanfetamina en los hematies.
- Variabilidad escasa: intrasubjetual 7%, e intersubjetual 17%.
- Duración efecto: 12 a 14 horas. Es lineal.

• La Lisdexanfetamina dimesilato (LDX) es el pro-fármaco inactivo de la dextroanfetamina.

LISINA-DEXTROANFETAMINA

TRATAMIENTO TDAH: MULTIMODAL. (AAP 1996)

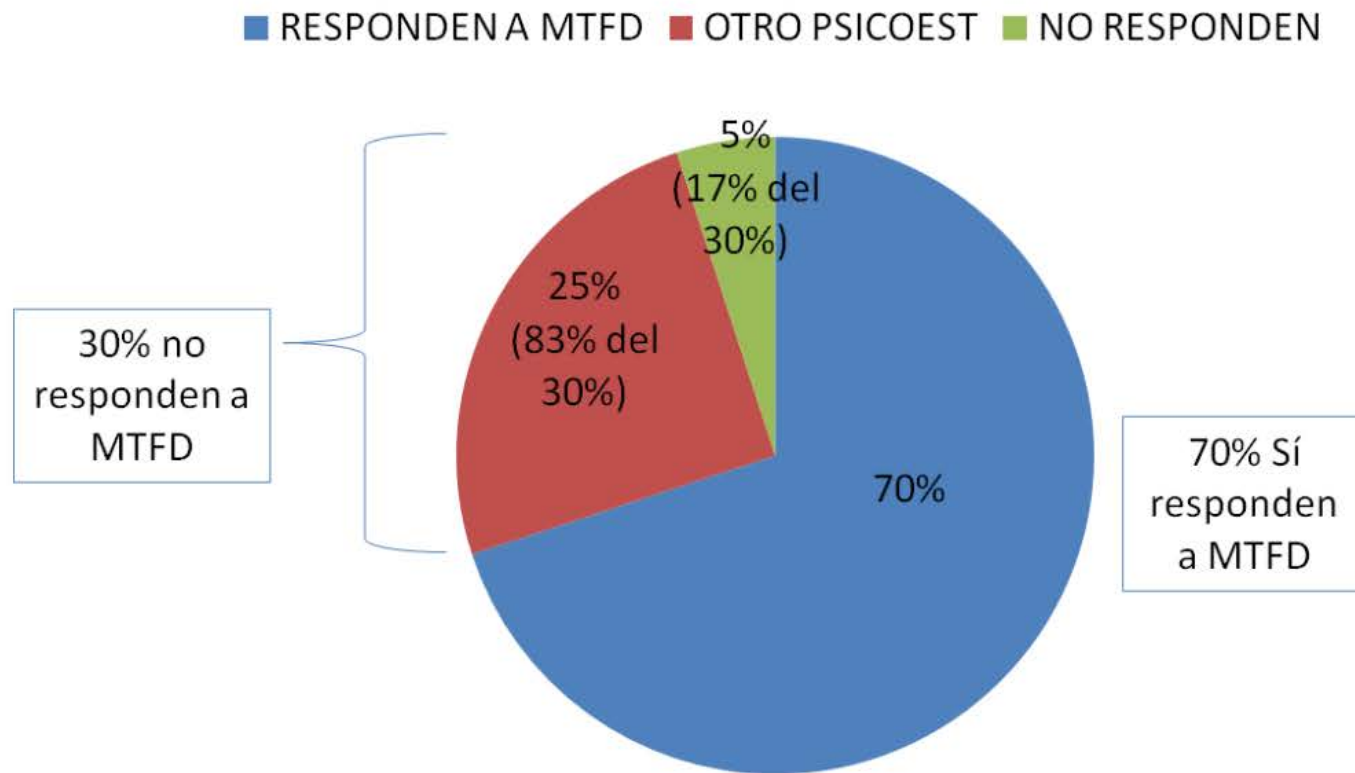
- **Padres:** Psicoeducación
- **Apoyo Escolar:** Intervención de profesores, psicólogos y apoyos específicos.
- **Medicación:** Psicoestimulantes y No psicoestimulantes.
- **Psicoterapia específica:** entrenamiento de funciones ejecutivas, técnicas conductuales de frenado del impulso...

- En España el metilfenidato (MPH) es el fármaco más utilizado.
- Las tasas de respuesta al MPH son altas (70% *).
- Las tasas de remisión completa llegan sólo al 56%.

Graham J, Coghil D. CNS Drugs 2008; 22:213-37

Coghil DR, Rhodes SM, Matthews. Biol Psychiatry 2007;62:954-62

- *Del 30% de pacientes que no respondían al Metilfenidato, un 25% de ellos sí lo harían a otros psicoestimulantes y viceversa: MTF a LDX ó LDX a MTF.



- La Lisdexanfetamina dimesilato (LDX) es el profármaco inactivo de la dextroanfetamina:

LISINA--DEXTROANFETAMINA

LDX : PROPIEDADES

- Es hidrosoluble: se diluye completamente en agua, no se altera con cambios de PH (1-8)
- LDX $C_{m\acute{a}x}$ 1 hora, Dexanfetamina $C_{m\acute{a}x}$ 3,5 h.
- LDX es inactiva hasta que se hidroliza a dexanfetamina en los hematíes.
- Variabilidad escasa: intraindividual 7%, e interindividual 17% .
- Duración efecto: 13 a 14 horas. Es lineal.

CONSECUENCIAS:

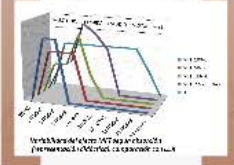
- No se altera con el alimento.
- Efecto no depende de la absorción.
- Siempre misma intensidad de efecto y lineal, que se alcanza estable el 5º día
- Efecto largo tiempo 13-14 h.
- No se acumula, eliminación completa LDX en 6 h. y dextroanfetamina en 24-48 h.

- Perfil de seguridad similar a otros psicoestimulantes
- No produce dependencia
- No metabolismo hepático
- Sobrante inalterado por orina.

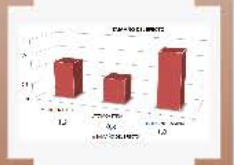
- RESPUESTA INADECUADA:**
- Si en la práctica clínica la mejoría no es satisfactoria
 - Control parcial
 - Duración corta del efecto.
 - ¿La respuesta es mejorable? analizar a cada paciente de forma individual, factores externos, comórbidos

Tamaño del Efecto (TE)

En ensayos clínicos es la diferencia entre puntuaciones finales de los síntomas entre el grupo medicado y el grupo con placebo, dividido por la media de la desviación estándar.
(bueno si >= 0,8)



- RESPUESTA INADECUADA**
- Efecto con altibajos, insuficiente duración
 - Control de síntomas insuficiente
 - Si descartamos factores externos, y si tras ajustar el tratamiento con misma medicación, persiste respuesta inadecuada.
- Según literatura: cambio de estimulante debería dar una buena respuesta.



METILFENIDATO

Liberación modificada: inmediata/ L. retardada (4h.)	Duración: Horas
100% / 0% (princípio activo)	4
50% / 50% (pellets)	7
30% / 70% (pellets)	8
22% / 78% (OROS)	10

TRATAMIENTO MEDICO DEL TDAH

PROCESO EN LA PRÁCTICA	NO PROCESO EN LA PRÁCTICA
12 - 17	11 - 16
ACTIVACIÓN	ATENCIÓN
1800	1800
2100	2100
2400	2400
2700	2700
3000	3000
3300	3300
3600	3600
3900	3900
4200	4200
4500	4500
4800	4800
5100	5100
5400	5400
5700	5700
6000	6000
6300	6300
6600	6600
6900	6900
7200	7200
7500	7500
7800	7800
8100	8100
8400	8400
8700	8700
9000	9000
9300	9300
9600	9600
9900	9900
10200	10200
10500	10500
10800	10800
11100	11100
11400	11400
11700	11700
12000	12000
12300	12300
12600	12600
12900	12900
13200	13200
13500	13500
13800	13800
14100	14100
14400	14400
14700	14700
15000	15000
15300	15300
15600	15600
15900	15900
16200	16200
16500	16500
16800	16800
17100	17100
17400	17400
17700	17700
18000	18000
18300	18300
18600	18600
18900	18900
19200	19200
19500	19500
19800	19800
20100	20100
20400	20400
20700	20700
21000	21000
21300	21300
21600	21600
21900	21900
22200	22200
22500	22500
22800	22800
23100	23100
23400	23400
23700	23700
24000	24000
24300	24300
24600	24600
24900	24900
25200	25200
25500	25500
25800	25800
26100	26100
26400	26400
26700	26700
27000	27000
27300	27300
27600	27600
27900	27900
28200	28200
28500	28500
28800	28800
29100	29100
29400	29400
29700	29700
30000	30000

- Perfil de seguridad similar a otros psicoestimulantes
- No produce dependencia
- No metabolismo hepático
- Sobrante inalterado por orina.

RESPUESTA INADECUADA:

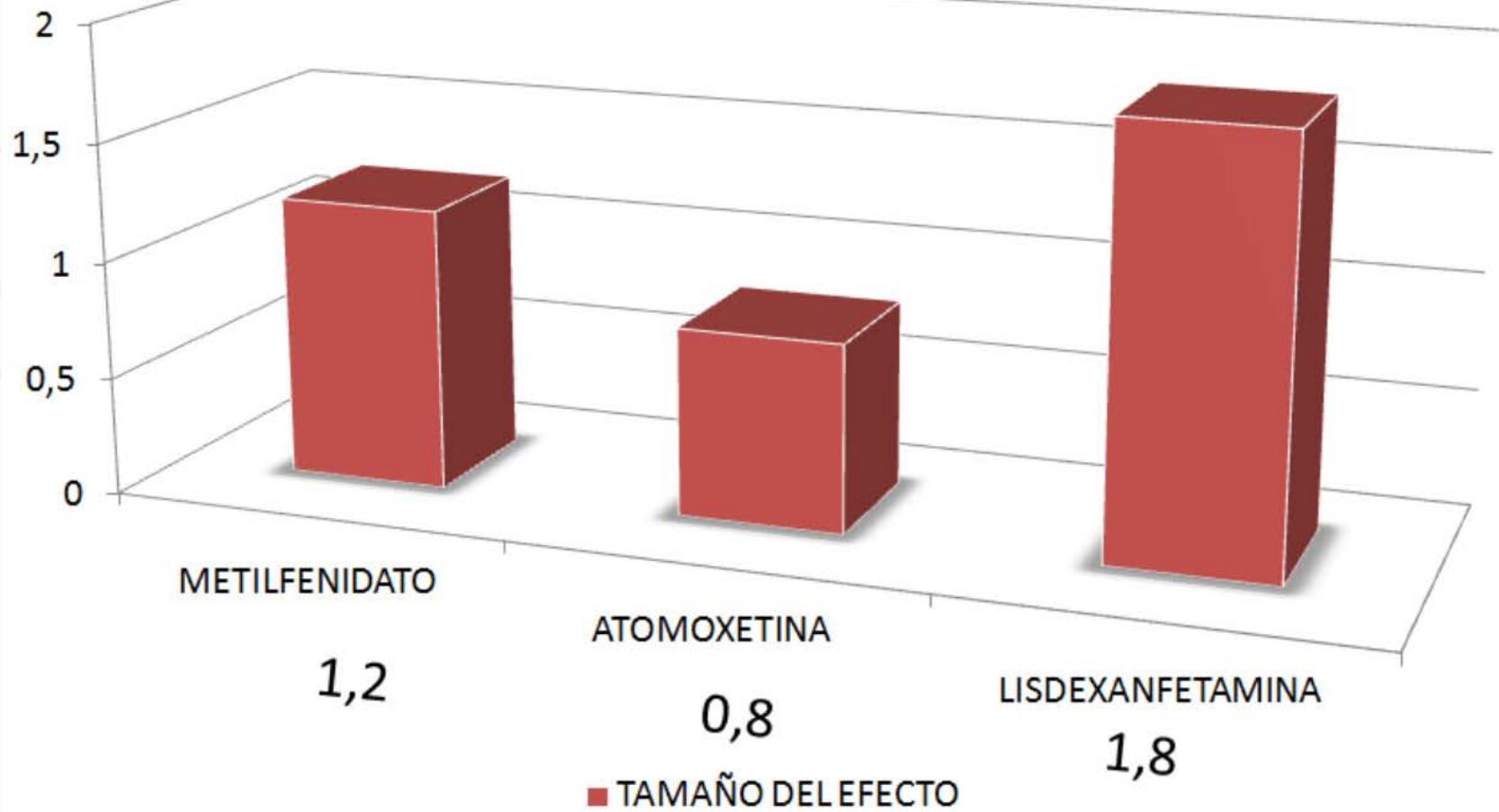
- Si en la práctica clínica la mejoría no es satisfactoria
- Control parcial
- Duración corta del efecto.
- ¿La respuesta es mejorable? analizar a cada paciente de forma individual, factores externos, comórbidos

Tamaño del Efecto (TE)

En ensayos clínicos es la diferencia entre puntuaciones finales de los síntomas entre el grupo medicado y el grupo con placebo, dividido por la media de la desviación estándar.

(bueno si ≥ 0.8)

TAMAÑO DEL EFECTO



TRATAMIENTO MÉDICO DEL TDAH

PSICOESTIMULANTES

(+) DA

METILFENIDATO:

100/0

50/50 (pellets)

30/70 (pellets)

22/78 (Oros)

LISDEXANFETAMINA

NO PSICOESTIMULANTES

(+) NA

ATOMOXETINA

GUANFACINA

disponible
en 2016

METILFENIDATO

Liberación modificada:
inmediata/ L. retardada (4h.)

Duración:
Horas

100% / 0% (principio activo)

4

50% / 50% (pellets)

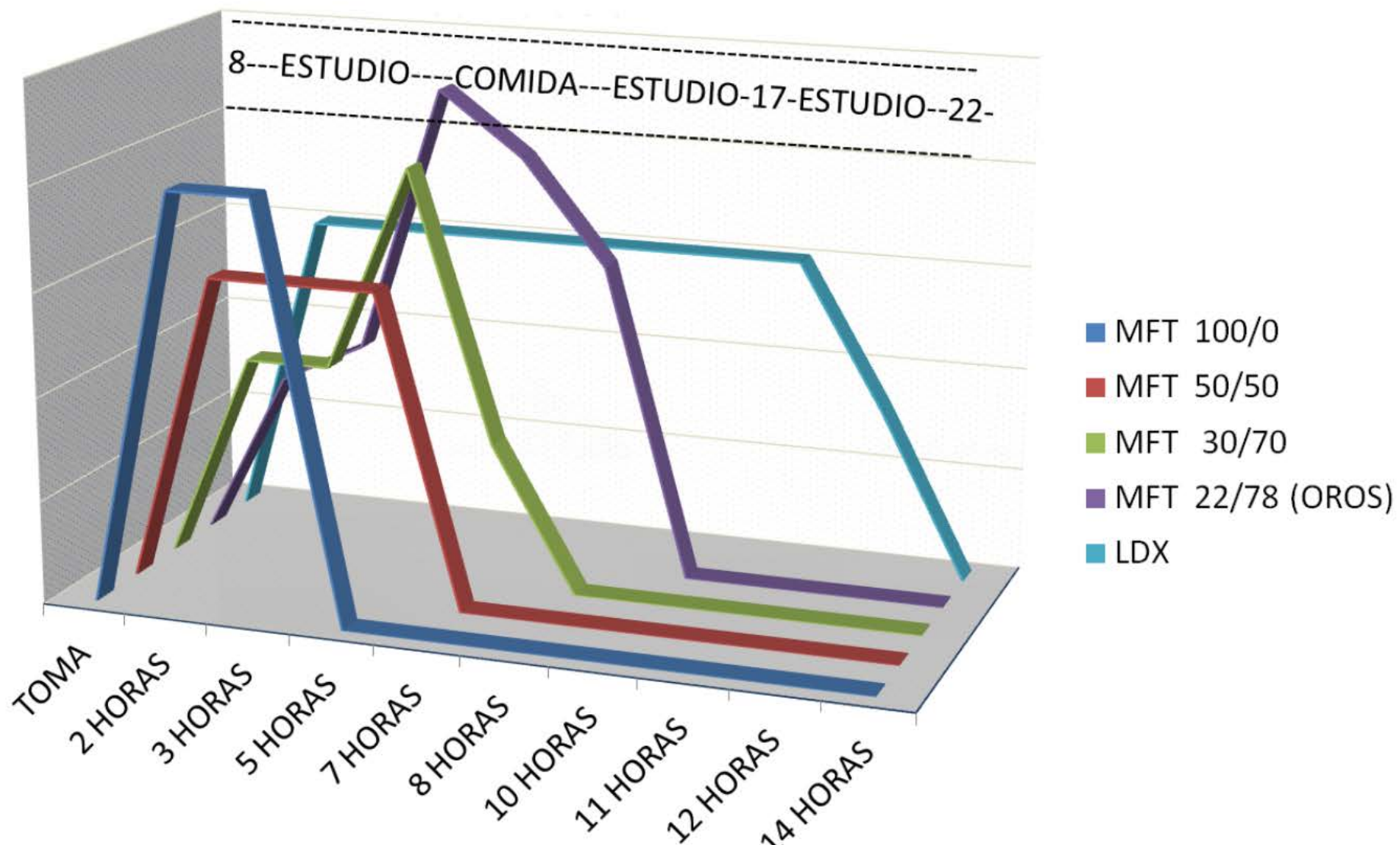
7

30% / 70% (pellets)

8

22% / 78% (OROS)

10



Variabilidad del efecto MFT según absorción (representación didáctica), comparación con LDX.

RESPUESTA INADECUADA

- Efecto: con altibajos, insuficiente duración
- Control de síntomas insuficiente
- Si descartamos factores externos, y si tras ajustar el tratamiento con misma medicación, persiste respuesta inadecuada:

Según literatura: cambio de estimulante debería dar una buena respuesta.

Estudio sobre el cambio de estrategia terapéutica (Invanep)

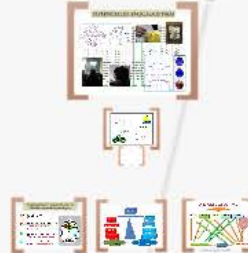
OBJETIVOS

- Cambio a Lisdexamfetamina ante una respuesta inadecuada.
- Establecer los motivos del cambio.
- Valoración respuesta del cambio a LDX.
- Comparar con otros estadios.

PACIENTES Y MÉTODO

- 41 pacientes TDAH con respuesta inadecuada.
- Apoyo con Potenciales Evocados de latencia corta P300, funciones ejecutivas.
- Valoración de síntomas antes y después del cambio mediante escalar:
- ADHD-AS (atención), CGI-S (severidad), CHP-AE (calidad), WISC-III (inteligencia)

MATERIAL Y MÉTODO



OBJETIVOS

- Cambio a Lisdexanfetamina ante una respuesta inadecuada:
- Establecer los motivos del cambio
- Valoración/respuesta del cambio a LDX
- Comparar con otros estudios.

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO

- Análisis prospectivo de observación clínica en **41 pacientes** del centro de referencia
- fueron cambiados a LDX
- por **falta de respuesta** adecuada a juicio del clínico

- **Criterios de inclusión:** pacientes TDAH con tratamiento establecido, y respuesta parcial, o brevedad del control de síntomas.
- **Se excluyeron:** pacientes con respuesta satisfactoria al tratamiento establecido.
- Iniciaron dosis de 30 mg, y se fue subiendo la dosis (50 mg, 70 mg) según necesidad clínica.

Se analizaron:

- datos **demográficos**
- **motivos** del cambio
- valoración **síntomas** (ADHD-RS)
- impresión de **severidad** de síntomas: (CGI-S)
- **salud** percibida (CHIP-AE).
- **Funcionalidad** (WFIRS)

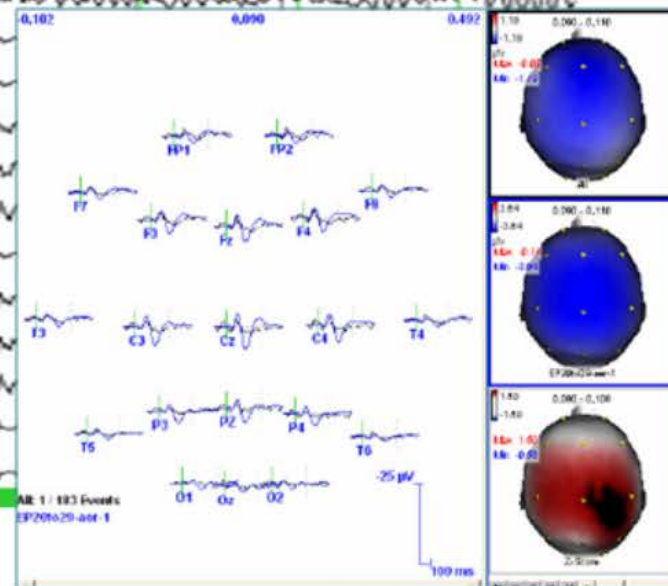
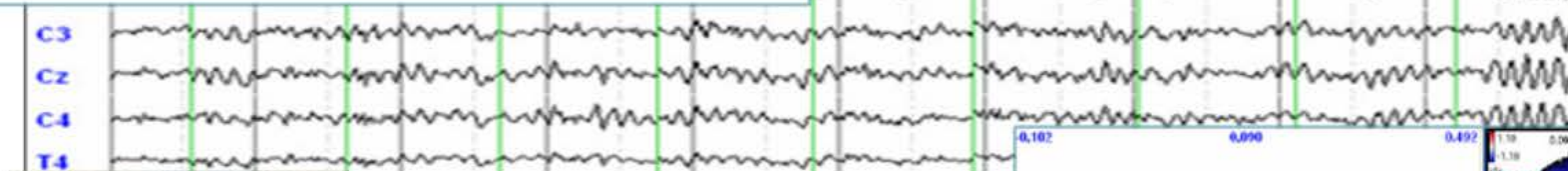
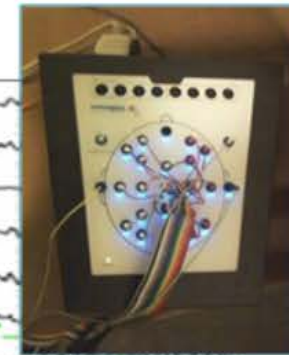
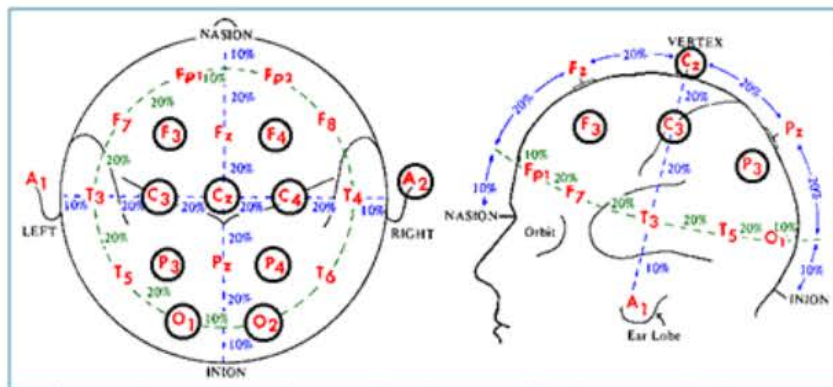
DISEÑO

- Análisis **prospectivo** de observación clínica en **41 pacientes** del centro de referencia
- fueron cambiados a **LDX**
- por **falta de respuesta** adecuada a juicio del clínico

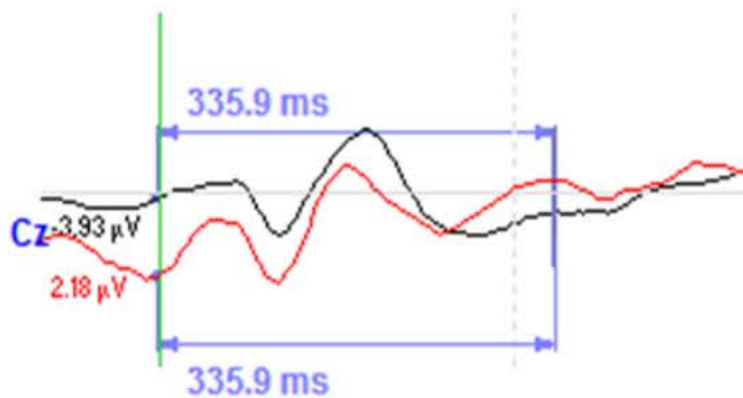
PACIENTES Y MÉTODO

- 41 pacientes TDAH con respuesta inadecuada.
- Apoyo con **Potenciales Evocados de latencia tardía P300**, funciones ejecutivas.
- Valoración de **síntomas** antes y después del cambio mediante escalas:
ADHD-RS (síntomas), **CGI-S** (severidad), **CHIP-AE** (salud), **WIFRS** (funcionalidad)

POTENCIALES EVOCADOS P300



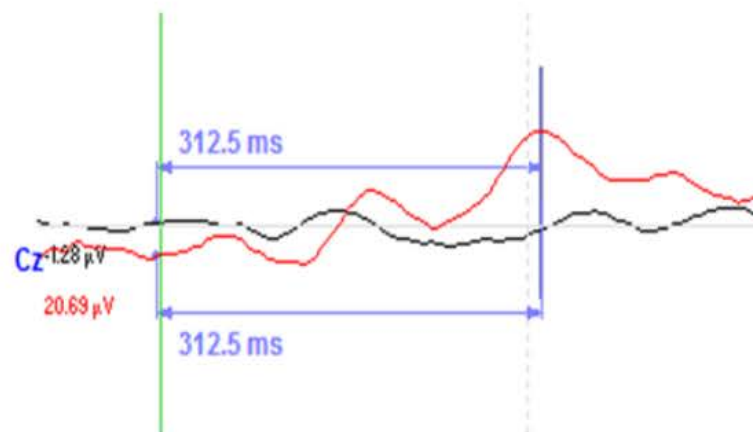
PRE-TRATAMIENTO



POST-TRATAMIENTO

Frequent: 1 / 160 Eventos

Rare: 1 / 40 Eventos





International Journal of Psychophysiology 38 (2000) 3–19

INTERNATIONAL
JOURNAL OF
PSYCHOPHYSIOLOGY

www.elsevier.nl/locate/ijpsycho

P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings

John Polich^{a,*}, Kathryn L. Herbst^b

^a*Department of Neuropharmacology, TPC-10, The Scripps Research Institute, 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA*

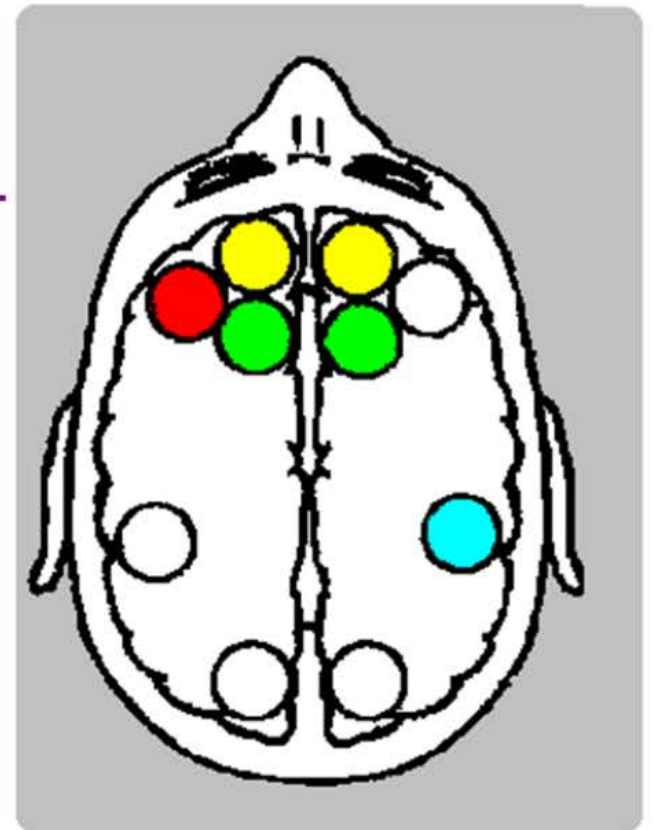
^b*Department of Psychology, University of California, San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093, USA*

Received 1 September 1999; received in revised form 2 April 2000; accepted 2 May 2000

- ↑ **Latencia** : velocidad de procesamiento.
- ↓ **Amplitud**: relevancia, categorización, impulsividad, control inhibitorio, memoria de trabajo.

Representación topográfica de la Evaluación neuropsicológica

- Frontal Anterior: RT
RT- Tiempo de Reacción
- Frontal dorsolateral Izquierdo: WCST
COG - Flexibilidad Cognitiva
(Wisconsin C.S.T.)
- Frontal medial, Cíngulo: CPT – TOL
CPT-Test de atención sostenida
- Parietal Derecho: SAT – TOL
SAT-Test de atención selectiva



Funciones ejecutivas

Atención sostenida

Hiperactividad

Control de impulsos

Problemas externalizantes

Mejoran ++ con ESTIMULANTES

Atención selectiva

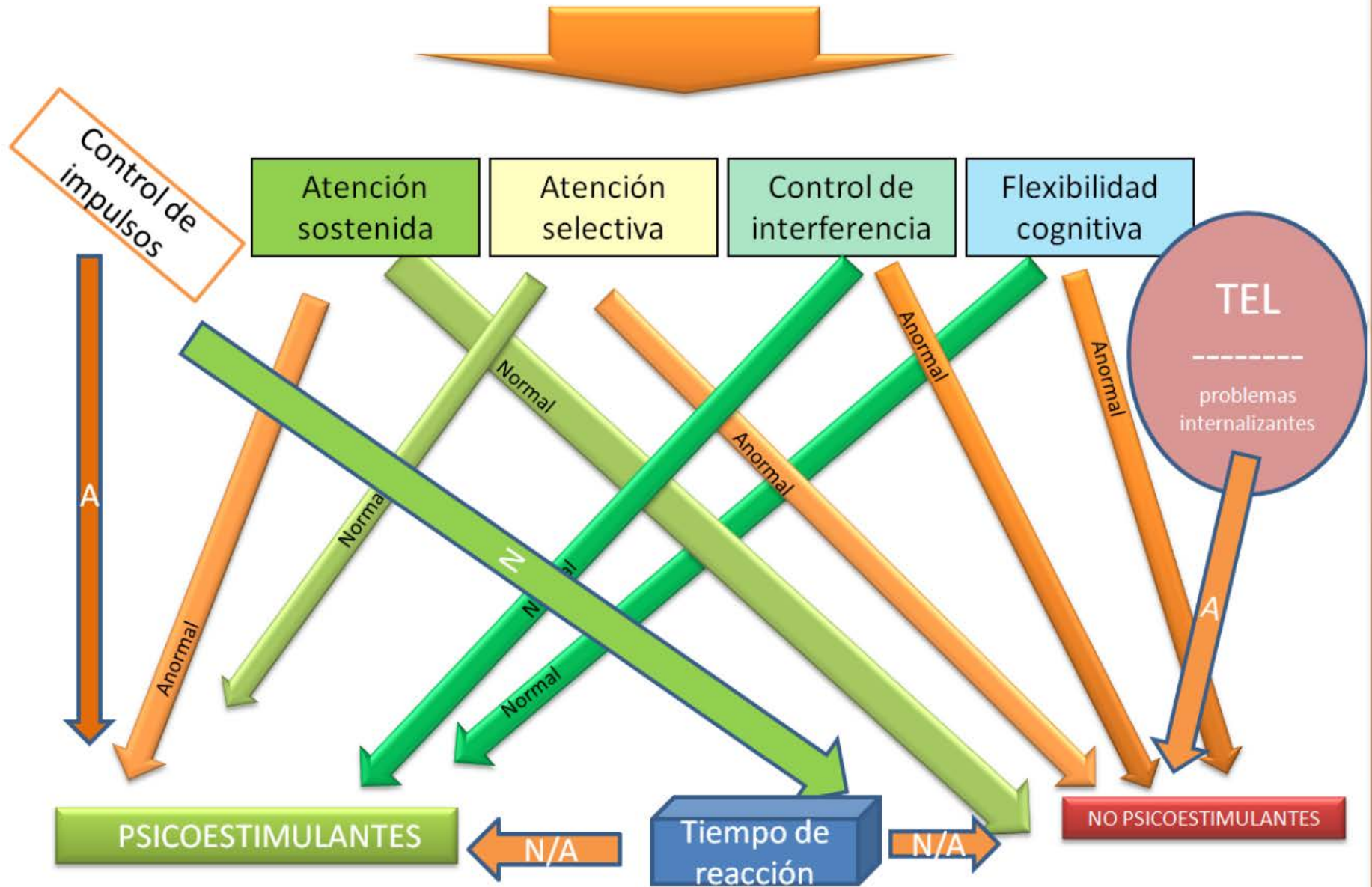
Flexibilidad cognitiva

Control de interferencia

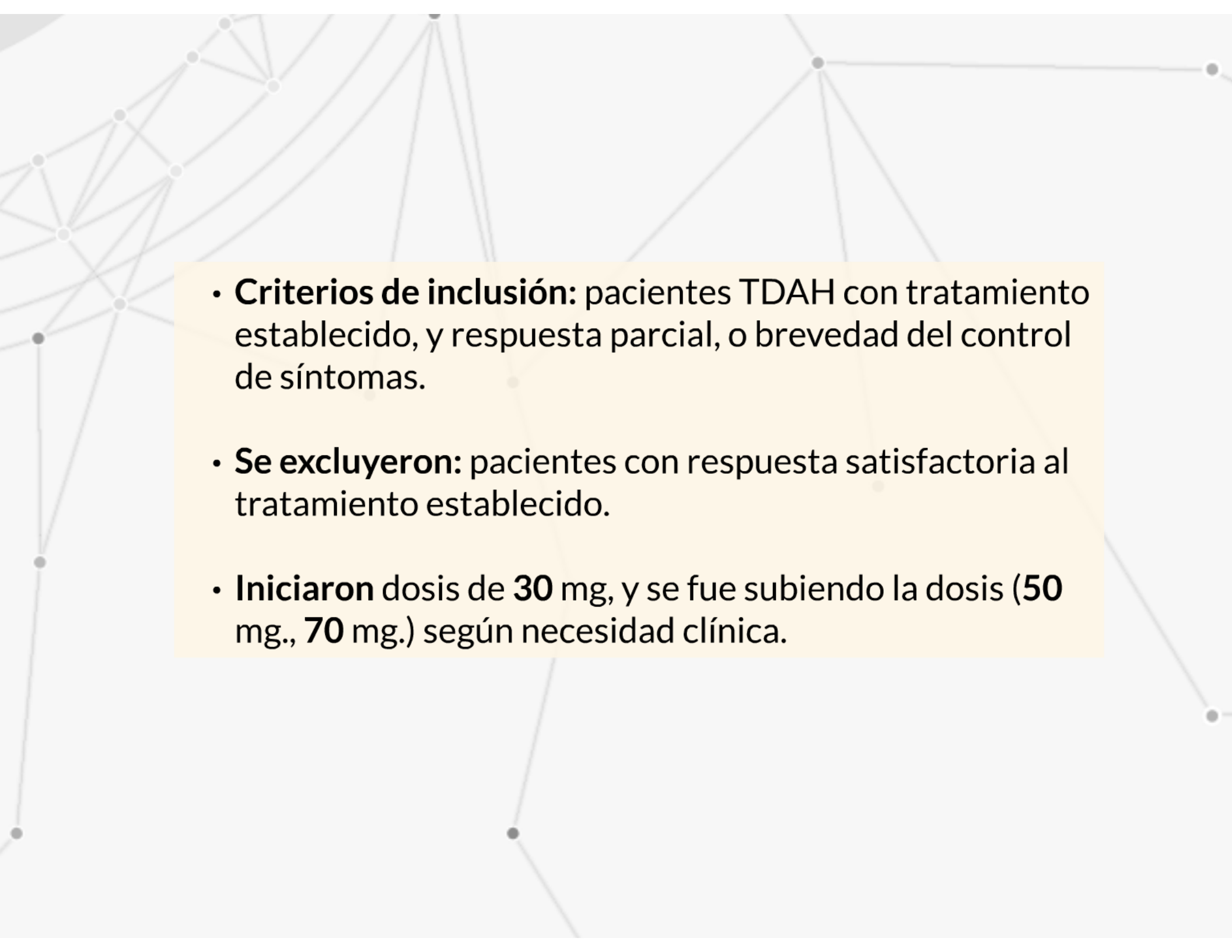
Problemas internalizantes

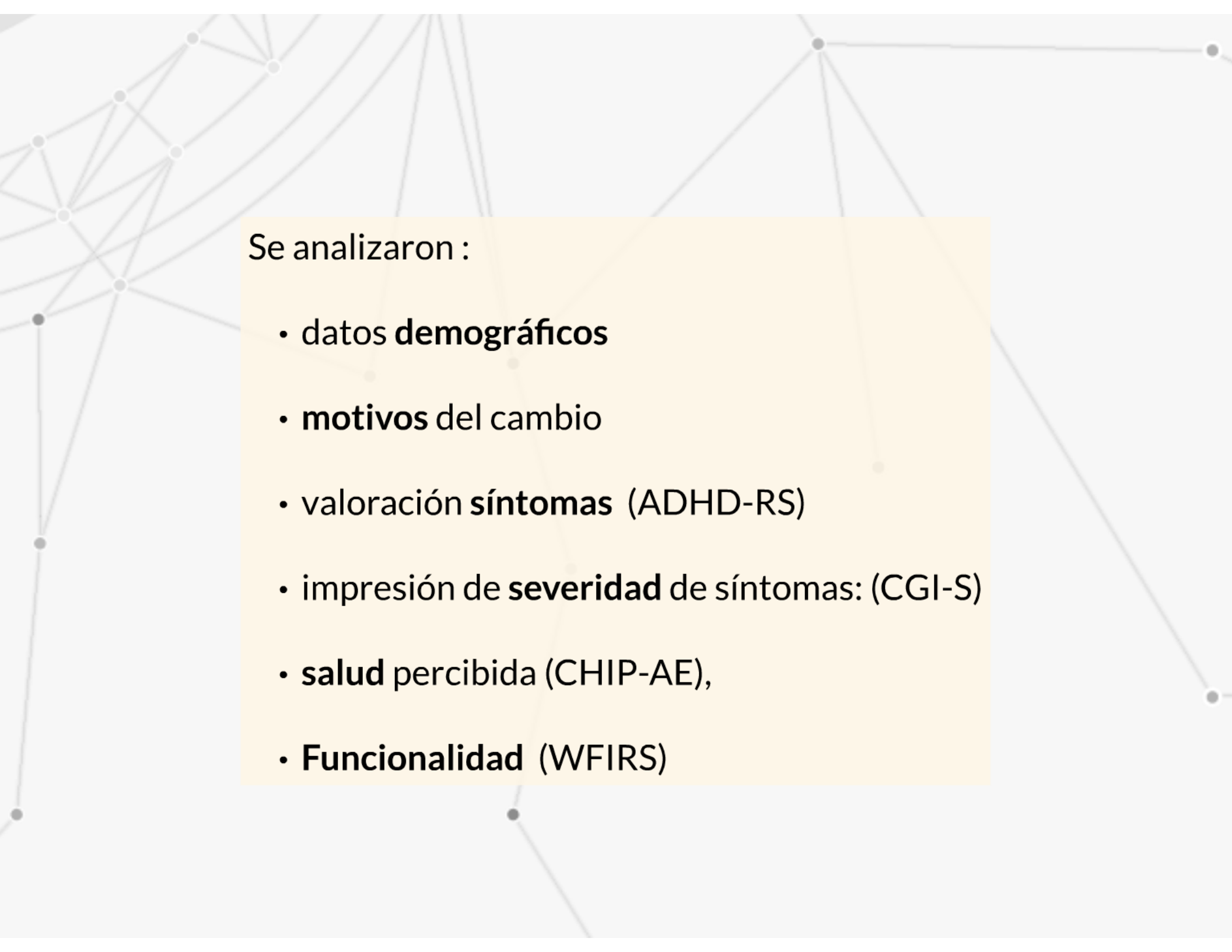
Mejoran ++ con "NO ESTIMULANTES"

FUNCIONES EJECUTIVAS



(Mulas, et al. Rev Neurol 2012;54 (S3): S41-S53)

- 
- **Criterios de inclusión:** pacientes TDAH con tratamiento establecido, y respuesta parcial, o brevedad del control de síntomas.
 - **Se excluyeron:** pacientes con respuesta satisfactoria al tratamiento establecido.
 - **Iniciaron** dosis de **30** mg, y se fue subiendo la dosis (**50** mg., **70** mg.) según necesidad clínica.



Se analizaron :

- datos **demográficos**
- **motivos** del cambio
- valoración **síntomas** (ADHD-RS)
- impresión de **severidad** de síntomas: (CGI-S)
- **salud** percibida (CHIP-AE),
- **Funcionalidad** (WFIRS)

RESULTADOS del estudio

41 pacientes

Datos demográficos, media (SD): edad 13,6 (3,4) años, peso 54,6 (13,2) kg, talla 158,5 (17,2) cm, IMC 20,9 (3,5)



Medicación previa:

MPH 82%
 otros 48%
 liberación modificada: 50/50 32%
 30/70 8%
 Atomoxetina 12%

Motivos del cambio (no excluyentes):

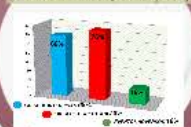
falta de cobertura 76%
 falta de intensidad efecto 68%
 eventos adversos 16%

Test previos y posteriores al cambio:

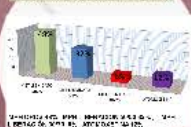
ADHD-DS 18 ítems:
 0 a 3 puntos/cada ítem / máx. 54p.
 (padres)

CGI-S:
 (expresión global de severidad de síntomas)
 0 a 7 puntos (7: muy severo) (clínico)

Motivos del Cambio (no excluyentes)



Medicación previa antes del cambio



ADHD-RS

ADHD previo (bajo tratamiento): 24,54 (+/- 6,3) puntos / 54p.

ADHD posterior:
 6 meses: 17,77 (+/- 5,9) puntos.
 (descenso=mejoría)
 9 meses: 12,01 (+/- 3,2) puntos
 (descenso=mejoría)

Mejoría global significativa:
 descenso 12,53 puntos



CGI-S

Clinical Global Impression-Severity

CGI-S previo 5,09p
 CGI-S post:
 6º mes 3,09 p.
 9º mes 2,91 p.
 (descenso=mejoría)
 Descenso significativo: 2,18 p.



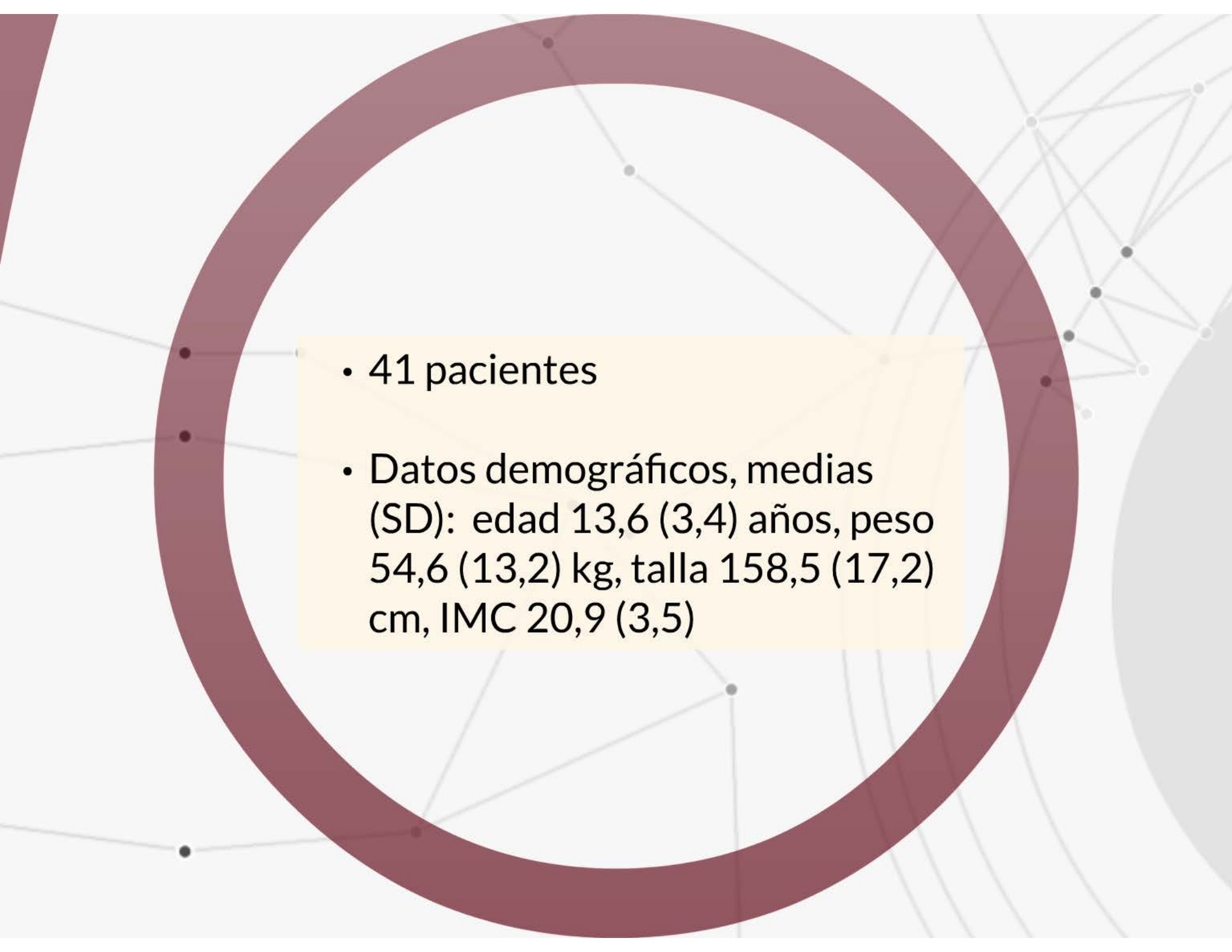
CHIP-AE, WFIRS

Las valoraciones de WFIRS y CHIP-AE, han alcanzado mejoras no significativas en este estudio.

Tener en cuenta que: partimos de un tratamiento previo.

RESULTADOS



- 
- 41 pacientes
 - Datos demográficos, medias (SD): edad 13,6 (3,4) años, peso 54,6 (13,2) kg, talla 158,5 (17,2) cm, IMC 20,9 (3,5)

Sexo	Edad	Peso	Talla	IMC
9 ♀	13,6 años	54,6 K.	158,5 cm.	20,9
32 ♂				

Género: 32 pacientes de g. masculino y 9 de g. femenino

Datos demográficos: edad 13,6 años; peso 54,6 kg; talla 158,5cm; IMC 20,9.

Medicación previa :

MPH 82%

oros 48%

liberación modificada:

50/50 32%

30/70 8%

Atomoxetina 12% .

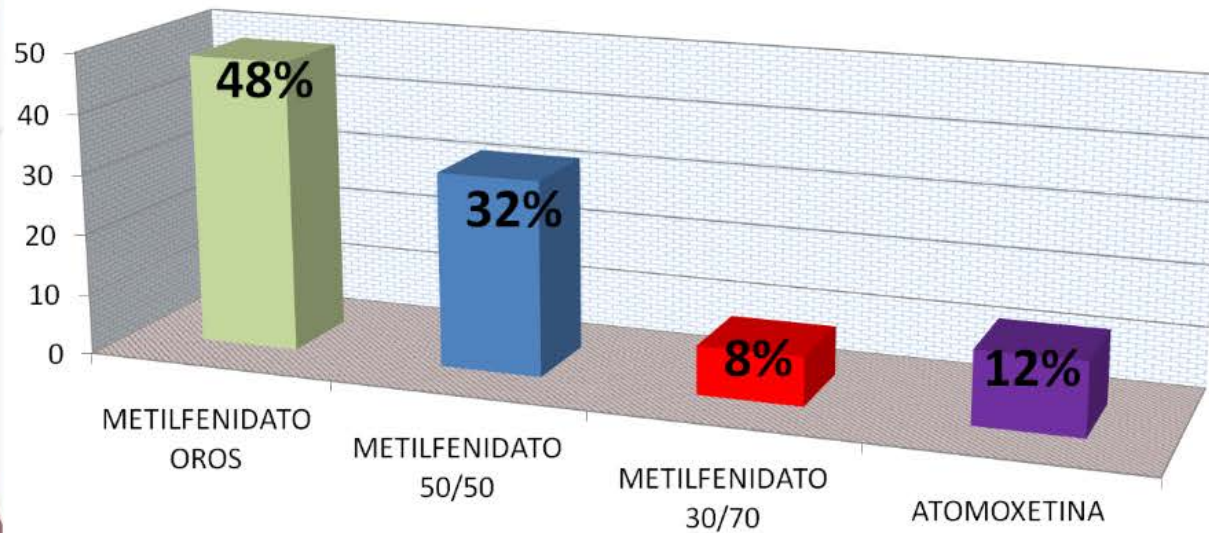
Motivos del cambio (no excluyentes):

falta de cobertura **76%**

falta de intensidad efecto **68%**

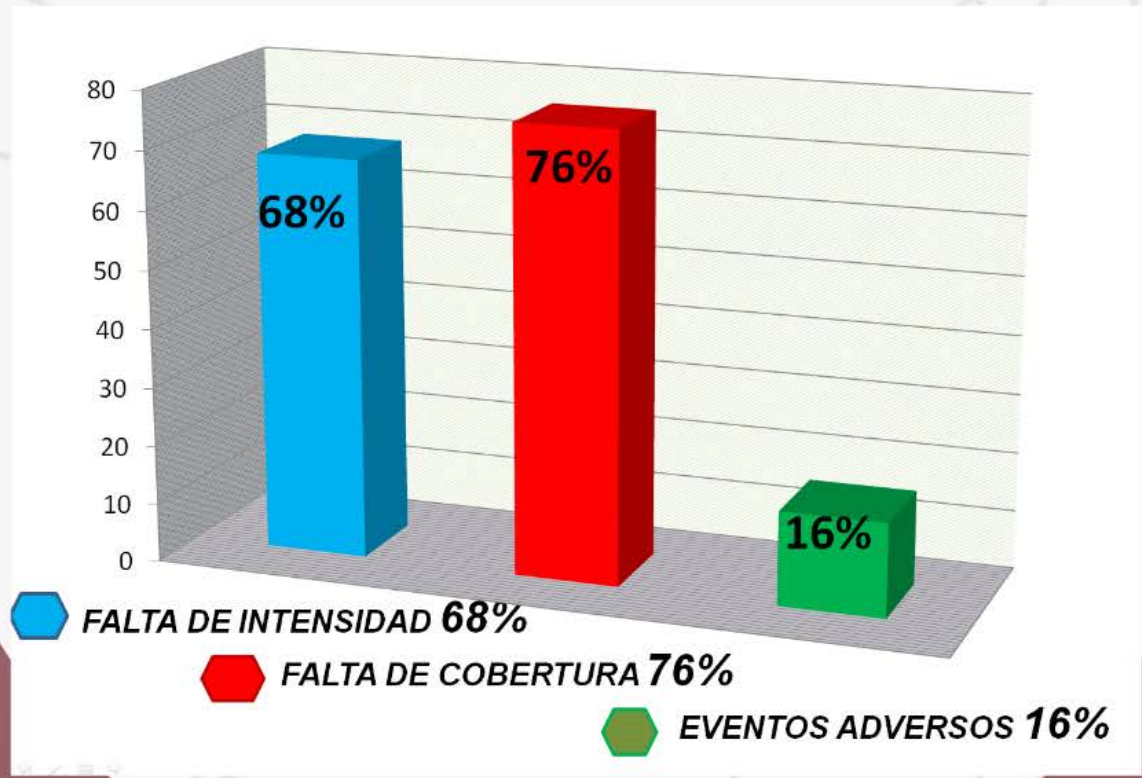
eventos adversos **16%**

Medicación previa antes del cambio



MPH OROS 48% , MPH LIBERACIÓN 50/50 32% , MPH LIBERACIÓN 30/70 8% , ATOMOXETINA 12%

Motivos del Cambio (no excluyentes)



Test previos y posteriores al cambio:

ADHD-RS 18 ítems:

0 a 3 puntos cada ítem ; **máx. 54p.**
(padres)

CGI-S:

(impresión global de severidad de
síntomas)

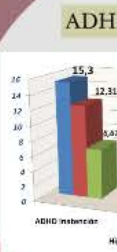
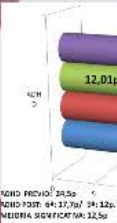
0 a 7 puntos (7: muy severo)
(clínico)

ADHD-RS

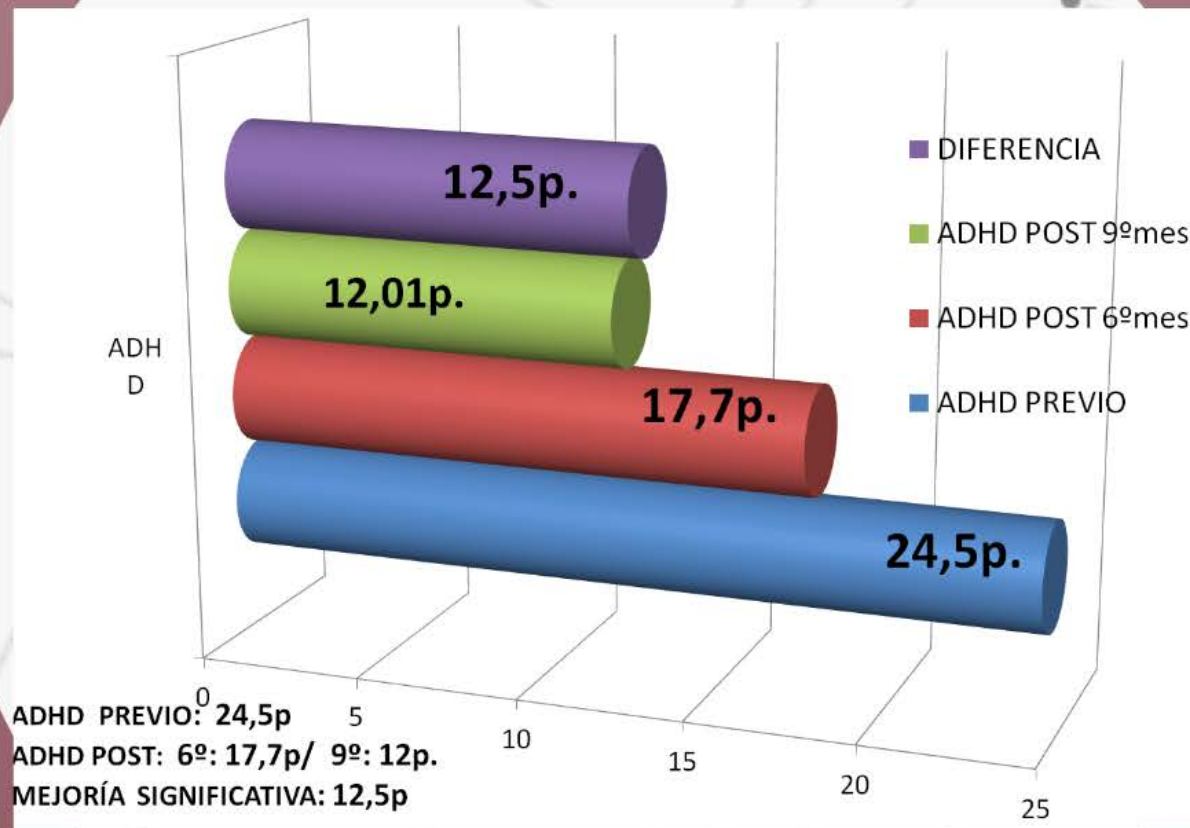
ADHD previo (bajo tratamiento):
24.54 (+/- 6,3) puntos / 54p.

ADHD posterior :
6 meses: **17.77** (+/- 5,9) puntos.
(descenso= mejoría).
9 meses: **12.01** (+/- 3,2) puntos
(descenso= mejoría).

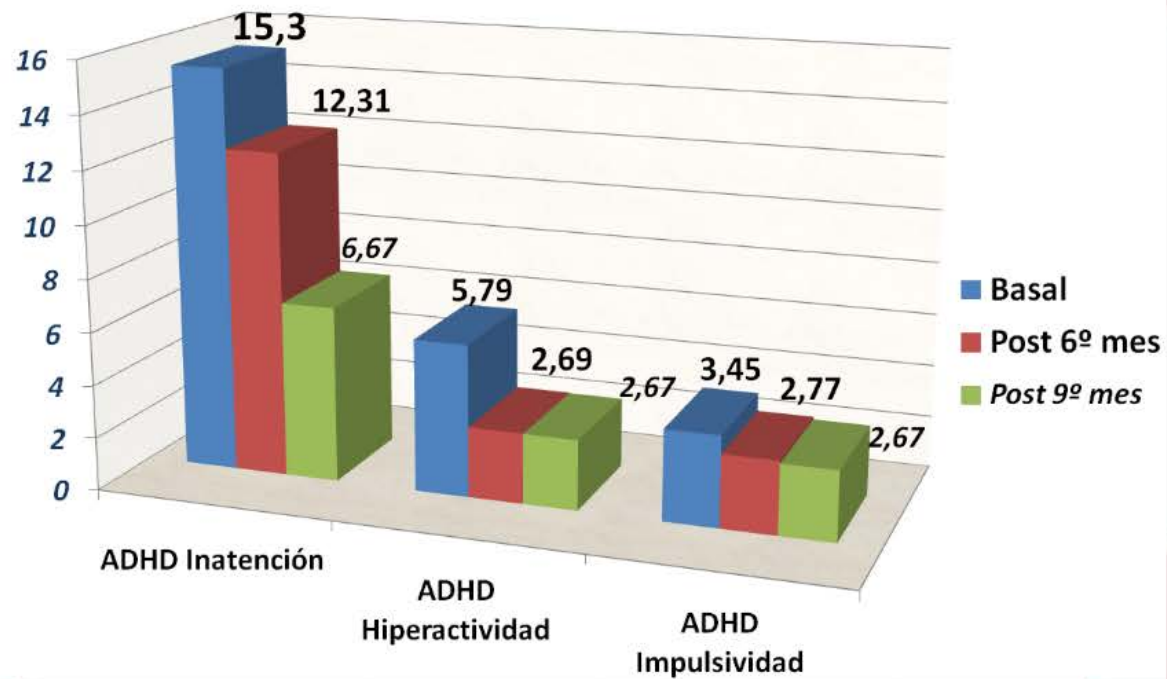
Mejoría global significativa:
descenso **12.53** puntos.



ADHD-RS



ADHD por síntomas



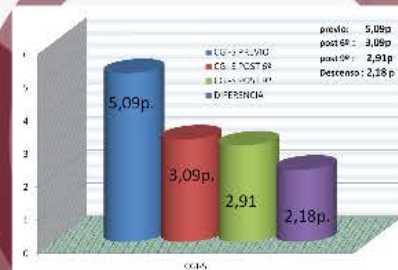
CGI-S

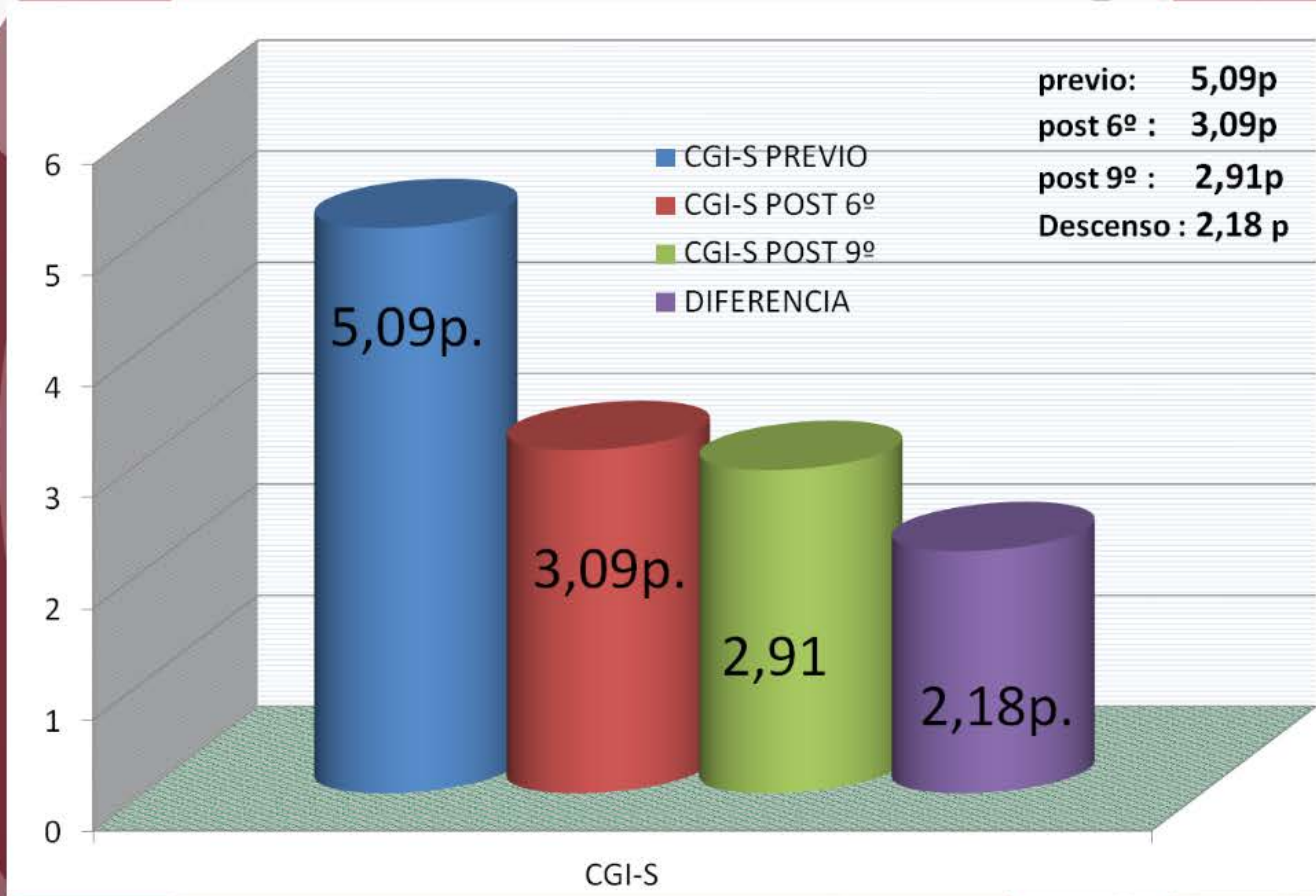
Clinical Global Impression-Severity

- CGI-S previo 5,09p
- CGI-S post.
 - 6° mes 3,09 p.
 - 9° mes 2,91 p.

(descenso= mejoría)

Descenso significativo : 2,18 p.



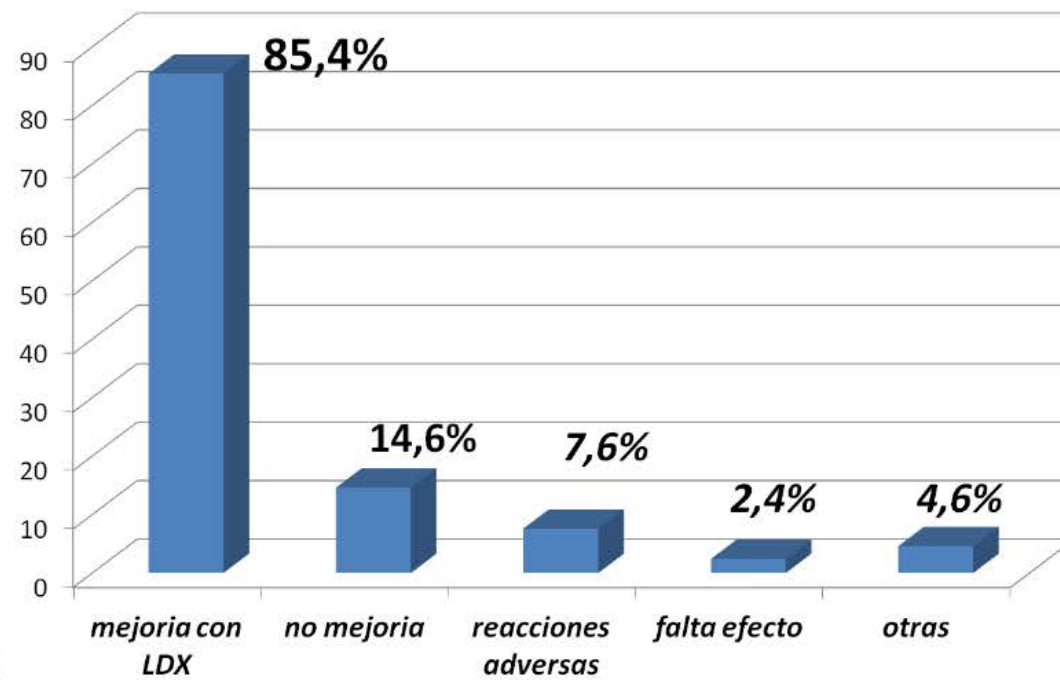


CHIP-AE, WFIRS

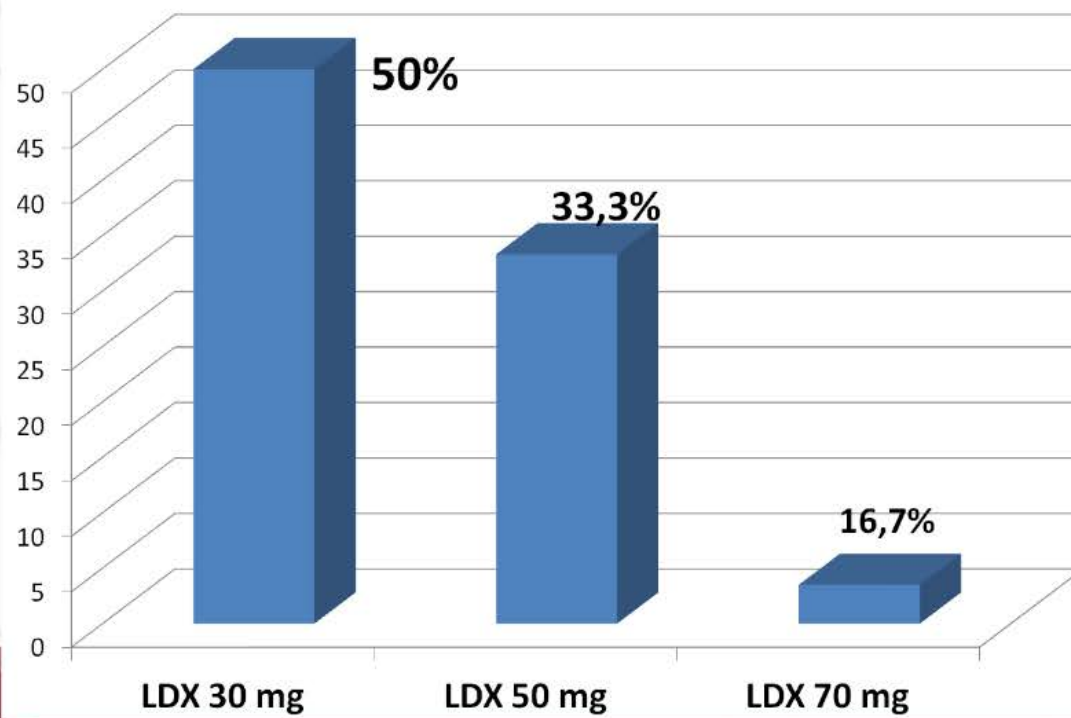
Las valoraciones de WFIRS y CHIP-AE, han obtenido **mejorías no significativas** en este estudio.

Tener en cuenta que: **partimos de un tratamiento previo.**

RESULTADOS



RESULTADOS



Conclusiones

El cambio a LDX, fue por : ***falta de intensidad en el efecto y/o falta de cobertura*** del tratamiento previo

Resultó una mejora sintomática general en todas las escalas usadas.

Reducción significativa de síntomas: En 86% de pacientes mejoró el ADHD-RS y CGI-S, **resultados similares a otros estudios** (81% E Cardó et al. Rev Neurol 2013;57).

Perfil de seguridad similar a otros estimulantes

Cambio en la Estrategia Terapéutica Estimulante en el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad



Cursos
Neuropediatría y
Neuropsicología
Infantil
Valencia

AVANCE

XVIII CURSO

INTERNACIONAL DE ACTUALIZACIÓN EN
NEUROPIEDIATRÍA Y NEUROPSICOLOGÍA INFANTIL

TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

Valencia, 4 y 5 de Marzo de 2016
Colegio Oficial de Médicos de Valencia



Horacio Silva (Óleo sobre lienzo)

ORGANIZACIÓN

Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica (INVANEP)
Director: Dr. Fernando Mulas

Web XVIII Curso <http://www.invanep.com/curso2016> (disponible 2 meses antes)

XVIII INTERNACIONAL DE ACTUALIZACIÓN EN NEUROPIEDIATRÍA Y NEUROPSICOLOGÍA INFANTIL TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

Valencia, 4 y 5 de Marzo de 2016
Colegio Oficial de Médicos de Valencia

BLOQUES TEMÁTICOS

- TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA)
- TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN
E HIPERACTIVIDAD (TDAH)
- DIFICULTADES DEL APRENDIZAJE
- TRASTORNOS DEL LENGUAJE
- FUNCIÓN BIOELÉCTRICA CEREBRAL
Y NEURODESARROLLO
- TRASTORNOS EPILÉPTICOS

INFORMACIÓN:

INVANEP Instituto Valenciano de Neurología Pediátrica
C/. Artes Gráficas, 23 bajo
46010 VALENCIA · Teléfono 96 361 33 00
e-mail: secretaria@invanep.com

INSCRIPCIONES:

Viajes El Corte Inglés. División de Congresos
Gran Vía Fernando el Católico 3 bajo - 46008 Valencia
Tfno. 963 107 189 · Fax 963 411 046
e-mail: congresos.valencia@viajeseci.es

**CURSOS RECONOCIDOS DE INTERÉS CIENTÍFICO - SANITARIO POR
LA CONSELLERIA DE SANIDAD DE LA GENERALITAT VALENCIANA**

**CURSO ACREDITADO CON 2,6 CRÉDITOS POR LA COMISIÓN
DE FORMACIÓN CONTINUADA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA,
SISTEMA NACIONAL DE SALUD (SNS).**

Impresión: Centro Español de Impresión (CAE)





Gracias por la atención



www.invanep.com