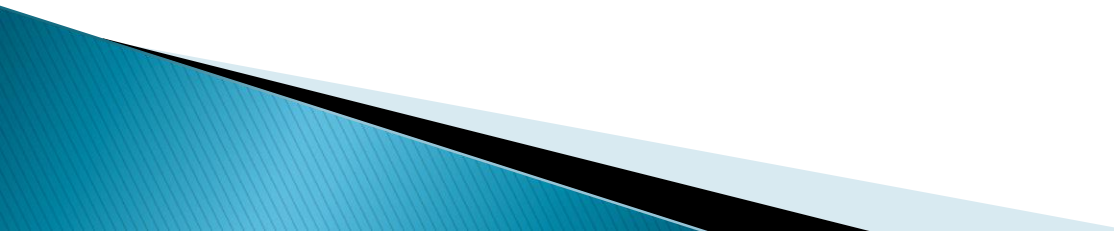


Eficacia y seguridad del metilfenidato en el tratamiento del TDAH: revisión casuística

G. Lorenzo Sanz, S. Rekarte Gacía, E. Blitz Castro, M. Escribano Muñoz

XIII Abordaje multidisciplinar de los Trastornos del Neurodesarrollo en la Infancia
H. U. Ramón y Cajal, Madrid
2 y 3 de noviembre de 2017

Índice

- ▶ Tratamiento del TDAH. Tratamiento farmacológico
 - ▶ Mecanismo de acción del metilfenidato
 - ▶ Eficacia
 - ▶ Seguridad. Efectos adversos
 - ▶ Aspectos prácticos
 - ▶ Revisión de casos
 - ▶ Conclusiones
- 

Tratamiento del TDAH

- ▶ Objetivos: reducir síntomas, reducir riesgo, educar al paciente y adaptar el entorno.
- ▶ Multimodal y multidisciplinar
- ▶ Dos pilares fundamentales:
 - – Medidas psicoeducativas y psicológico-cognitivas
 - – Farmacológico

Tratamiento farmacológico

▶ Psicoestimulantes (primera línea de tratamiento)

◦ METILFENIDATO

- LP {
- Acción corta (LI): *Rubifen, Medicebran*. Efecto 4 horas
 - Acción intermedia: *Medikinet 50:50, Equasym 30:70*. Efecto 8 horas.
 - Acción prolongada: *Concerta, Rubicrono*, genéricos (*Sandoz, Mylan, Tecnigen*) 22:78. Efecto 12 horas.
- **LISDEXANFETAMINA**: *Elvanse*

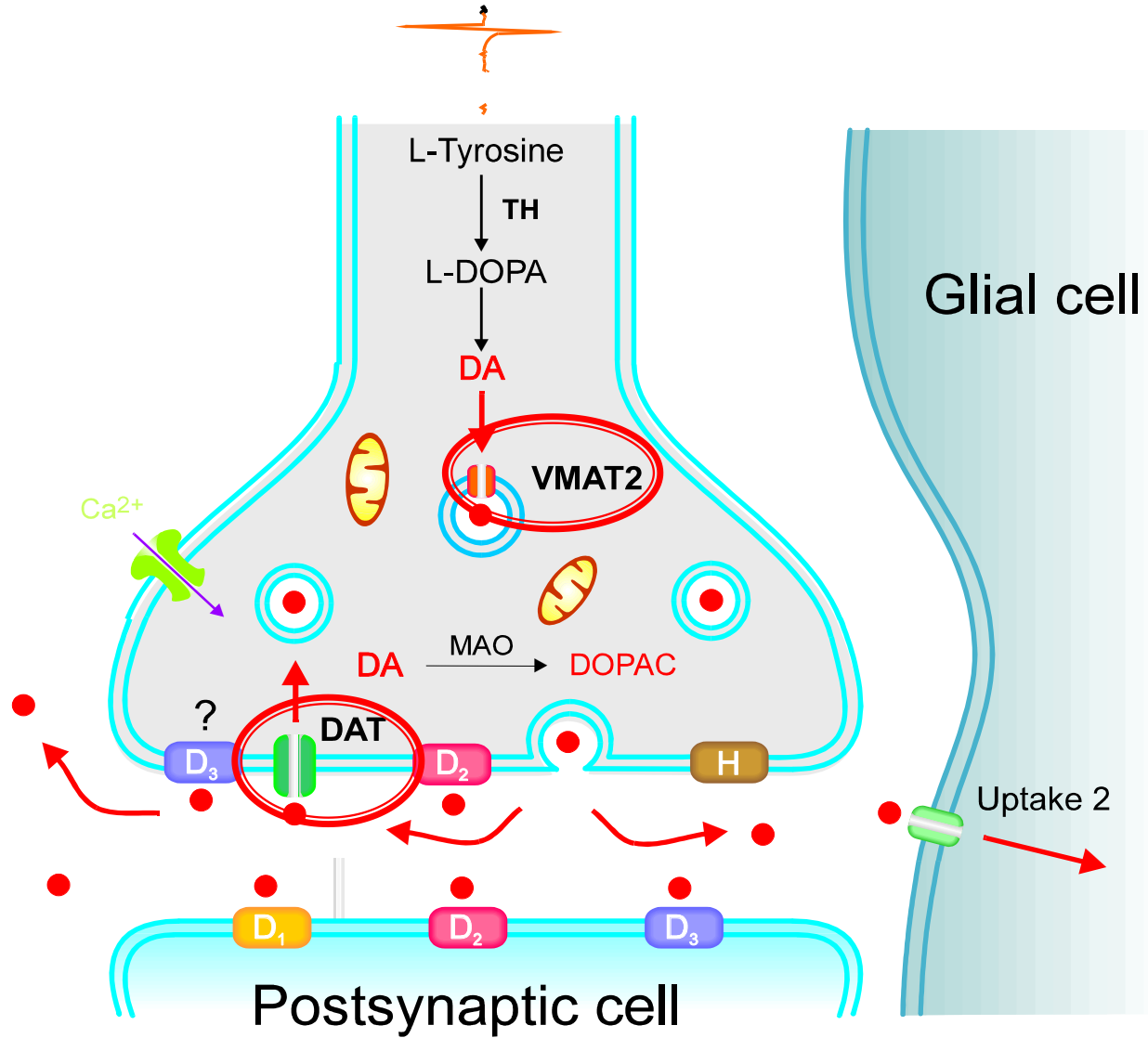
▶ No psicoestimulantes

- **Atomoxetina**: *Strattera*
- **Alfa-2 agonistas**: guanfacina de acción prolongada (*Intuniv*)

Metilfenidato: ¿cómo actúa?

- ▶ En el TDAH existe una hipofunción dopaminérgica por hiperfunción del transportador de dopamina (DA): DAT1, que introduce la DA desde la hendidura sináptica al citosol.
- ▶ Los psicoestimulantes tienen afinidad por el DAT, por poseer una **estructura química similar a los neurotransmisores catecolaminérgicos (NA, DA)**:
 - Bloqueo del DAT → inhibición de la recaptación presináptica de catecolaminas DA (+) y NA → aumento de la tasa de catecolaminas en la hendidura sináptica → activación de los receptores postsinápticos de DA y NA.

Terminal nerviosa DA



Eficacia del metilfenidato

- ▶ **Primera línea de tratamiento en el TDAH.** El metilfenidato es eficaz en el 70% de los niños y adolescentes con TDAH y tiene escasos efectos adversos con un elevado TE (0,7–0,9) y un NNT de 2,6.

	LDX	MTF	ATX
TE	1.3–1.5	0.7–0.9	0.6
NNT	2	2.6	–

- ▶ Mejora los síntomas nucleares y algunas comorbilidades (trastorno de conducta y trastornos del aprendizaje).
- ▶ Previene y disminuye el consumo y abuso de sustancias en el adulto

Fernandez-Jaén, A, Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Perrone AL, Calleja Pérez B. Psicofarmacología del TDAH: estimulantes. En: Soutullo. Guía Esencial de Psicofarmacología del Niño y del Adolescente. 2ª Edición. Madrid: Editorial médica Panamericana; 2017: 79–92.

Seguridad del metilfenidato

Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials

Ole Jakob Storebø,^{1,2,3} Helle B Krogh,^{1,2} Erica Ramstad,^{1,2} Carlos R Moreira-Maia,⁴ Mathilde Holmskov,¹ Maria Skoog,⁵ Trine Danvad Nilausen,¹ Frederik L Magnusson,¹ Morris Zwi,⁶ Donna Gillies,⁷ Susanne Rosendal,⁸ Camilla Groth,⁹ Kirsten Buch Rasmussen,¹ Dorothy Gauci,¹⁰ Richard Kirubakaran,¹¹ Bente Forsbøl,² Erik Simonsen,^{1,12} Christian Gluud^{5,13}

Conclusiones:

- MTF mejora síntomas, comportamiento y calidad de vida de niños y adolescentes con TDAH
- No ↑ de efectos adversos de alto riesgo a corto plazo
- ↑ de efectos adversos de bajo riesgo

Efectos secundarios

- ▶ Aparecen en el 30% de los pacientes tratados. Suelen ser leves y/o transitorios. Condiciona la retirada del tratamiento en menos del 4–5% de los casos.
- ▶ Principalmente:
 - Efectos sobre el peso y la talla: disminución del apetito
 - Insomnio
 - Efectos cardiovasculares: efectos simpaticomiméticos (aumento de TA y FC)

Efectos sobre el peso y la talla

Weight, Height, and Body Mass Index in Patients
with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder
Treated with Methylphenidate

**Peso e IMC disminuyen ligeramente tras 2
años de MTF**

An

La talla adulta no parece modificarse

Pieter J. Hoekstra (2017)

**An update on the safety of psychostimulants for the treatment of
attention-deficit/hyperactivity disorder**

Expert Opinion on Drug Safety, 16:4, 455–464.

Efectos cardiovasculares

Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine

Leonie Hennissen¹  · Mireille J. Bakker¹ · Tobias Banaschewski³ · Sara Carucci⁴ · David Coghill^{5,14} · Marina Danckaerts⁶ · Ralf W. Dittmann³ · Chris Hollis⁷ · Hanna Kovshoff⁸ · Suzanne McCarthy⁹ · Peter Nagy¹⁰ · Edmund Sonuga-Barke⁸ · Ian C. K. Wong^{12,13} · Alessandro Zuddas⁴ · Eric Rosenthal¹¹ · Jan K. Buitelaar^{1,2} · The ADDUCE consortium

- Efecto estadísticamente significativo únicamente en aumento de TAS
- Incrementos muy discretos de la FC y TA
- Los efectos CV que aparecen son de bajo riesgo
- Se requiere control de FC y TA en pacientes tratados farmacológicamente

Otros efectos secundarios

Response to methylphenidate by adult and pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: the Spanish multicenter DIHANA study

JR Valdizán-Usón¹
 A Cánovas-Martínez²
 MT De Lucas-Taracena³
 F Díaz-Atienza⁴
 LS Eddy-Ives⁵
 A Fernández-Jaén⁶
 M Fernández-Pérez⁷
 M García-Giral⁸
 P García-Magán⁹
 M Garraus-Oneca¹⁰
 MA Idiazábal-Alecha¹¹
 M López-Benito¹²
 G Lorenzo-Sanz¹³
 J Martínez-Antón¹⁴
 MA Martínez-Granero¹⁵
 F Montañés-Rada¹⁶
 F Mulas-Delgado¹⁷
 G Ochando-Perales¹⁸
 E Ortega-García¹⁹
 A Pelaz-Antolín²⁰
 JA Ramos-Quiroga²¹
 FC Ruiz-Sanz²²
 J Vaquerizo-Madrid²³
 A Yusta-Izquierdo²⁴

Table 5 Most commonly reported adverse events

	Total	<6 years	6–16 years	17–65 years
Appetite and nutrition disorders	70 (29.91)	9 (3.85)	59 (25.21)	2 (0.85)
Sleep disorders	35 (14.96)	2 (0.85)	31 (13.25)	2 (0.85)
Physical activity modifications	17 (7.26)	–	16 (6.84)	1 (0.43)
Personality and behavior disorders	15 (6.41)	1 (0.43)	14 (5.98)	–
Nonspecific Pathogen infections (n)	13 (5.56)	1 (0.43)	12 (5.13)	–
Headaches	12 (5.13)	1 (0.43)	10 (4.27)	1 (0.43)
Gastrointestinal symptomatology	9 (3.85)	3 (1.28)	6 (2.56)	–
Other less frequent AEs	63 (26.92)	6 (2.56)	51 (21.79)	6 (2.56)
Total	234 (100)	23 (9.83)	199 (85.03)	12 (5.12)

Abbreviation: AEs, adverse events.

Otras consideraciones

- ▶ Vigilancia más estrecha en:
 - TICS
 - Epilepsia

Otras consideraciones

- ▶ Vigilancia más estrecha en:
 - TICS
 - Epilepsia

Annabeth P. Groenman, Lizanne J.S. Schweren, Andrea Dietrich & Pieter J. Hoekstra (2017)

An update on the safety of psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder

Expert Opinion on Drug Safety, 16:4, 455–464.

- Vínculo no claramente establecido
- Predisposición a tics en pacientes TDAH

Otras consideraciones

- ▶ Vigilancia más estrecha en:
 - TICS
 - Epilepsia

–Mejoría de síntomas TDAH en el 70% de pacientes y no aumento de frecuencia de crisis epilépticas en más del 90%

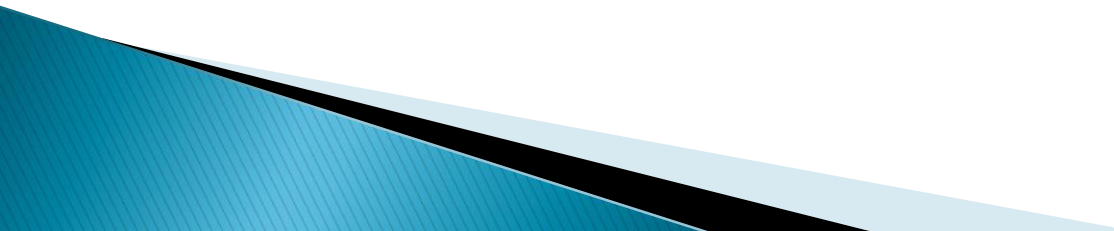
–Uso de metilfenidato en pacientes epilépticos estables con TDAH está justificado

MTF DE LIBERACIÓN INMEDIATA VS. LIBERACIÓN PROLONGADA / INTERMEDIA. ASPECTOS PRÁCTICOS

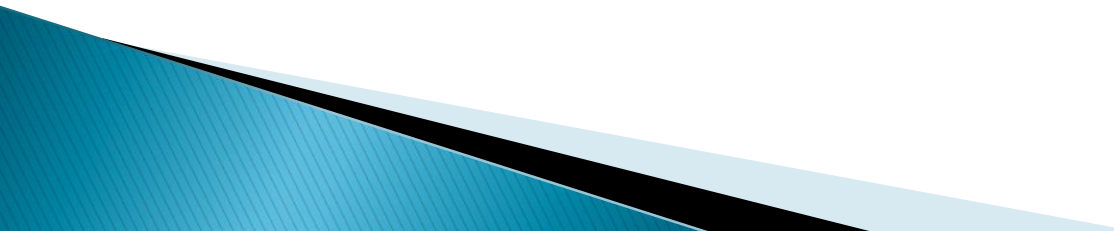
- ▶ Eficacia similar LI y LP, según los estudios
- ▶ MTF liberación prolongada: posología más cómoda que facilita el cumplimiento y evita estigmatización (tomás escolares). Mejor perfil farmacocinético (*guía NICE*)
- ▶ MTF LI: más barato, menos efectos adversos, permite ajustar mejor la dosis.
- ▶ Individualizar el tratamiento según el caso.
- ▶ **¿Cuándo es útil el MTF de LI?**
 - Efectos adversos con LP: pérdida de apetito / peso e insomnio
 - Tratamiento inicial en < 8 años, el niño “que come y duerme mal”.
 - Como complemento a las formulaciones de LP
 - Alternativa a “vacaciones terapéuticas”

Revisión de casos de pacientes tratados con MTF de LI

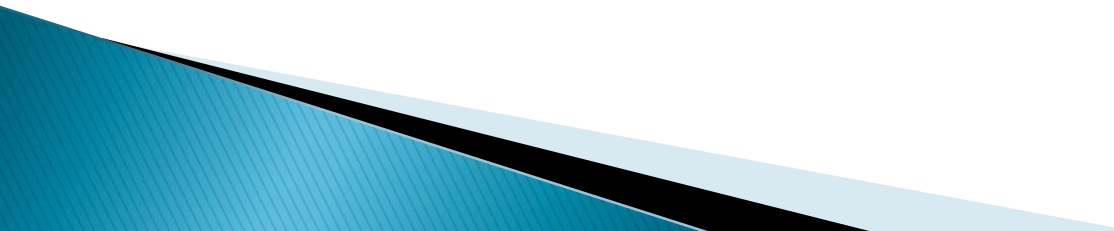
Revisión de casos

- ▶ Estudio observacional retrospectivo
 - ▶ 84 pacientes (90–6) seguidos en consultas de Neuropediatría del H. Ramón y Cajal en tratamiento con metilfenidato de liberación inmediata
 - ▶ Objetivo descriptivo
- 

Revisión de casos

- ▶ Sexo
 - ▶ Edad actual
 - ▶ Diagnósticos actuales
 - ▶ Antecedentes
 - ▶ Edad al diagnóstico
 - ▶ Síntomas TDAH al diagnóstico
 - ▶ Pruebas complementarias alteradas al diagnóstico
- 

Revisión de casos

- ▶ Edad de inicio de MTF
 - ▶ Dosis de inicio (mg/kg/día)
 - ▶ Dosis actual (mg/kg/día)
 - ▶ Distribución de dosis en el día
 - ▶ Cambio de dosis
 - ▶ Mejoría
 - ▶ Efectos secundarios
- 

Revisión de casos

Sexo

- ▶ Varón: 73,8%
- ▶ Mujer: 26,2%

Edad actual

- ▶ Media: 11 años y 6 meses
- ▶ Entre 6 y 19 años

Media	11,5383
Mediana	11,1600
Desv. Desviación	2,77468
Mínimo	6,08
Máximo	19,00

Revisión de casos

Diagnósticos actuales

- ▶ TDAH inatento: 50,0%
- ▶ TDAH combinado: 32,1%
- ▶ Trastorno del lenguaje: 13,1%
- ▶ Trastorno del aprendizaje: 57,1%
- ▶ Otros: 17,9%
 - Trastorno de la comunicación, trastorno de conducta, epilepsia,...

30%

TDAH-I + T. aprendizaje

39%

TDAH + T. aprendizaje

Revisión de casos

Antecedentes perinatales

- ▶ No: 73,8%
- ▶ Sí: 26,2%

Antecedentes neurológicos

- ▶ No: 27,4%
- ▶ Sí: 72,6%

55%
T. desarrollo del lenguaje
y aprendizaje LE

Otros antecedentes: 29,8%

Revisión de casos

Síntomas TDAH al diagnóstico

- ▶ TDAH inatento: 59,5%
- ▶ TDAH hiperactivo-impulsivo: 2,4%
- ▶ TDAH combinado: 31,0%
- ▶ No TDAH: 7,1%

Edad al diagnóstico

- ▶ Media: 8 años y 2 meses
- ▶ Mediana y moda: 8 años
- ▶ Desviación: 1,68270

Pruebas complementarias alteradas

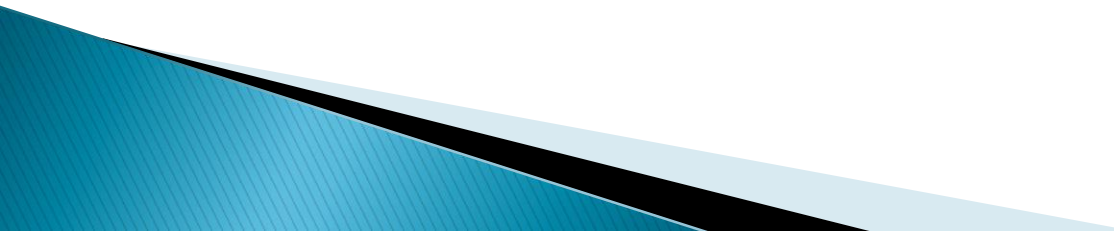
- ▶ Solo 4,8% (4 pacientes)

Revisión de casos

Edad inicio MTF

- ▶ Media: 8 años y 6 meses
- ▶ Mediana: 8 años y 3 meses
- ▶ Desviación: 1,80975

Dosis inicial MTF

- ▶ Media: 0,6 mg/kg/día
 - ▶ Mediana: 0,6 mg/kg/día
 - ▶ Moda: 0,7 mg/kg/día
 - ▶ Desviación: 0,13947
- 

Revisión de casos

Dosis actual MTF

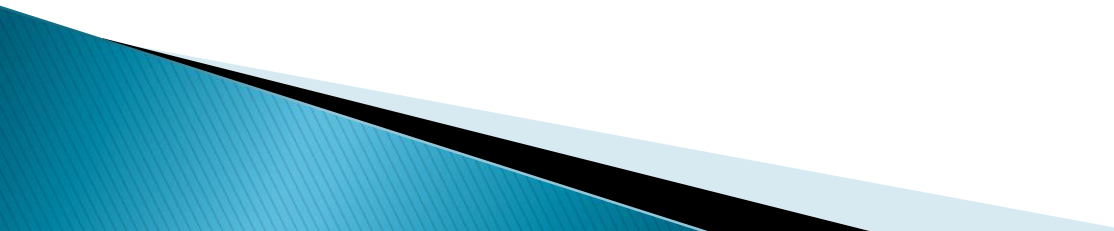
- ▶ Media: 0,6 mg/kg/día
- ▶ Mediana y moda: 0,6 mg/kg/día
- ▶ Desviación :0,14740

Distribución de dosis en el día

- ▶ 1 dosis: 1,3%
- ▶ 2 dosis: 81,3%
- ▶ 3 dosis: 17,5%

Revisión de casos

Cambio de dosis

- ▶ Aumento: 31,0%
 - ▶ Disminución: 28,5%
 - ▶ Mantenimiento: 40,5%
- 

Revisión de casos

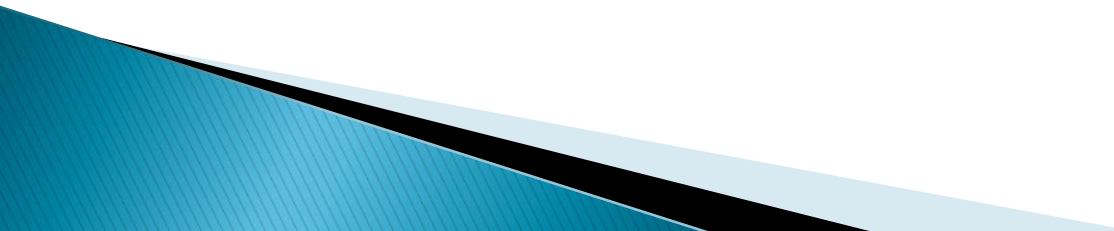
Mejoría (rendimiento académico)

- ▶ Sí: 84,5%
- ▶ No: 15,5%

Meses inicio mejoría

- ▶ Media: 6 meses
- ▶ Mediana y moda: 6 meses
- ▶ Desviación: 3,555

Mantenimiento mejoría (tiempo MTF)

- ▶ Media: 3 años
 - ▶ Mediana y moda: 2 años y 10 meses
 - ▶ Desviación: 2,06886
- 

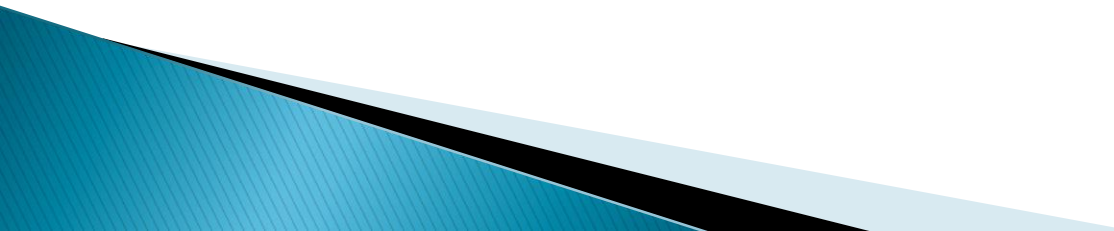
Revisión de casos

Efectos secundarios

- ▶ 7,1%: 6 pacientes
 - Aumento de FC: 2 pacientes
 - Insomnio leve: 3 pacientes
 - Hiporexia: 1 paciente
 - Vómitos matutinos: 1 paciente
 - Cefalea: 1 paciente

Efecto peso y talla (IMC):

En ningún paciente se evidencia repercusión significativa y atribuible al MTF

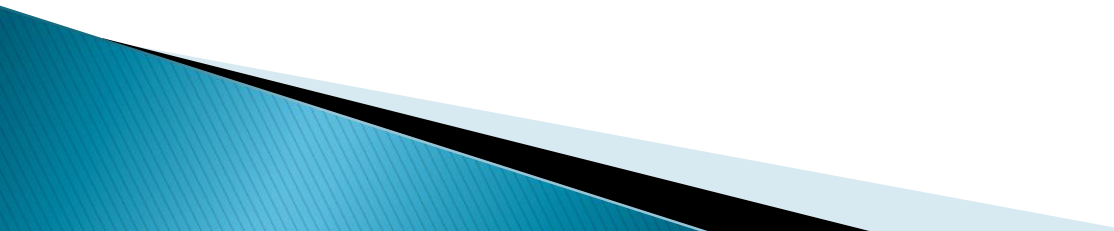


Revisión de casos

CONCLUSIONES

- TDAH con características inatentas de diagnóstico temprano con antecedentes de trastorno del desarrollo del lenguaje o aprendizaje de la lectoescritura
- Dosis de 0.6 mg/kg/día repartida en dos dosis al día
- Mejoría a los 6 meses y mantenida en 3 años de tratamiento
- Muy escasos efectos adversos

LIMITACIONES...



Conclusiones

- ▶ El metilfenidato es un fármaco de primera línea en el tratamiento del TDAH
 - ▶ Es eficaz y seguro, presentando baja tasa de efectos adversos de alto riesgo
 - ▶ La mejoría en la sintomatología TDAH (rendimiento académico) consigue mantenerse en el tiempo en pacientes en tratamiento con MTF de LI
 - ▶ Las formas de liberación inmediata ofrecen algunas ventajas sobre las de liberación intermedia/prolongada
- 

Bibliografía

- Fernandez–Jaén, A, Martín Fernández–Mayoralas D, Fernández–Perrone AL, Calleja Pérez B. Psicofarmacología del TDAH: estimulantes. En: Soutullo. Guía Esencial de Psicofarmacología del Niño y del Adolescente. 2ª Edición. Madrid: Editorial médica Panamericana; 2017: 79–92
- Ole Jakob Storebø, Helle B Krogh, Erica Ramstad, Carlos R Moreira–Maia, Mathilde Holmskov, Maria Skoog, et al.: Methylphenidate for attention–deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta–analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. BMJ 2015;351:h5203
- Azucena Díez–Suárez, MD, PhD, María Vallejo–Valdivielso, MD, Juan J. Marín–Méndez, BSc, PhD, Pilar de Castro–Manglano, MD, PhD, and César A. Soutullo, MD, PhD: Weight, Height, and Body Mass Index in Patients with Attention–Deficit/Hyperactivity Disorder Treated with Methylphenidate. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, August 2017, Volume XX, Number XX, Pp 1–8
- Leonie Hennissen et al: Cardiovascular Effects of Stimulant and Non–Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta–Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine. CNS Drugs (2017) 31:199–215
- J Can Acad Child Adolesc Psychiatry. 2016 Winter;25(1):50–8. Epub 2016 Feb. Epilepsy, Attention–Deficit/Hyperactivity Disorder and Methylphenidate: Critical Examination of Guiding Evidence. Ravi M1, Ickowicz A1.

Bibliografía

- Annabeth P. Groenman, Lizanne J.S. Schweren, Andrea Dietrich & Pieter J. Hoekstra (2017) An update on the safety of psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder, *Expert Opinion on Drug Safety*, 16:4, 455–464
- Ann Childress (2017) The safety of extended-release drug formulations for the treatment of ADHD, *Expert Opinion on Drug Safety*, 16:5, 603–615
- Lorenzo-Sanz G, Sánchez-Herranz A. Implicación del transportador vesicular de monoaminas en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2011; 52 (Supl 1): S103–8
- JR Valdizán-Usón, A Cánovas-Martínez, MT De Lucas-Taracena, F Díaz-Atienza, LS Eddy-Ives, A Fernández-Jaén, et al.: Response to methylphenidate by adult and pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: the Spanish multicenter DIHANA study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013;9 211–218
- *Epilepsy Behav.* 2011 Jul;21(3):228–32. Efficacy and safety of methylphenidate in treating ADHD symptoms in children and adolescents with uncontrolled seizures: a Brazilian sample study and literature review. Koneski, Casella EB, Agertt F, Ferreira MG.

MUCHAS GRACIAS

