



Facultad de Farmacia.

Máster en Especialización Profesional en Farmacia. Especialidad Oficina de Farmacia.

Trabajo de Fin de Máster.

Título: “Avances terapéuticos en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad”

Alumno: Julio Domínguez Fluja

Sevilla, septiembre de 2023

Departamento de Farmacología

Tutores: José Manuel Calderón Montaña y Estefanía Burgos Morón

Resumen

Antecedentes: El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH), es un trastorno del neurodesarrollo que afecta a las zonas del cerebro implicadas en el control de la atención, el movimiento o la conducta. Es el trastorno mental más prevalente en la infancia y puede permanecer hasta la vida adulta, afectando al rendimiento de la persona en distintos ámbitos de su vida.

Objetivos: Realizar una revisión bibliográfica del tratamiento actual para el TDAH en España y de los nuevos tratamientos en ensayos clínicos.

Metodología: Como fuentes bibliográficas se utilizaron bases de datos científicas como PubMed y Clinicaltrials, guías farmacoterapéuticas para el TDAH entre otras fuentes.

Resultados y Discusión: El TDAH requiere un tratamiento multimodal, en el que se combina la terapia no farmacológica y el tratamiento farmacológico. El tratamiento no farmacológico se centra en mejorar la conducta del paciente mediante terapias psicológicas. Dentro del tratamiento farmacológico existen dos grupos de fármacos indicados para el TDAH, los estimulantes (metilfenidato, lisdexanetamina) y los no estimulantes (atomoxetina, guanfacina). Actualmente, se han desarrollado nuevas intervenciones farmacológicas (Qelbree®, Azstarys®), que han sido aprobadas por la FDA, pero aún no se han autorizado en Europa. Otros fármacos aún se encuentran en ensayos clínicos de fase III, pero podrían suponer una nueva alternativa para el tratamiento del TDAH, como centanafadina y NRCT-101. Junto con estos avances terapéuticos también es clave la implicación de los profesionales sanitarios en el TDAH. La farmacia comunitaria tiene un papel muy importante en el trastorno mediante el seguimiento farmacoterapéutico a estos pacientes.

Conclusiones: La combinación del tratamiento farmacológico y el no farmacológico es la intervención más eficaz para el abordaje del TDAH. La falta de adherencia al tratamiento, errores en la administración o los efectos adversos pueden conducir al fracaso del tratamiento, siendo el farmacéutico comunitario una figura clave en la detección de estos problemas.

Palabras clave: TDAH, fármacos estimulantes, fármacos no estimulantes, tratamiento multimodal, tratamiento no farmacológico.

Abstract

Background: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder that affects the areas of the brain involved in the control of attention, movement or behavior. It is the most prevalent mental disorder in childhood and can persist into adulthood, affecting a person's performance in different areas of their life.

Objectives: Conduct a bibliographic review of the current treatment for ADHD in Spain and new treatments in clinical trials.

Methodology: Bibliographic source used were scientific databases such as PubMed and Clinicaltrials, pharmacotherapeutic guidelines for ADHD, among other sources.

Results and Discussion: ADHD requires multimodal treatment, in which non-pharmacological therapy and pharmacological treatment are combined. Non-pharmacological treatment focuses on improving the patient's behavior through psychological therapies. Within the pharmacological treatment there are two groups of drugs indicated for ADHD, stimulants (methylphenidate, lisdexanetamine) and non-stimulants (atomoxetine, guanfacine). Currently, new pharmacological interventions have been developed (Qelbree®, Azstarys®), which have been approved by the FDA, but have not yet been authorized in Europe. Other drugs are still in phase III clinical trials, but could represent a new alternative for the treatment of ADHD, such as centanafadine and NRCT-101. Along with these therapeutic advances, the involvement of health professionals in ADHD is also key. Community pharmacy has a very important role in the disorder through pharmacotherapeutic monitoring of these patients.

Conclusions: The combination of pharmacological and non-pharmacological treatment is the most effective intervention to address ADHD. Lack of adherence to treatment, errors in administration or adverse effects can lead to treatment failure, with the community pharmacist being a key figure in detecting these problems.

Keywords: ADHD, stimulant drugs, non-stimulant drugs, multimodal treatment, non-drug treatment

Abreviaturas

- AACAP: Academia Americana de Psiquiatría Infantil y Adolescente
- AAP: Asociación Americana de Pediatría
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- APA: Asociación de Psiquiatría Americana
- ATX: Atomoxetina
- CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades
- DA: Dopamina
- D-MFT: Dexmetilfenidato
- DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
- Estudio MTA: Multimodal Treatment Study of children with ADHD
- eTNS: External Trigeminal Nerve Stimulation
- FDA: Food and Drug Administration
- GFC: Guanfacina
- IMAO: Inhibidores de la mono amino oxidasa
- ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- LDX: Lisdexanfetamina
- MFT: Metilfenidato
- NA: Noradrenalina
- NT: Neurotransmisores
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- SDX: Serdexmetilfenidato
- SNC: Sistema Nervioso Central
- TDAH: Trastorno Déficit Atención e Hiperactividad
- TEA: Trastorno Espectro Autista
- TOVA: Test de Variables de Atención

Índice:

1. Introducción	6
1.1 ¿Qué es el TDAH?	6
1.2 Síntomas	8
1.3 Fisiopatología	9
1.4 Etiología	11
1.5 Diagnóstico	12
1.6 Epidemiología	15
2. Justificación y objetivos	16
3. Metodología	16
4. Resultados y discusión	17
4.1 Tratamiento no farmacológico	21
4.1.1 Terapias conductuales	21
4.1.2 Técnicas cognitivo-conductuales	23
4.2 Tratamiento farmacológico	24
4.2.1 Fármacos psicoestimulantes para el tratamiento del TDAH en España	26
4.2.2 Fármacos no psicoestimulantes para el tratamiento del TDAH en España	34
4.2.3 Otros fármacos utilizados para el tratamiento del TDAH en España	37
4.3. Nuevos avances terapéuticos en el TDAH	40
4.3.1 Nuevos fármacos para el TDAH	41
4.3.2 Nuevas terapias no farmacológicas	47
4.4 Atención farmacéutica en el TDAH	49
5. Conclusiones	52
6. Bibliografía	53

1. Introducción

1.1. ¿Qué es el TDAH?

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es el trastorno del neurodesarrollo más frecuente durante la infancia (Pelaz & Autet, 2015). En este trastorno se produce una alteración en el desarrollo del cerebro, provocando un retraso en la maduración de algunas zonas. Esto provoca que el cerebro se desarrolle de manera más lenta, provocando la aparición de los síntomas característicos del trastorno: dificultad para mantener la atención, hiperactividad (dificultad para controlar el movimiento) e impulsividad (dificultad para controlar la conducta) (De La Peña Olvera 2000).

El TDAH es de carácter crónico, suele comenzar en la infancia, pero en la mayoría de los casos persiste en la adolescencia y en la vida adulta (Buñuel Álvarez, 2006). EL TDAH es un importante problema de salud pública debido a varias razones:

- Alta prevalencia en la población (en torno al 7% en niños de 6 a 18 años).
- Comienza en etapas precoces de la infancia.
- Se trata de un trastorno que no tiene cura y requiere un tratamiento multidisciplinar crónico.
- Suele afectar a diferentes ambientes del individuo (familiar, escolar, social).
- Alta comorbilidad ya que casi siempre coexisten otras patologías en el niño como trastornos del aprendizaje, problemas de conducta o trastorno emocionales (Guía Fisterra, 2019).

El concepto TDAH ha ido evolucionando desde los primeros casos reportados en el siglo XIX. En 1845 el médico alemán H. Hoffman fue la primera persona en describir el comportamiento de niños que se mostraban muy inquietos en las clases. Posteriormente Bourneville describió a niños inestables debido a la presencia de síntomas físicos y psíquicos impulsivos y nerviosos (Piñon Blanco et al, 2017). En 1902 la revista Lancet publicó un artículo del pediatra George Still, quién hizo la primera descripción de este trastorno definiéndolo como un defecto en la fuerza de voluntad de los niños y la incapacidad de concentrarse (Spencer, 2002).

En 1917 varios científicos utilizaron el término trastorno postencefálico para diagnosticar a niños que, tras haber sufrido un episodio de encefalitis aguda, presentaban alteraciones de la conducta como hiperactividad, impulsividad, fatiga y déficit de atención. A partir de este momento se empezó a relacionar el trastorno con algún tipo de alteración del SNC (Barkley, 2006).

En 1938 se empezó a hablar sobre un término denominado conducta hiperkinética, irresponsable, inmanejable y antisocial con relativa conservación de las facultades intelectuales, este término se acuñó a niños que habían sufrido lesiones encefálicas como fractura en el hueso frontal (Barkley et al 1992).

En los años posteriores surgieron varios estudios que intentaron relacionar estas alteraciones de la conducta con lesiones encefálicas como un traumatismo frontal. Sin embargo, estos estudios fracasaron ya que en individuos adultos con las mismas lesiones no se apreciaban estas conductas hiperactivas. Ya en 1963, se observó que, en un grupo de niños con alteraciones conductuales, no había lesiones cerebrales y a partir de ese momento se pasa a describir un trastorno que afectaba a la conducta, denominándolo como reacción hiperkinética de la infancia (Sandberg 1996).

En 1980 la Asociación Americana de Psicología (APA) publicó la segunda edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-II). En esta versión del manual se describían por primera vez las dificultades atencionales como síntoma central del TDAH. Esto se mantiene hasta 1987, fecha en la que se publica la Revisión de la tercera versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-III-R), donde se elimina el concepto de TDA sin hiperactividad por escasez de investigaciones que describieran esta patología. De este modo los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad pasaron a formar parte de un único cuadro clínico denominado trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Carboni, 2011).

Aunque en la mayoría de los casos coexisten los 3 síntomas, hay patrones en los que predomina uno de ellos, pudiendo distinguir así tres subtipos de TDAH:

- **TDAH tipo impulsivo-hiperactivo:** es el tipo con menor número de casos registrados. Se caracteriza por conductas impulsivas e hiperactivas sin falta de atención. Suelen ser personas inquietas, con dificultad para esperar el turno de palabra (Masi et al., 2015).
- **TDAH tipo inatento:** en este subtipo predominan los síntomas de falta de atención y distracción sin hiperactividad. Suelen ser personas que no captan los detalles, no terminan las tareas o tienen gran dificultad para organizarse (Thapar et al. 2013).
- **TDAH tipo combinado:** es el más común y se caracteriza por conductas impulsivas e hiperactivas, así como falta de atención y distracción. Esta triada sintomatológica influye negativamente en el funcionamiento académico, familiar, social o laboral del individuo (Rubio Grillo et al, 2014).

1.2. Síntomas del TDAH

A continuación, se describe de manera más detallada los síntomas anteriormente mencionados. El TDAH es un trastorno definido que se caracteriza por la incapacidad de autocontrol y que tiene tres síntomas principales: déficit de atención, impulsividad e hiperactividad, pudiendo desaparecer este último durante la edad adulta.

- **Déficit de atención.** Es la dificultad en focalizar y mantener la atención de manera sostenida. Suelen ser personas olvidadizas y despistadas que con mucha frecuencia pierden sus efectos personales (llaves, móvil etc.).

Las personas con TDAH tienen grandes dificultades para organizarse y priorizar sus tareas. No suelen terminar las actividades propuestas y se distraen con facilidad, lo que en la mayoría de los casos provoca el fracaso escolar. A la hora de resolver actividades laborales o académicas pasan por alto los detalles, esto provoca que no lean bien el enunciado y las resuelvan incorrectamente. Estas personas requieren aislarse de estímulos visuales y sonoros para poder concentrarse y terminar sus tareas a tiempo.

Esta dificultad para organizarse y terminar las tareas puede afectar notablemente al rendimiento de la persona con TDAH conduciéndolo al fracaso escolar o laboral.

- **Hiperactividad.** Es un síntoma que se caracteriza por el exceso de movimiento. Suelen ser personas inquietas, a las que les cuesta mantener la compostura en situaciones que lo requieran (por ejemplo, en misa o en clase). Son personas que hablan en exceso, rápidamente y en un tono alto. Cambian mucho de postura mientras están sentados y tienen la necesidad de levantarse durante las reuniones de larga duración. Este síntoma suele atenuarse conforme el individuo va creciendo, es decir, la hiperactividad es un síntoma que se manifiesta notablemente durante la infancia y la adolescencia, pero que en la adultez no es tan llamativo (Thapar et al. 2013). Estos adultos “hiperactivos” suelen preferir actividades físicas y estimulantes en vez de actividades calmadas ya que suelen tener problemas para tranquilizarse. Sus puestos de trabajo también suelen ser más activos, evitando puestos de trabajo en oficinas que requieran pasar gran parte de la jornada sentado.

- **Impulsividad.** Es la dificultad para controlar la conducta. Son personas que actúan antes de pensar, reaccionan de manera exagerada e inesperada y sólo se dan cuenta de las consecuencias de sus actos cuando ya han dicho o hecho algo fuera de lugar. Son personas muy impacientes, que no respetan el turno de palabra e interrumpen constantemente las

conversaciones o explicaciones (Austerman, 2015). Los individuos con TDAH suelen tener poca disciplina y se frustran fácilmente cuando no logran sus objetivos. La impulsividad conlleva a actuar sin pensar lo que provoca que estas personas tengan conductas de riesgo y sufran múltiples accidentes. La presencia de trastornos psiquiátricos durante la infancia y la juventud está relacionada con el desarrollo de drogodependencia durante la vida adulta, es por ello que personas con TDAH no tratadas tienen mayor probabilidad de sufrir adicción o abuso de sustancias (Roncero y Casas, 2006).

- **Dificultad para controlar las emociones.** Actualmente no se considera un síntoma principal, pero se observa frecuentemente en el TDAH. Son personas con emociones muy intensas que expresan en cualquier ámbito. Suelen presentar dificultades en el control de la tristeza, alegría, rabia o frustración. Estos estados emocionales suelen ser tan intensos como efímeros, pero pueden afectar negativamente a las relaciones personales y laborales del individuo con TDAH (De La Peña Olvera 2000). Hay que tener en cuenta que la inestabilidad emocional responde muy bien a la psicoterapia.

El TDAH es un trastorno muy ligado a la infancia y a la adolescencia y los síntomas descritos suelen aparecer frecuentemente en estas edades, pero también pueden presentarse en adultos. No todos los síntomas son igual de intensos en todos los pacientes, pudiendo así distinguir varios grados de gravedad en el TDAH (TDAH leve, TDAH moderado y TDAH severo) (Buñuel Álvarez, 2006).

Estos síntomas suelen aparecer antes de los 7 años, aunque muchas veces su diagnóstico se retrasa hasta la primaria o secundaria donde el nivel académico y las exigencias de comportamiento son mayores (Thapar et al. 2013). Los síntomas no sólo se manifiestan en el ámbito laboral o escolar, también afectan al familiar y social.

1.3. Fisiopatología

El TDAH es un trastorno de origen neurológico. Aunque no se conoce bien por qué se origina el trastorno, una de las principales hipótesis lo asocian a un desequilibrio entre dos neurotransmisores, la noradrenalina (NA) y la dopamina (DA), que afectan directamente a las áreas del cerebro responsables del autocontrol y de la inhibición del comportamiento inadecuado. En situaciones normales, cuando un individuo se encuentra aburrido o fatigado, se liberan menos cantidades de estos neurotransmisores, por lo que se produce una estimulación

insuficiente de los receptores, dopaminérgicos D1 y adrenérgicos α -2A, lo que lleva a que el individuo se distraiga con mayor facilidad y tenga un carácter más impulsivo (Tripp y Wickens, 2009). En personas con TDAH se ha observado un desequilibrio debido a una producción insuficiente o irregular de los neurotransmisores, al mal funcionamiento de los receptores de la neurona postsináptica o por una elevada recaptación de neurotransmisores antes de que realicen su acción (Wilma Rivera-Flores, 2013; Thapar et al., 1999) (Figura 1).

Los déficits de DA y NA generan problemas de comunicación neuronal en las estructuras cerebrales relacionadas con el TDAH como son: el córtex prefrontal (encargado del control de los impulsos y la regulación de las emociones), el cuerpo calloso (coordina las funciones de ambos hemisferios cerebrales) y los ganglios basales (que junto con el sistema límbico se encarga de regular las emociones) (Sharma & Couture, 2014; Miller, 2000).

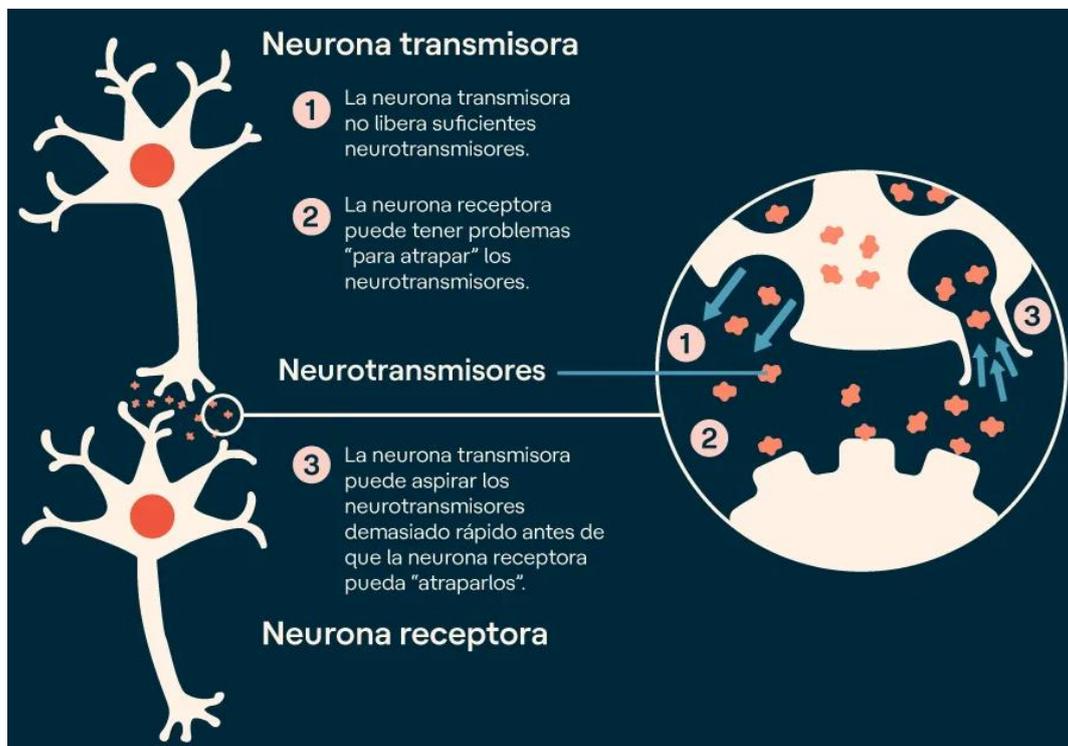


Figura 1. Defectos en la comunicación interneuronal en el cerebro de personas con TDAH (Referencia: Rawe et al, 2014).

Las estructuras del cerebro de una persona con TDAH se desarrollan más lentamente. Esto no significa que los niños con TDAH no sean inteligentes, significa que algunas partes del cerebro maduran más lentamente (Carmona et al. 2005). Estos retrasos en el desarrollo ocurren en partes del sistema de autocontrol del cerebro (Tripp & Wickens, 2009).

El cerebro de una persona con TDAH no tiene grandes diferencias anatómicas con el cerebro de una persona sin el trastorno. La corteza prefrontal y los ganglios basales de los niños con TDAH son más pequeños de lo normal, lo que provoca una menor actividad de estas estructuras, hecho que podría justificar los problemas atencionales y de conducta de los niños con TDAH (Tripp y Wickens 2009). La corteza prefrontal está íntimamente relacionada con el TDAH ya que es la parte del cerebro encargada del pensamiento, la toma de decisiones o la percepción sensitiva. En un cerebro sano, la parte anterior del hemisferio derecho es más grande que su homóloga en el hemisferio izquierdo (Castellanos et al, 1994). Estudios realizados mediante resonancia electromagnética han mostrado que esta asimetría no es tan notable en pacientes con TDAH. También se ha observado un tamaño inferior en las regiones prefrontales del hemisferio derecho (Mediavilla, 2003). Sin embargo, se observaron volúmenes hemisféricos y ventriculares similares a los de un cerebro normal, lo que descarta que estas diferencias se deban a atrofia o degeneración (Pueyo et al., 2000).

Cuando los individuos con TDAH envejecen, estas estructuras cerebrales tienden a ser similares en tamaño a las de los adultos sin TDAH (Biederman et al. 2012). Sin embargo, esto no significa que el TDAH desaparezca después de la adolescencia, los síntomas pueden cambiar o atenuarse conforme los niños crecen, pero el TDAH es una condición de por vida (Guía Clínica de Trastorno Por Déficit Atencional Con Hiperactividad - Fistera, n.d.).

1.4. Etiología

El TDAH es un trastorno complejo y multifactorial. La causa exacta del TDAH se desconoce, pero múltiples estudios postulan que el TDAH puede ser resultado de la interacción de dos factores principales: el factor genético y el ambiental (Thapar et al., 1999).

Numerosos estudios coinciden en que los parientes de individuos con TDAH tienen un elevado riesgo de padecer este trastorno. Los parientes de primer grado tienen una probabilidad de hasta un 80% de heredar el trastorno (Faraone et al, 2015). Esto significa que cuando se diagnostique un caso de TDAH en una familia, con muy alta probabilidad habrá un progenitor que lo padezca.

Por otra parte, como en otros trastornos psiquiátricos, los factores externos pueden intervenir en el desarrollo de este trastorno. Entre estos factores se encuentran los factores ambientales como pueden ser los factores dependientes de la madre o del entorno (Sciberras et al., 2017).

Durante la etapa perinatal cualquier alteración externa puede afectar al proceso de maduración y desarrollo del cerebro, como infecciones, cambios metabólicos durante el embarazo o complicaciones en el parto (Wilma Rivera-Flores, 2013). Otros factores de riesgo ambientales relacionados con la salud de la madre pueden ser el consumo de sustancias tóxicas (alcohol, tabaco) durante el embarazo, estrés materno y obesidad. La edad de la madre durante el parto también es un factor de riesgo, tanto en mujeres jóvenes (menores de 21 años) como en mujeres de edad avanzada (46-49 años) hay mayor probabilidad de tener descendencia con TDAH (Thapar et al. 2013). Niños prematuros y con bajo peso al nacer también presentan mayor riesgo de desarrollar TDAH (Polanczyk et al. 2007).

También existen otros factores de riesgo relacionados con agentes externos como son intoxicación o exposición a posibles tóxicos, exceso de sustancias (azúcares), traumatismos craneales graves y déficits nutricionales (Omega-3, Zinc) (Faraone et al. 2000). Los ácidos grasos omega 3 están estrechamente relacionados con el correcto funcionamiento del SNC. Contribuyen al desarrollo mental y a una mejora de las funciones del aprendizaje y la conducta. Diferentes estudios realizados por la Universidad de China en los que se comparó a niños con TDAH y niños sanos, observaron una deficiencia de estos ácidos grasos en el grupo de niños con TDAH (Chang et al. 2016). No se sabe bien el motivo de esta diferencia, pero podría deberse a diferencias en el consumo metabólico o que la absorción de estos sea menos eficiente (Milte et al. 2012). Además, deficiencias en la dieta de ácidos grasos omega-3 de los niños con TDAH podrían empeorar los síntomas.

El ambiente psicosocial tiene gran influencia sobre los trastornos mentales. El ambiente educativo o la educación recibida de los padres repercuten en la evolución del TDAH. Un ambiente doméstico caracterizado por los conflictos o la no enseñanza de disciplina y organización de tareas al niño pueden repercutir negativamente en la evolución del trastorno (Masi et al. 2015).

1.5. Diagnóstico

No existe una edad específica para acudir al neurólogo, pero un diagnóstico preciso y precoz permitirá paliar los síntomas y prevenir sus complicaciones. Normalmente se acude al especialista cuando se observan problemas en el rendimiento del individuo a nivel social, laboral y personal (Biederman et al., 2012). La mayoría de los casos de TDAH se diagnostica durante la primaria, ya que en esta etapa escolar el rendimiento académico y las exigencias personales son

mayores (Wolraich et al, 2014). Las personas del entorno familiar, social o escolar/laboral son las primeras en detectar un posible caso de TDAH. Sin embargo, son los profesionales médicos (neuropediatra, psiquiatra infantil, neurólogo o psiquiatra) los que realizan un diagnóstico más exhaustivo y definitivo.

Para el diagnóstico del TDAH no existen pruebas neurológicas, bioquímicas o genéticas que permitan detectar los casos positivos, para ello un neurólogo realiza diagnóstico clínico mediante una serie de entrevistas (Buñuel Álvarez, 2006).

El diagnóstico se realiza mediante la recopilación de información a través de una entrevista clínica con el paciente y su entorno (familiares). Se pregunta sobre las manifestaciones de los síntomas del TDAH y sobre cómo estos repercuten en los distintos entornos que rodean la vida del individuo (hogar, trabajo) (Morán Sánchez et al., 2008).

Actualmente existen dos métodos internacionales de diagnóstico del TDAH: los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE).

El DSM fue elaborado por la Asociación de Psiquiatría Americana (APA) y se basa en la presencia de 6 a 9 síntomas de una o de las dos dimensiones del trastorno: Inatención e Hiperactividad/Impulsividad. Estos síntomas deben durar al menos 6 meses e impactar negativamente en al menos dos ámbitos de la vida del paciente (social, académico/laboral o familiar). Este manual describe los 3 subtipos de TDAH que se describieron anteriormente (Hiperactivo-impulsivo, inatento o combinado) y elimina como criterio de exclusión los Trastornos del Espectro Autista (TEA), pudiendo diagnosticar coetáneamente un TEA y un TDAH (Kocsis, 2013).

Según la quinta y última edición del DSM, para individuos menores de 17 años deben presentarse 6 o más síntomas (sólo 5 si son mayores de 17 años o adultos) de hiperactividad e impulsividad, o 6 o más de inatención (Simon et al. 2009). Estos síntomas se encuentran recogidos en la Tabla 1.

También se pueden utilizar los criterios diagnósticos de la CIE publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para la detección de un posible caso de TDAH. Para el diagnóstico requiere que los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad coexistan simultáneamente antes de los 7 años y que ocasionen un deterioro significativo en el funcionamiento, afectando a dos o más contextos (escolar, familiar, social). Es preciso que la persona presente al menos 6 síntomas de inatención, 3 de hiperactividad y 1 de impulsividad

(6+3+1) que afecten al menos en dos ámbitos distintos (Fayyad et al. 2007). Además, reconoce una categoría separada denominada “trastorno hiperactivo de la conducta” cuando coinciden además de los 3 síntomas una alteración de la conducta (World Health Organization, 1992). De esta manera la CIE, al ser los criterios más restrictivos, se diagnostican menos cuadros que con el DSM-V (última versión del manual).

Tabla 1. Criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales (en su 5ª edición) para la detección de un posible caso de TDAH. Según los síntomas que presente puede padecer un TDAH tipo Hiperactivo/impulsivo, TDAH tipo Inatento y TDAH tipo combinado. Tabla de elaboración propia, criterios obtenidos del DSM-V.

Síntomas Inatención	Síntomas Hiperactividad-Impulsividad
Errores por descuido, no se fija en detalles.	Movimiento nervioso y repetitivo de manos y pies.
No mantiene la atención sostenida en tareas o juegos.	Interrupción de conversaciones ajenas.
Parece que no escucha cuando le hablan, se extrae con estímulos externos.	Incapaz de permanecer sentado y mantener la compostura.
No sigue instrucciones, dificultad para terminar los trabajos.	Deseo de realizar actividades físicas extremas (trepar un árbol, correr).
Incapaz de organizar tareas y actividades.	Incapacidad de jugar o permanecer en silencio.
Rechazo de actividades que requieran esfuerzo mental.	Habla excesivamente.
Pierde cosas necesarias e importantes (llaves, cartera ...).	Impacientes, dificultad para esperar su turno.
Olvidadizo y despistado.	

Existen otras pruebas complementarias a la entrevista como pueden ser los cuestionarios para los padres y profesores. Estos cuestionarios sirven para detectar síntomas del TDAH y otros problemas como ansiedad, depresión, trastorno oposicional. Estos cuestionarios sirven para evaluar la intensidad del trastorno y la respuesta al tratamiento (Masi et al., 2015). Se utilizan el test de Stroop (prueba de atención) o el test WISC (para medir el nivel intelectual).

Por otra parte, las personas con TDAH suelen presentar problemas en las relaciones sociales, tienden a tener pocos amigos y las relaciones son menos estrechas (Barbatesi et al. 2013).

Estas circunstancias junto con las discusiones con los familiares por el mal comportamiento y el bajo rendimiento escolar/laboral pueden provocar síntomas depresivos y conductas negativas en las personas con TDAH (Simon et al. 2009). Estos comportamientos pueden aparecer conjuntamente cuando el diagnóstico del TDAH ha sido tardío y no se ha tratado correctamente. Sin embargo, muchas veces surgen por otras razones y pueden confundirse con este trastorno.

1.6. Epidemiología

El TDAH es el trastorno más frecuente en la infancia y en la adolescencia. Su prevalencia se encuentra entre el 1,2-7,3 % de la población mundial, debido a las diferencias de criterios para el diagnóstico del trastorno, según las guías utilizadas para diagnóstico (Fayyad et al. 2007; Barkley, 2006; Polanczyk et al., 2007).

En relación a la proporción por sexos, la mayoría de los estudios señalan una ratio de hombres y mujeres de 3:1, es decir una proporción de 3 hombres por cada mujer (Sharma y Couture 2014). Algunos casos manifiestan una mayor intensidad de los síntomas de déficit de atención, denominándose personas con TDA puro. Es un subtipo más frecuente en chicas, muchas veces pasa desapercibido ya que se confunde con comportamientos o conductas inmaduras, por lo que estas chicas no se diagnostican ya que normalizan su conducta cuando llegan a la vida adulta (Wilma Rivera-Flores, 2013).

En cuanto a la distribución por países no se encontraron diferencias significativas, el trastorno se reparte de manera semejante independientemente de la zona geográfica. También hay que destacar que el TDAH tiene mayor prevalencia entre las personas que no han recibido estudios universitarios (Barkley, 2006; Fayyad et al. 2007).

La prevalencia de las distintas presentaciones clínicas del TDAH varía según el subtipo. El TDAH tipo combinado es el de mayor número de casos registrados, por lo que es el que mayor prevalencia presenta, un 60% de los casos de TDAH son tipo combinado. El 30% de los casos corresponde al TDAH inatento y solo un 10% corresponde al TDAH hiperactivo-impulsivo.

Hasta los años 70, se pensaba que el TDAH era un trastorno limitado a la infancia que mejoraba y desaparecía cuando las estructuras cerebrales completaban su maduración. Sin embargo, estudios realizados a finales del Siglo XX, mostraban la persistencia del trastorno en la edad adulta en un número considerable de casos. Se observó que los síntomas de hiperactividad e impulsividad disminuían en los individuos de mayor edad, sin embargo, los síntomas de inatención se mantenían estables. Diversas investigaciones muestran que el 30% los niños diagnosticados con TDAH en la infancia mantienen el síndrome completo en la edad adulta (Simon et al. 2009).

2. Justificación y objetivos

El TDAH es un trastorno muy prevalente en la población pediátrica y puede perdurar hasta la edad adulta. Al ser un trastorno de origen neurológico el conocimiento del tratamiento farmacológico, el psicológico y las medidas cognitivo-conductuales es esencial para realizar una correcta intervención sobre el trastorno y disminuir su impacto en la calidad de vida de la persona. El farmacéutico comunitario es la figura sanitaria más cercana al paciente es por ello que su intervención es clave en este trastorno.

El objetivo principal del trabajo es la búsqueda bibliográfica sobre el tratamiento no farmacológico y farmacológico actual del TDAH y las nuevas terapias que pueden suponer una nueva alternativa para tratar el trastorno. Para alcanzar este objetivo se propusieron los siguientes objetivos secundarios:

- Describir las diferentes intervenciones no farmacológicas.
- Realizar una revisión sobre los tratamientos farmacológicos actuales y las diferentes presentaciones autorizadas en España.
- Realizar una búsqueda sobre las nuevas terapias para el abordaje del TDAH que se usen en otros países y no estén aun autorizadas en España. Así como de nuevos tratamientos farmacológicos que se encuentran en fase clínica III en los últimos 10 años.
- Aportar información sobre el papel del farmacéutico desde la oficina de farmacia en el manejo del TDAH.

3. Metodología

Este trabajo de revisión bibliográfica se ha realizado mediante la búsqueda de información en bases de datos científicas como PubMed y Medline. En estas bases de datos se realizó la búsqueda de los artículos utilizando palabras claves como “ADHD”, “non pharmacological treatment”, “new interventions”, “pharmacological treatment”.

Se consultaron bases de datos de medicamentos como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y BotPlus (base de datos de medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF)). El algoritmo de tratamiento del TDAH se consultó en el Centro Andaluz de Documentación e Información de medicamentos (CADIME).

Para la consulta de nuevos tratamientos se realizó una búsqueda en la web clinical trials. Esta web ofrece datos sobre ensayos clínicos de fármacos. Se eligieron como palabras clave “ADHD”

y “treatment”. Se puso como filtro “Phase 3” y se limitó la búsqueda de tratamientos a los últimos 10 años.

Para la elaboración del apartado de atención farmacéutica en el TDAH se consultaron artículos de la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC) y la información aportada por el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Sevilla.

4. Resultados y discusión

El TDAH es un problema de salud de alta incidencia, ya que es el trastorno mental más prevalente en niños y adolescentes, teniendo una prevalencia alrededor del 1,5-7% a nivel mundial (Wolraich et al. 2014). Se considera un trastorno relacionado con la maduración del cerebro, es de carácter crónico, de origen multifactorial y que se distingue por la presencia de tres síntomas principales: déficit de atención, hiperactividad e impulsividad. En el ámbito personal este trastorno puede conducir a la persona al fracaso en el ámbito escolar o laboral y afectar negativamente a las relaciones sociales.

El TDAH no tiene cura, pero al ser un trastorno en el que intervienen factores biológicos, genéticos, neurológicos y ambientales, el tratamiento debe incluir varias intervenciones terapéuticas: la farmacológica, la psicológica y la psicopedagógica (Wolraich et al. 2019). Un diagnóstico precoz y un tratamiento acertado son muy importantes ya que pueden evitar futuras complicaciones como baja autoestima, depresión, aumento del riesgo de tener un comportamiento criminal o antisocial y posible drogadicción (Wilens et al, 2012).

El TDAH es un trastorno crónico por eso el tratamiento debe irse adaptando a las necesidades del paciente según la edad que tenga y los requerimientos laborales o escolares (Thapar et al. 2013; Wolraich et al. 2019). El objetivo principal del tratamiento del TDAH se dirige a la mejora de la sintomatología, pero también a prevenir la comorbilidad, mejorar el rendimiento funcional de la persona en el ámbito familiar, escolar, laboral y social y principalmente a la mejora de la calidad de vida (Mechler et al. 2022)

Desde 1996, la Asociación Americana de Pediatría (AAP) recomienda un abordaje terapéutico multimodal del TDAH, que consiste en la combinación del tratamiento farmacológico con el no farmacológico (Buitelaar et al, 2022). El tratamiento farmacológico es una pieza clave de este tratamiento, pero debe ir acompañado de intervenciones conductuales, educativas y psicológicas. Este tratamiento multimodal es el abordaje más eficaz del TDAH e implica el trabajo de un equipo multidisciplinar formado por médicos, psicólogos, padres y profesores.

En la década de los 90 se hizo el estudio más importante realizado para comprobar la efectividad del tratamiento multimodal, se trata del ensayo clínico denominado *Multimodal Treatment Study of children with ADHD*, al que comúnmente se le conoce como estudio MTA (Greene y Ablon, 2001). Este estudio se realizó con el objetivo de comprobar el efecto a largo plazo de los distintos tratamientos. Hasta entonces no existían estudios que demostrasen la eficacia de la terapia psicológica. La base de este estudio se encontraba en la comparación entre cuatro grupos de niños que recibían cada uno un tratamiento distinto:

- 1) Grupo tratamiento farmacológico optimizado. Se trataba de niños que recibieron únicamente metilfenidato (dividido en tres tomas, mañana mediodía y noche).
- 2) Grupo terapia combinada. En este grupo los niños recibieron tratamiento con metilfenidato tres veces al día junto con terapia conductual.
- 3) Grupo tratamiento habitual. En este grupo los niños siguieron el tratamiento habitual prescrito por los neuropediatras (metilfenidato administrado por la mañana y por la noche).
- 4) Grupo terapia conductual. Los niños incluidos en este grupo solo recibieron tratamiento con terapia conductual (la misma que la del grupo terapia combinada). Esta terapia se hizo durante el periodo escolar y las vacaciones. Esta terapia también incluía entrenamiento para padres y profesores.

Los resultados del estudio MTA, el cual aún continúa en análisis y constantemente aporta nuevos datos, afirma dos conclusiones principales (Greene y Ablon, 2001):

- El tratamiento realizado exclusivamente con metilfenidato aporta mejores resultados que el tratamiento psicológico exclusivo.
- Los mejores resultados se obtienen en el grupo terapia combinada, considerando así el tratamiento multimodal como la mejor opción en el tratamiento del TDAH.

De igual manera, cuando el tratamiento es únicamente farmacológico la tasa de abandono es mayor en todas las edades, pero sobre todo en la adolescencia. Cuando existen comorbilidades asociadas al TDAH la necesidad del abordaje psicoterapéutico se hace imprescindible (Bloch et al. 2009).

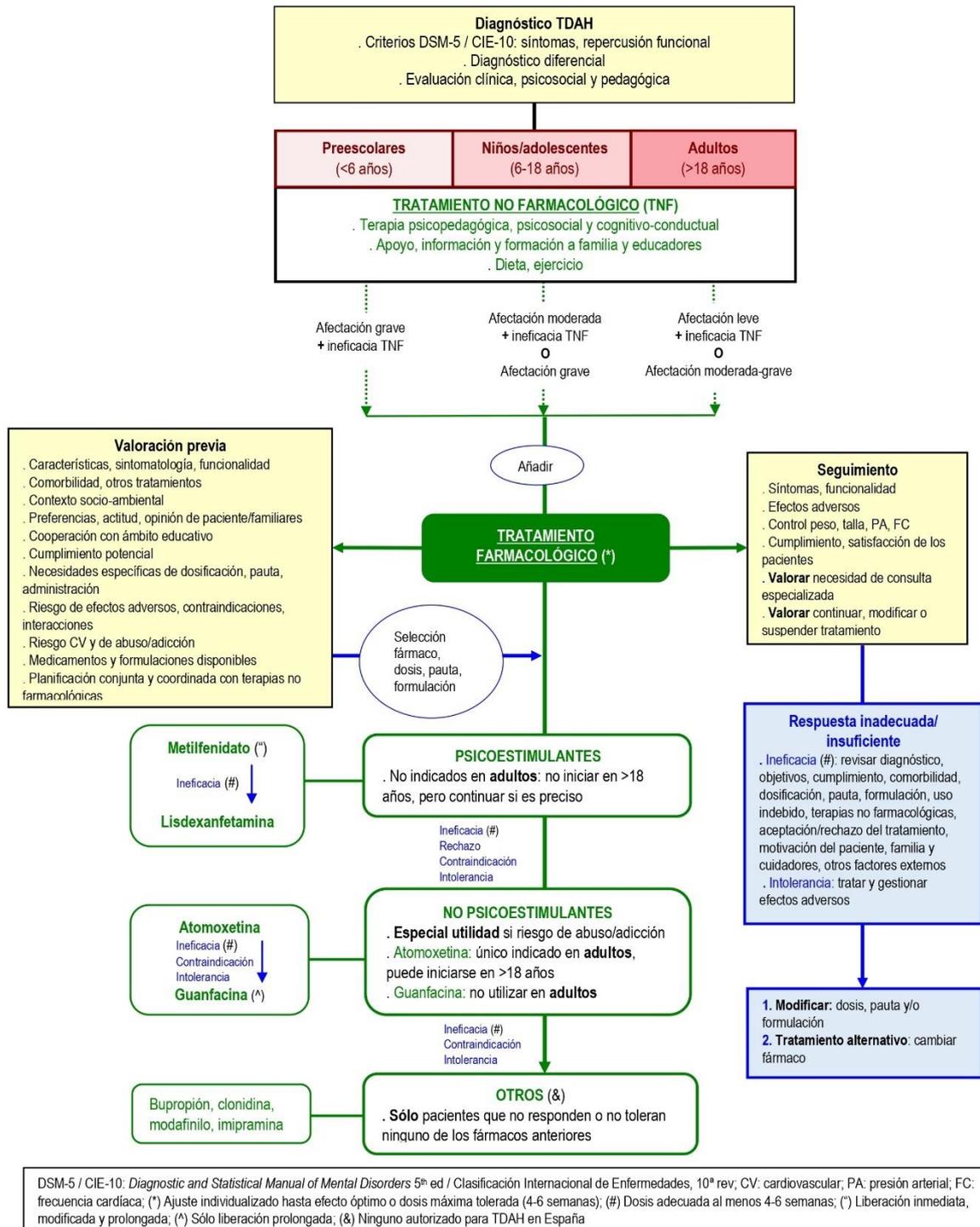
El primer escalón del tratamiento multimodal del TDAH consiste en el abordaje no farmacológico (Figura 2). Este se emplea en niños, adolescentes y adultos, consiste en tratar el trastorno mediante medidas conductuales y psicoeducativas. La terapia no farmacológica debe acompañarse de una dieta equilibrada y ejercicio moderado. Cuando el tratamiento no farmacológico es insuficiente y la intensidad de los síntomas es tan grave que repercute negativamente en la calidad de vida del individuo, se debe empezar el tratamiento

farmacológico. Los fármacos autorizados para el TDAH en España se dividen en estimulantes (metilfenidato y lisdexanfetamina) y no estimulantes (atomoxetina, guanfacina). Cuando fracasan los anteriores se pueden usar antidepresivos como bupropion o imipramina (Figura 2). La terapia farmacológica debe acompañar al tratamiento no farmacológico, creando un efecto sinérgico que consiga paliar los síntomas del TDAH.

La evidencia afirma que el tratamiento farmacológico es el abordaje más eficaz para reducir los síntomas nucleares del TDAH. Sin embargo, ninguno de los tratamientos farmacológicos ha demostrado ser eficaz a la hora de mejorar las habilidades sociales, hecho que crea la necesidad de asociar el tratamiento farmacológico con otras medidas que estimulen el desarrollo psicosocial (Sonuga-Barke et al. 2013).

En el TDAH es muy importante la implicación del entorno más cercano del paciente. Por eso los familiares más cercanos de la persona deben conocer el trastorno y saber cómo actuar.

El apoyo escolar en el niño con TDAH también es un factor clave para mejorar la evolución del trastorno. Los niños pasan gran parte de su tiempo en el colegio, por eso las direcciones de los colegios deben conocer los planes de actuación ante este tipo de trastorno y contar con profesionales que apoyen al niño en el ambiente escolar, como psicólogos infantiles. Los colegios también deben enseñar a los niños programas y técnicas para mejorar la planificación de las tareas y la distribución del tiempo para así evitar el fracaso escolar.



Bibliografía: SNS. Guía de Práctica Clínica sobre Intervenciones Terapéuticas en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). 2017 // Update on Attention Deficit Hyperactivity Disorder. National Medicines Information Centre. 2016; 22(4). // Canadian ADHD Practice Guidelines. 4th ed. 2018. // NICE. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnostic and management. 2018.
 Los algoritmos se basan en las evidencias y recomendaciones de la bibliografía citada, adaptadas a las circunstancias de nuestro medio

Figura 2: Algoritmo de tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. Referencia: CADIME,2018.

A continuación, se realiza una revisión de las principales características de los tratamientos autorizados para el TDAH en España actualmente.

4.1. Tratamiento no farmacológico del TDAH

El tratamiento no farmacológico se basa en la intervención mediante terapias psicológicas orientadas a la mejora del comportamiento y relaciones del individuo. La terapia no farmacológica está indicada como tratamiento inicial en todas las personas con TDAH, pero especialmente se recomienda en los siguientes casos:

- Cuando los síntomas del TDAH son leves y existe un leve impacto en el ámbito social y escolar/laboral.
- Cuando existe discrepancia entre familiares y profesores sobre la intensidad de los síntomas.
- Si el diagnóstico de TDAH es dudoso, no cumpliendo con todos los criterios que aseguren que se trata de este trastorno.
- En personas o familiares que rechazan el uso de medicación.
- En niños menores de 6 años.

Estas terapias deben ser individualizadas para cada paciente y también deben incluir a sus familiares (Bloch et al. 2009). Las terapias psicológicas se dividen en terapias conductuales y terapias cognitivo-conductuales.

4.1.1. Terapias conductuales

La modificación del comportamiento mediante técnicas conductuales resulta un abordaje eficaz para paliar los síntomas del TDAH. Consiste en analizar la conducta de la persona e identificar los factores que provocan un comportamiento inadecuado. La intervención conductual debe establecerse lo antes posible ya que mejora notablemente el pronóstico del trastorno y tiene mayor eficacia en niños de primaria que en adolescentes (Barkley, 2006).

Las técnicas conductuales son aplicadas por los familiares y educadores, por esta razón se debe entrenar al entorno más cercano del individuo para que sepa identificar los problemas de comportamiento y qué técnica aplicar. Es importante que la terapia psicológica se aplique en todos los contextos de la persona por eso es recomendable aportar recomendaciones para profesores, amigos, etcétera (Catalá-López et al. 2017).

Las terapias conductuales están dirigidas a reducir o eliminar los malos comportamientos mediante técnicas de inhibición de conductas como pueden ser el castigo, dejar de realizar actividades que le gusten o evitar las relaciones sociales. Igualmente, también se debe dar valor a los comportamientos positivos que queremos mantener en la persona con TDAH, para ello se usan técnicas de estimulación positiva como premios, alabanzas y privilegios. Es importante destacar que las personas con TDAH (principalmente los niños) responden mejor al reforzamiento positivo y que éste debe aplicarse en el menor plazo posible (Sibley et al. 2021).

Estas terapias están indicadas fundamentalmente cuando existen comorbilidades del TDAH con otros trastornos de conducta como trastorno oposicionista desafiante. Los niños que reciben un tratamiento conductual mejoran sustancialmente los síntomas de hiperactividad, impulsividad e inatención. En la terapia conductual hay que tener en cuenta los factores del entorno del paciente con TDAH, como el aspecto socioeconómico y cultural (Barbaresi et al. 2013).

Las técnicas conductuales más usadas son:

- **Programas de refuerzo.** Consiste en dar reforzadores positivos (premios) cuando el individuo muestra un comportamiento positivo o completa una tarea. Este tipo de terapia funciona sobre todo en niños con TDAH ya que mediante las recompensas se favorece que se mantengan las buenas conductas (Drechsler et al. 2020). Es importante analizar que objetos o acciones actúan como recompensa, estos pueden ser objetos tangibles (un pequeño regalo) o intangibles (una caricia o alabanza).
- **Técnicas de extinción de conducta.** Se basan en la omisión de recompensas ante las actitudes que queremos extinguir. Ante un comportamiento inadecuado debemos eliminar los privilegios o recompensas que tenga la persona con TDAH (Pelsser et al, 2011). Es una técnica lenta, sobre todo cuando se realiza en comportamientos habituales de la persona.
- **Estimulación aversiva.** Consiste en la creación de eventos o situaciones que sean incómodas o generen cierto malestar en la persona. Es la manera más recomendable de castigar por el mal comportamiento, nunca debe usarse el castigo físico.
- **Economía de fichas.** Consiste en el registro de las conductas positivas de la persona, cada conducta positiva conlleva un punto, cuando se ha llegado a un determinado número de puntos se entrega un premio. El tipo de premio y el número de puntos para ganarlo deben acordarse antes de comenzar con la técnica (Sonuga-Barke et al. 2013).
- **Retirada de privilegios o castigos.** Es la eliminación de los privilegios o la imposición de castigos cuando la persona con TDAH no cumple los acuerdos pactados (Wolraich et al.

2019). Los niños con TDAH suelen acostumbrarse fácilmente a los castigos, por eso es conveniente tener en cuenta que los castigos deben ser poco frecuentes y de corta duración (se deben reservar para comportamientos disruptivos muy significativos), no utilizar adjetivos calificativos cuando se llame la atención (por ejemplo, en vez de decir eres malo por romper el vaso, se debe decir romper el vaso está mal), añadir un componente emocional al castigo (por ejemplo, decir me siento triste por lo que ha ocurrido).

- **Técnica del contrato de contingencias.** Un contrato de contingencias es un documento en el que se recogen los acuerdos de una negociación, en él se establece por escrito los diferentes puntos de la negociación y la duración de la misma. Es una técnica que funciona muy bien con adolescentes, ya que puede ayudar a que consigan un objetivo proponiendo una recompensa a largo plazo, por ejemplo, ir al viaje de fin de curso si aprueba todas las asignaturas (Sonuga-Barke et al. 2013).

Usando varias técnicas conductuales simultáneamente se consigue una mayor mejora del comportamiento de la persona. Las técnicas conductuales se utilizan como tratamiento inicial cuando los síntomas son leves, en niños menores de 6 años, cuando hay rechazo de la medicación o cuando el diagnóstico del TDAH es incierto.

4.1.2. Técnicas cognitivo-conductuales

Consisten en una serie de intervenciones que van dirigidas a normalizar la conducta y los sentimientos de la persona, cambiando su manera de percibir y juzgar la realidad. Su objetivo es enseñar al individuo estrategias de autocontrol que le ayuden a controlar la impulsividad y aumentar su capacidad de atención. Estas terapias tienen grandes beneficios en los comportamientos interpersonales, ya que mejoran las habilidades sociales del individuo (Morán Sánchez et al. 2008). En las terapias cognitivo-conductuales, el terapeuta tiene gran importancia ya que debe hacer ver a la persona la importancia de seguir estas técnicas y los beneficios que le aportará. Las terapias cognitivo-conductuales más usadas son:

- **Técnicas de autocontrol.** Consisten en la imposición de comportamientos como el autocastigo, la autorrecompensa y la autoevaluación. Van enfocadas a que el individuo sepa distinguir entre lo que está bien y está mal. Se busca que el individuo evalúe su propio comportamiento, para ello es muy importante la cooperación y que la persona sea la responsable del proceso de cambio, incorporando estos hábitos en su rutina. Las técnicas de autocontrol también sirven para el aprendizaje de respuestas adecuadas

para mostrar una buena conducta, el manejo de los sentimientos de irritabilidad o sensibilidad.

- Técnicas autoinstruccionales. Son técnicas cognitivas cuyo objetivo es que el sujeto se dé así mismo instrucciones u órdenes para la regulación de su propio comportamiento. La persona con TDAH se somete a una serie de tareas y verbaliza en voz alta los pasos a seguir hasta llegar al final. El objetivo de esta técnica es que la persona consiga automatizar estos pensamientos en su día a día (Luis et al. 2004).

En el TDAH es muy importante la implicación del entorno más cercano del paciente. Es recomendable que los padres conozcan el trastorno y sepan cómo actuar. Existen diferentes programas de entrenamientos para padres que van dirigidos a mejorar la actuación de los padres en el trastorno y mejorar la relación paternofilial mediante una mejor comunicación (De Burgos et al., 2011).

El apoyo escolar en el niño con TDAH también es un factor clave para mejorar la evolución del trastorno. Por eso es importante que las direcciones de los colegios posean un plan de actuación en este tipo de casos. Algunas medidas que pueden establecerse desde el ámbito escolar son:

- Contratar a una persona experta en TDAH (orientador o psicopedagogo).
- Cambiar el tipo de castigo debido al fracaso escolar. Hacer que los niños con TDAH repitan curso debido a no haber superado los objetivos académicos, aumenta el número de casos de depresión y agresividad.
- Promover el aprendizaje por parejas. Esto consiste en organizar a los niños en parejas y que se alternen los roles de profesor y alumno. Esta intervención es muy eficaz ya que los niños son más sensibles a la influencia de sus compañeros que a la de un adulto.
- Permitirles movimientos mientras estén trabajando. No es beneficioso que los niños permanezcan varias horas sentados, por eso es recomendable darles libertad de movimiento en clase, por ejemplo, si tienen que ir a tirar algo a la basura no tienen que levantar la mano y pedir permiso.
- Realizar horarios personalizados. Es más recomendable abordar por la mañana las asignaturas más difíciles ya que según pasa el día las funciones ejecutivas y la capacidad de concentración disminuyen.

4.2. Tratamiento farmacológico del TDA

El tratamiento farmacológico se considera el primer escalón en el tratamiento del TDAH tipo moderado o grave cuando la terapia no farmacológica ha fracasado. El 70-80% de los pacientes presentan una respuesta favorable al tratamiento farmacológico (Mechler et al. 2022). De manera que si no hay contradicción se deberá comenzar el tratamiento en individuos en los que el TDAH tenga gran impacto en el ámbito escolar, social y familiar (Buitelaar et al. 2022). La eficacia del tratamiento farmacológico se considera superior a la del tratamiento no farmacológico.

Actualmente existen dos clases de fármacos para el tratamiento del TDAH, los fármacos estimulantes y los no estimulantes. Los fármacos estimulantes han mostrado mejores resultados y mejor tolerancia que los no estimulantes. Sin embargo, esta diferencia se minimiza en estudios de larga duración y en pacientes naive (pacientes que nunca antes han sido tratado con fármacos) (Faraone y Buitelaar 2010).

Para comenzar el tratamiento farmacológico hay que tener en cuenta varias consideraciones:

- El tratamiento farmacológico no se recomienda en niños menores de 6 años, salvo en casos excepcionales en los que los síntomas sean muy graves afectando notablemente en la calidad de vida del niño y sus familiares y la terapia no farmacológica es insuficiente. El tratamiento siempre se inicia con la mínima dosis posible y con estrecha supervisión por el riesgo potencial de efectos adversos (Carpentier y Levin 2017).
- El tratamiento farmacológico se recomienda en niños de edad escolar, es decir, entre los 6 y 18 años con afectación moderada del rendimiento escolar y que no responden a las terapias no farmacológicas. En pacientes con afectación grave es la primera línea junto con el tratamiento no farmacológico.
- En adultos (>18 años) se recomienda el tratamiento farmacológico cuando los síntomas interfieran moderadamente en la vida del individuo y las terapias no farmacológicas no son suficientes (Mechler et al. 2022).

El tratamiento farmacológico del TDAH se basa fundamentalmente en el aumento de la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica en la corteza cerebral. Debido a su mecanismo de acción los principales efectos adversos del tratamiento farmacológico están relacionados con una estimulación excesiva del sistema nervioso simpático. Entre los principales efectos adversos se encuentran: pérdida de apetito, dificultad para conciliar el sueño, efectos cardiovasculares (aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca). Debido a esto, antes de comenzar el tratamiento farmacológico se requiere la realización de pruebas para comprobar

el estado cardiovascular. También se pueden dar efectos psiquiátricos como depresión, pensamientos suicidas o irritabilidad. Una vez instaurado el tratamiento el neuropediatra debe realizar evaluaciones periódicas del peso y la talla, sobre todo en niños para comprobar posibles alteraciones en el crecimiento. Estos efectos adversos suelen desaparecer cuando se termina el efecto del fármaco.

Antes de empezar el tratamiento con cualquier fármaco para el TDAH hay que comprobar si el paciente está en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), usados para la depresión, ya que el uso concomitante puede causar un aumento repentino de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, pudiendo causar efectos cardiovasculares graves. Otros medicamentos que deben evitarse son: fármacos usados para el tratamiento de desórdenes mentales graves (Imipramina, Aripiprazol), fármacos usados para el tratamiento de la congestión nasal o la tos (pseudoefedrina, codeína) o fármacos usados para el tratamiento de la hipertensión arterial. El uso de estos fármacos junto con el tratamiento del TDAH puede causar una sobre estimulación del sistema nervioso simpático dando lugar a efectos adversos a nivel cardiovascular (aumento de la frecuencia cardiaca y la presión arterial).

4.2.1. Fármacos psicoestimulantes en el tratamiento del TDAH autorizados en España

Los psicoestimulantes se consideran la primera opción como tratamiento del TDAH, ya que presentan un inicio de acción más rápido y mayor eficacia que los fármacos no estimulantes. Alrededor del 90% de los pacientes tratados con fármacos estimulantes responde bien al tratamiento, si bien la frecuencia e intensidad de los efectos adversos puede limitar su uso en determinados casos (CADIME, 2018).

Los estimulantes son fármacos simpaticomiméticos, es decir son fármacos con estructura y mecanismo similar a las catecolaminas endógenas NA y DA, por lo que producen la activación del Sistema Nervioso Central (SNC) (Mechler et al. 2022). El mecanismo de acción de los fármacos estimulantes es desconocido, pero se piensa que su beneficio en el TDAH radica en el incremento de NA y DA que producen en el espacio sináptico (Criado et al, 2015), ya que como se comentó anteriormente las concentraciones de NA y DA en la corteza prefrontal son más bajas de lo normal en personas con TDAH, produciendo una excitación neuronal deficiente.

La eficacia y seguridad de los fármacos psicoestimulantes pueden diferir de unos pacientes a otros y en caso de ineficacia o tolerancia se recomienda probar con otro antes de utilizar un no psicoestimulante (Sikirica et al. 2013). La duración del tratamiento dependerá de cada paciente,

se recomienda tomar la medicación durante la etapa escolar y también en vacaciones ya que mejorará sus relaciones familiares y sociales (Wilens et al., 2012). No se recomienda el tratamiento con estimulantes en pacientes que presenten coetáneamente TDAH y Síndrome Tourette ya que el tratamiento podría empeorar los tics (Catalá-López et al., 2017).

Una de las principales desventajas que presenta este grupo de fármacos es el riesgo de abuso. Debido a su mecanismo de acción, provocan un aumento de la neurotransmisión dopaminérgica. Este aumento de DA en el núcleo accumbens está asociado con el sentimiento de euforia, bienestar y la sensación de recompensa (Roncero y Casas, 2006). Esto puede provocar que la persona desarrolle adicción y requiera del fármaco para sentirse bien. Las principales consecuencias de la adicción y abuso de fármacos estimulantes son: delirios, alucinaciones, pérdida de peso, boca seca, cefalea, rigidez, visión borrosa e insomnio. entre otros. Sin embargo, los fármacos psicoestimulantes para el TDAH, cuando son utilizados en las dosis autorizadas, presentan bajo riesgo de adicción, al no presentar efecto euforizante. El uso de formulaciones de liberación prolongada contribuye también al menor riesgo de abuso. De hecho, el tratamiento con metilfenidato para el TDAH durante la niñez disminuye el riesgo de desarrollo de drogodependencia durante la edad adulta, cuando se compara con niños con TDAH que no han sido tratados (Austerman, 2015). Por lo que el tratamiento con estos fármacos es un factor protector en el desarrollo de adicción en estos niños. A pesar de ello, el tratamiento con fármacos estimulantes requiere vigilancia, especialmente en adolescentes conflictivos, puesto que el uso de dosis elevadas sí que puede generar efectos estimulantes y dependencia. De hecho, se han notificado casos de administración ilegal de estos fármacos por vía intravenosa buscando sus efectos estimulantes (Vademecum, 2023)

Los fármacos estimulantes disponibles en España para el tratamiento del TDAH son el metilfenidato y la lisdexanfetamina.

4.2.1.1. Metilfenidato

El Metilfenidato (MFT) es uno de los fármacos de elección en el TDAH. Se trata de una mezcla racémica de dos isómeros D y L, siendo el isómero D es el de mayor actividad farmacológica. Es un psicoestimulante ya que aumenta la disponibilidad de NA y DA en el espacio extraneuronal. Tiene efectos similares a los de las anfetaminas, pero menos acentuados (Wolraich et al., 2019).

Su mecanismo de acción no se conoce con precisión, pero se piensa que el metilfenidato bloquea específicamente al transportador de la NA y DA. Esto impide la recaptación de estos

neurotransmisores y aumenta su concentración a nivel presináptico, lo que se traduce en un incremento de la actividad del SNC, contribuyendo especialmente a mejorar el nivel de atención del paciente (AEMPS, 2023).

El metabolismo del metilfenidato ocurre en el hígado a través de la esterificación a ácido alfa-fenil-piperidina acético, que es inactivo. Las concentraciones plasmáticas del metabolito principal parecen ser mayores en las mujeres que en los varones, pero no se observan diferencias en la concentración plasmática de metilfenidato según el género. El principal metabolito de metilfenidato se elimina casi totalmente en la orina (Soutullo et al. 2013).

Los efectos secundarios son generalmente transitorios, dosis dependientes y son más frecuentes en el inicio del tratamiento. Los efectos adversos más comunes del MFT son: hiporexia (pérdida del apetito), insomnio de conciliación, cefalea, molestias gastrointestinales, taquicardia, aparición o incremento de tics, irritabilidad (AEMPS, 2023). Estas reacciones adversas suelen ser poco frecuentes, de poca gravedad y cesan al interrumpir el tratamiento. En algunos casos el tratamiento con MFT puede generar efecto rebote, es decir, una aparición brusca de los síntomas de hiperactividad o nerviosismo, que se debe a un descenso de los niveles en sangre del metilfenidato al final del día. Otro efecto de la medicación a destacar es el efecto “zombi”, es un estado de hiperconcentración en el que el niño parece estar apagado, triste, sin ganas de relacionarse (Wolraich et al., 2019). Es importante destacar que todas las presentaciones comerciales de MFT tienen los mismos efectos adversos.

Si la respuesta al MFT es insuficiente o inadecuada, antes de cambiar de tipo de fármaco se recomienda cambiar el tipo de formulación (Mechler et al. 2022). En España están autorizadas 5 presentaciones farmacológicas del MFT (Tabla 2). El Rubifen® y el Medicebran® son de liberación inmediata. Concerta®, Medikinet® y Equasym® son de liberación modificada. Estas presentaciones contienen diferentes proporciones de metilfenidato de liberación inmediata y retardada. Dentro de los de liberación modificada existen diferencias entre las formulaciones y tecnologías utilizadas que permiten individualizar el tratamiento a las necesidades de cada paciente (Pozzi et al., 2020). Esta variedad de presentaciones aporta grandes ventajas a pacientes y a médicos ya que permite adecuar el tratamiento a las necesidades de cada caso.

Tabla 2. Formulaciones de Metilfenidato autorizadas en España. Tabla de elaboración propia, información obtenida de las fichas técnicas de la AEMPS, consultadas en 2023.

PRESENTACIÓN	ADMINISTRACIÓN	POSOLÓGIA	DURACIÓN DEL EFECTO
RUBIFEN® comprimidos de 5mg, 10 mg, 20 mg	Comprimido pequeño, se puede fraccionar. Puede tomarse con las comidas	2 ó 3 veces al día. Dosis de inicio: 5mg. Incrementos semanales de 5mg/toma (hasta ajustar dosis) Dosis Diaria ≤ 60mg	Efecto inmediato, duración de 2 -4 horas cada toma
CONCERTA® Comprimidos de 18mg, 27 mg, 36 mg y 54 mg. Proporción MFT liberación inmediata/prolongada: 22/78	No se debe masticar, partir o triturar. Debe tragarse entero con ayuda de líquido, con o sin alimento	1 vez al día Dosis de inicio: 18mg. Incrementos semanales de 18mg/día (hasta ajustar dosis) Dosis Diaria ≤ 54mg	Efecto en media hora, duración sostenida durante 10-12 horas
MEDIKINET® Cápsulas de 10mg, 20mg, 30mg, 40mg Proporción MFT liberación inmediata/prolongada: 30/70	La cápsula puede abrirse y vaciarse en zumos, yogurt... Debe tomarse siempre con alimentos	La cápsula puede abrirse y vaciarse en zumos, yogurt... Debe tomarse siempre con alimentos	Efecto inmediato, duración sostenida durante ≈ 8 horas
EQUASYM® Cápsulas de 10mg, 20mg, 30mg, 40mg y 50 mg Proporción MFT liberación inmediata/prolongada: 50/50	La cápsula puede abrirse y espolvorear las microesferas sobre alimento semisólido	1 vez al día Dosis de inicio: 5mg. Ajuste de dosis en incrementos semanales de 5mg	Efecto inmediato, duración sostenida durante 8 horas.

La dosis eficaz de metilfenidato oscila entre los 0,7 y 2 mg/kg/día, con un máximo de 60 mg al día de las presentaciones de liberación modificada. El tratamiento se suele comenzar con dosis bajas y se va ajustando individualmente subiendo de forma gradual hasta conseguir los efectos deseados (Wilens et al, 2012). EL TDAH tipo inatento responde mejor a dosis bajas, mientras que el hiperactivo y el combinado a dosis moderadas/ altas. Presenta una respuesta satisfactoria en el 70% de los casos, haciendo disminuir los síntomas nucleares de manera inmediata. Existen numerosos estudios que respaldan la eficacia y seguridad del MFT en los tres síntomas

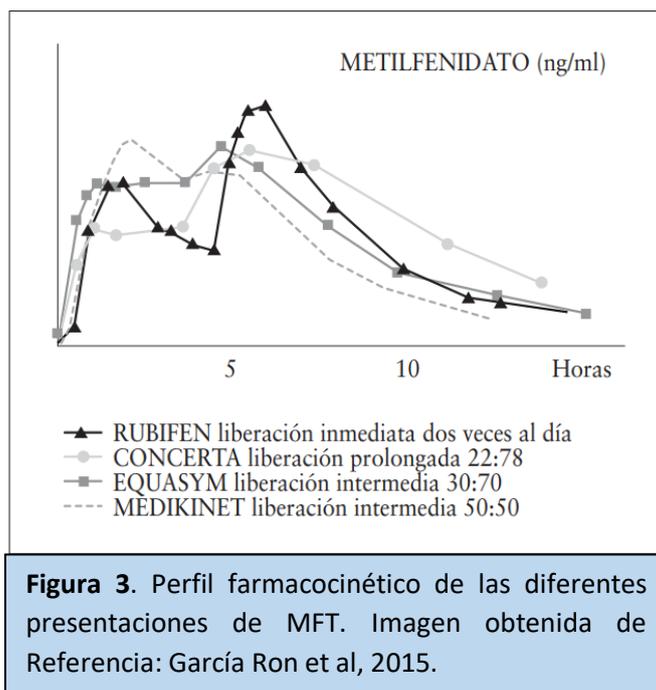
principales, así como la mejora de las relaciones sociales, familiares y los resultados académicos de los pacientes (Hanwella et al. 2011; Wigal et al. 2013). La duración del tratamiento dependerá de cada paciente, se recomienda tomar la medicación durante la etapa escolar y también en vacaciones ya que mejorará sus relaciones familiares y sociales (De Crescenzo et al. 2017).

Las formulaciones de liberación inmediata son de menor coste y tienen un uso más flexible ya que permiten la administración de varias dosis al día. Esto ha hecho que estas formulaciones se utilicen como tratamiento inicial en muchos niños (Sibley et al. 2021). Su efecto terapéutico comienza a los 30-60 minutos, alcanza su pico terapéutico en 1-2 horas y su efecto desaparece entorno a las 2-6 horas (Drechsler et al. 2020). Esto se convierte en una desventaja ya que dificulta la adherencia al tratamiento y aumenta el riesgo de abuso potencial. El MTF de liberación inmediata se ajusta con incrementos semanales de 5 mg/toma hasta llegar a la dosis eficaz y debe darse dos o tres veces al día (Polanczyk et al. 2007). Las formulaciones de liberación inmediata están estrechamente relacionadas con el fenómeno de tolerancia aguda, este se traduce en una pérdida de sensibilidad al principio activo (Roncero y Casas 2006).

Las formulaciones de liberación modificada (Concerta[®], Equasym[®], Medikinet[®]) permiten una única administración diaria a primera hora de la mañana, siendo de utilidad en niños que tengan mayores problemas durante la jornada escolar y que además tengan problemas de insomnio (Catalá-López et al., 2017). Presentan la ventaja de que se evita tener que tomar el medicamento en horario escolar delante de los compañeros, evitando el rechazo social. Además, permite un manejo más sencillo del tratamiento y un aumento de la adherencia. Este tipo de formulaciones carecen de efecto rebote, tienen menor riesgo de abuso y pueden producir menor sensación de tristeza, al no tener el pico plasmático. Las formulaciones de liberación modificada no pueden masticarse o triturarse, pero sí pueden abrirse las cápsulas y espolvorear su contenido sobre alimentos líquidos o semisólidos, ya que en su interior existen pellets que conservan el mecanismo de liberación prolongada. La formulación ideal sería aquella que aportara una concentración plasmática inicial rápida y efectiva, además de una liberación continua de metilfenidato a lo largo del día que evite la necesidad de una segunda administración en horario escolar (Sibley et al. 2021).

Aunque todas las formulaciones tienen como principio activo metilfenidato no son bioequivalentes, esto explica el fenómeno de que algunos individuos respondan mejor a un tratamiento u otro. No todas tienen la misma semivida plasmática ni comienzan su efecto en el mismo tiempo, como se observa en la figura 3. La equivalencia de dosis entre MFT de liberación modificada y MFT de liberación inmediata no es exactamente 1:1. Una dosis de 18 mg de MFT

de liberación prolongada equivale aproximadamente a algo menos de 15 mg/día de metilfenidato de liberación inmediata (MFT-LI), 27 mg de MFT de liberación prolongada equivalen a algo menos de 20 mg de MFT-LI, 36 mg a algo menos de 25 mg de MFT-LI y 55 mg de MFT de liberación prolongada equivalen a algo menos de 40 mg de MFT-LI al día (Shellenberg et al, 2020).



4.2.1.2. Lisdexanfetamina

La lisdexanfetamina (LDX) es el primer profármaco estimulante eficaz en el TDAH. La molécula está constituida por la unión del aminoácido L-Lisina con la D-anfetamina. Con esta unión se consigue una mayor hidrosolubilidad, estabilidad, especificidad y se disminuye la toxicidad y el potencial de abuso. Para activar la molécula se requiere una reacción de hidrólisis que separe la Lisina de la D-anfetamina (parte activa), esta reacción ocurre en la membrana de los eritrocitos (Ermer et al., 2016). Esta reacción ocurre a nivel plasmático, lo que permite que su absorción no esté condicionada por el pH gástrico ni el tránsito gastrointestinal. Además, se limita el potencial de abuso ya que no aumenta su velocidad de acción al cambiar la vía de administración (intravenosa o nasal) (Soutullo et al., 2013).

Diferentes estudios de farmacocinética en niños (6 a 18 años) y adultos afirman que es el tratamiento estimulante con mayor duración del efecto. Tras la administración del profármaco

la concentración plasmática de la anfetamina es prolongada, desde 1,5 horas a 12 horas en niños (Figura 4) y de 2 a 14 horas en adultos. La duración del efecto es proporcional a la dosis y tiene baja variabilidad interindividual (Pozzi et al. 2020).

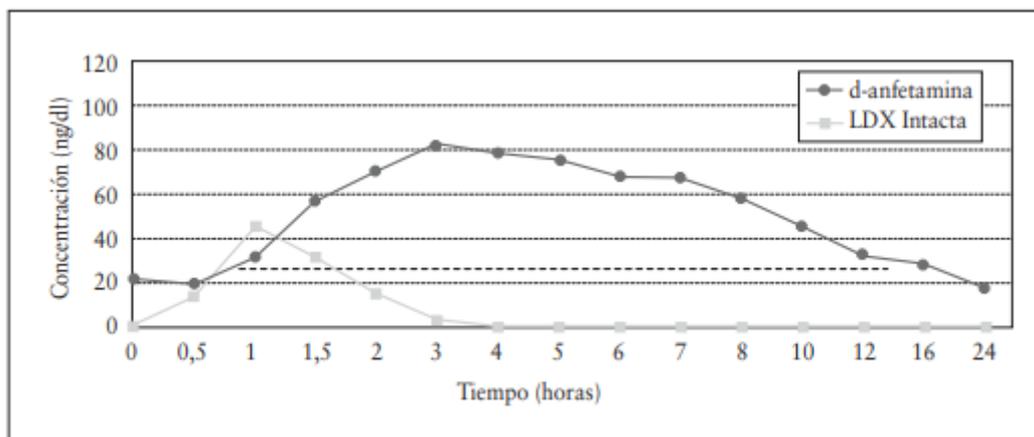


Figura 4. Perfil Farmacocinético de la Lisdexanfetamina en niños. Se muestra la concentración plasmática de LDX en 24 horas. Referencia: García Ron et al, 2015.

A diferencia del metilfenidato, el mecanismo de acción de la lisdexanfetamina se basa en dos efectos que provoca sobre la neurotransmisión: aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina, e inhibe la recaptación de ambos neurotransmisores en la neurona presináptica (AEMPS, 2023).

En España se comercializa bajo el nombre de Elvanse® y está disponible en forma de cápsulas de liberación modificada de 30 mg, 50 mg y 70 mg. Este medicamento requiere visado de la inspección para ser financiado por el Sistema Nacional de Salud y está sujeto a seguimiento adicional (▼) (BotPlus, 2023).

La dosis utilizada de LDX es independiente del peso, se recomienda empezar el tratamiento con 30 mg al día durante la primera semana. Si no remiten síntomas, se puede aumentar la dosis semanalmente hasta un máximo de 70 mg al día. LDX no se indica para el tratamiento del TDAH en adultos, a excepción de aquellos casos que ya estuvieran en tratamiento durante la infancia (Soutullo et al. 2013). Este fármaco se administra en una única dosis ya que al tratarse de cápsulas de liberación modificada el efecto dura durante todo el día. La primera dosis suele darse por la mañana, antes de la jornada escolar. Estas cápsulas pueden abrirse y espolvorearse sobre los alimentos en casos en los que la deglución sea complicada.

Existen evidencias que declaran que los estimulantes derivados de anfetaminas podrían ser más eficaces que el MFT con un perfil de efectos adversos similar (Faraone y Buitelaar, 2010). Un estudio realizado en Europa (NCT00763971) comparó los efectos del MFT de liberación prolongada con los de LDX a las diferentes dosis (18 vs 30 mg, 36 vs 50 mg, 54 vs 70 de MFT y LDX respectivamente). Se observó que en los individuos tratados con LDX había una mejora significativa de los síntomas frente a aquellos que recibieron MFT (Soutullo et al, 2013). Respecto a los posibles daños cardiovasculares, los datos obtenidos fueron semejantes a los obtenidos con otros tratamientos estimulantes (MFT), se pueden producir aumentos en los valores de la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

Los efectos adversos de LDX son similares a los de otros estimulantes. Los más comunes son insomnio de conciliación, disminución del apetito, nerviosismo o cefaleas. Estos efectos adversos son poco frecuentes (se dan en el 10-15% de los casos tratados) y cesan con el cambio de dosis u hora de la toma del medicamento (Coghill et al. 2013). Al igual que el MFT el tratamiento con LDX también puede provocar la aparición de efecto rebote.

La LDX ofrece una nueva alternativa para los pacientes que no hayan respondido adecuadamente a los otros tratamientos, ya sea por desarrollo de tolerancia o pérdida de eficacia (Mechler et al. 2022). Una ventaja que presenta LDX es que, al encontrarse en forma de profármaco, evita su uso recreativo y el abuso independientemente de la vía de administración (Flinding et al, 2011).

Debido a que se ha asociado el uso de estimulantes con déficits de crecimiento por la disminución del apetito que producen, es necesario monitorizar el peso, talla y crecimiento en niños bajo tratamiento con LDX (Cortese et al. 2013).

El 25-50% de los niños con TDAH tienen problemas de sueño previos al tratamiento. Si el paciente tiene insomnio provocado por la medicación puede usarse hasta 5 mg/día de melatonina unas dos horas antes de irse a la cama (De Crescenzo et al., 2017).

4.2.2. Fármacos no psicoestimulantes para el tratamiento del TDAH autorizados en España

El tratamiento estimulante es el tratamiento de elección en el TDAH debido a su seguridad y eficacia. Sin embargo, entre un 15 y 20% de los casos no responde favorablemente al tratamiento, necesitándose un segundo grupo de fármacos, los no estimulantes (Idrees et al. 2023).

Los fármacos no estimulantes son menos eficaces y requieren varias semanas para mostrar su efecto. Sin embargo, el tratamiento no estimulante se considera una opción en personas con antecedentes de consumo de drogas, en comorbilidades del TDAH con trastorno de ansiedad, Síndrome Tourette o Asperger y en casos en los que el tratamiento estimulante no es suficiente (Guía NICE, 2018; Krull, K.R, 2018).

Este grupo de fármacos carece de riesgo de abuso ya que su mecanismo de acción no afecta a la liberación de DA, evitando así la sensación de euforia y bienestar que causa el tratamiento estimulante.

Existen estudios que describen que la previa administración de no estimulantes refuerza la acción del tratamiento estimulante. En estos casos se toma un medicamento no estimulante la noche anterior para que no aparezcan los síntomas antes de que el tratamiento estimulante haga su efecto (Sikirica et al. 2013).

Actualmente los fármacos no estimulantes aprobados en España para el tratamiento del TDAH son la atomoxetina (ATX) y la guanfacina (GFC).

4.2.2.1. Atomoxetina

Primer fármaco no estimulante aprobado para el tratamiento del TDAH en mayores de 6 años. La FDA también recomienda su uso en el tratamiento del TDAH en individuos adultos, pudiendo iniciar el tratamiento, aunque no hubiesen sido tratados previamente (Bymaster et al. 2002). La Academia Americana de Psiquiatría Infantil y Adolescente (AACAP) y la Guía Española de Práctica Clínica del TDAH la recomiendan como primer escalón en el tratamiento del TDAH situándola al mismo nivel que el tratamiento estimulante. El nivel de eficacia es menor que el de los fármacos estimulantes, pero se acerca a estos en ensayos clínicos de larga duración y en pacientes “naive” (Pozzi et al. 2020).

La ATX actúa inhibiendo selectivamente al transportador presináptico de la NA, inhibiendo así su recaptación. Esto provoca un aumento de NA en el córtex cerebral, lo que explica su eficacia en el TDAH. Hay que destacar que este aumento de NA sólo ocurre en la corteza cerebral y no en el núcleo accumbens (zona del cerebro que media la respuesta a sustancias de abuso) (Hanwella et al, 2011).

Se metaboliza en el hígado por la enzima Citocromo-p450, por lo que en el tratamiento con ATX hay que tener precaución con fármacos que puedan inhibir esta enzima como los Inhibidores selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS). Tiene una vida plasmática de 4 a 19 horas dependiendo del tipo de individuo (metabolizadores lentos o rápidos) y se excreta por orina.

Su administración suele ser por la mañana con o sin comida, pero en casos de efectos adversos (es muy frecuente el dolor abdominal) puede administrarse por la noche junto con comidas ricas en grasas (huevos, yogures, queso) (De Crescenzo et al., 2017). En individuos en los que se produzca mucha somnolencia, puede administrarse en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche.

El efecto terapéutico aparece de forma lenta y gradual (8-12 semanas), debiéndose mantener el tratamiento hasta 12 semanas. Este retraso lo diferencia de los fármacos estimulantes, cuyos efectos son más rápidos. Tiene efecto homogéneo y suave, es decir, sin altibajos ni sensación de euforia durante el día. Carece de potencial de abuso y además no presenta el efecto rebote o el efecto "zombi" que originan los fármacos estimulantes (Hanwella et al. 2011). En caso de cesar el tratamiento debe hacerse de forma lenta, mediante una reducción progresiva de la dosis.

Se encuentra disponible en Estados Unidos desde 2003, y en España empezó a comercializarse en 2008 bajo el nombre comercial de Strattera® (BotPlus,2023). Las presentaciones comerciales disponibles en España son Strattera® o Atamax® (Strattera no se comercializa en el momento ya que el laboratorio a suspendido temporalmente su distribución). También está disponible la ATX como especialidad farmacéutica genérica (Vademecum, 2023). En España se comercializa en forma de cápsulas duras, estas cápsulas no deben abrirse ya que se modificaría el mecanismo de liberación

Los efectos adversos suelen ser muy frecuentes, pero son poco significativos (solo provocan el abandono en el 5% de los casos) y desaparecen a las pocas semanas de tratamiento. Los efectos adversos más comunes son cefalea, insomnio, pérdida de peso, dolor abdominal (muy frecuente si se toma en ayunas), náuseas, vómitos, somnolencia diurna y tos (Bymaster et al. 2002). Atomoxetina puede producir también un aumento de la frecuencia cardiaca y la presión arterial, pero sólo se ha descrito en una minoría de los casos. Al igual que con el tratamiento estimulante es muy importante supervisar la velocidad de crecimiento en el caso de niños que estén en tratamiento con ATX.

Atomoxetina no debe administrarse conjuntamente con Inhibidores IMAO ni con fármacos agonistas adrenérgicos α -2 por aumento del riesgo de efectos cardiovasculares. También debe evitarse su uso con antidepresivos, neurolépticos o descongestionantes ya que pueden tener efecto sinérgico (Drechsler et al. 2020).

4.2.2.2. Guanfacina

La guanfacina (GFC) es un fármaco derivado de la fenilacetilguanidina, utilizado tradicionalmente como antihipertensivo. Disminuye la presión arterial al inhibir los receptores α -2 adrenérgicos. Desde el año 2017 se encuentra autorizada para el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes de 6 a 17 años cuando el tratamiento estimulante está contraindicado, no se tolera o es ineficaz. No se recomienda su uso en adultos por la ausencia de estudios que muestren su eficacia y seguridad en individuos mayores de 18 años (AEMPS, 2023).

Se trata de una nueva clase de fármacos para el tratamiento del TDAH ya que los actualmente autorizados para este trastorno se basan en el bloqueo de la recaptación de NA y/o DA en la neurona presináptica y/o aumentan su liberación al espacio sináptico (Arnsten y Jin, 2012). Su mecanismo de acción en el TDAH no se conoce completamente, pero numerosas investigaciones preclínicas sugieren que la guanfacina modula la señalización en la corteza prefrontal y los ganglios basales mediante la modificación directa de la transmisión sináptica de noradrenalina en los receptores adrenérgicos α -2A (Vademecum.es. 2023). La estimulación de los receptores α -2A produce un efecto beneficioso sobre la función cognitiva, incluyendo la memoria de trabajo. La acción selectiva de la GFC sobre los receptores α -2A aporta muchos beneficios al paciente. Gracias a este mecanismo de acción, su efecto se nota más rápidamente, aproximadamente en unas 4 semanas y se reducen el efecto hipotensor y somnolencia (Sikirica et al. 2013).

Guanfacina se administra en una única toma por la noche, con o sin alimentos. No se debe administrar con alimentos ricos en grasas al producir dolor abdominal ni con zumo de pomelo. La dosis de inicio del tratamiento con GFC es de 1mg/día pudiendo llegar hasta un máximo de 7 mg. La dosis se ajusta de manera personalizada según la respuesta y tolerabilidad de cada paciente.

La guanfacina se comercializa en España bajo el nombre comercial de Intuniv®. Se trata de comprimidos de liberación prolongada de 1 mg, 2 mg, 3 mg o 4 mg. Al igual que la Lisdexanfetamina, la guanfacina requiere visado de la inspección para su financiación por el Sistema Nacional de Salud y está sujeta a seguimiento adicional (▼) (BotPlus, 2023).

Los principales efectos adversos de la GFC son somnolencia, sedación y mareos, suelen ser dosis-dependiente y son más frecuentes al principio del tratamiento. También se pueden dar efectos adversos a nivel cardiovascular como bradicardia e hipotensión y algunos a nivel gastrointestinal como dolor abdominal, estreñimiento, reducción del apetito y aumento de peso, siendo este último el más frecuente. Estudios a largo plazo mostraron que el tratamiento con guanfacina durante al menos 24 meses provocó un aumento del índice de masa corporal (IMC) de al menos 2,2 puntos (Sibley et al. 2021).

La experiencia de uso de la guanfacina en Estados Unidos ha presentado bajo potencial de abuso. Esto es debido a que es un fármaco que no actúa sobre los circuitos de recompensa del cerebro.

Todavía no se conoce su seguridad a largo plazo en esta indicación, especialmente en lo que respecta a los posibles efectos neurocognitivos. El titular de la autorización está llevando a cabo un estudio postautorización para evaluar su efecto cognitivo a largo plazo.

Las interrupciones de tratamiento debido a efectos adversos con GFC fueron dos veces más frecuentes que con ATX y 6 veces más frecuentes que con placebo, e incluso se obtuvieron valores más altos cuando se aumenta la dosis a 4 mg de guanfacina. De hecho, respecto al abandono del tratamiento, la guanfacina es el tratamiento para el TDAH con mayores tasas de abandono (CADIME, 2018).

4.2.3. Otros fármacos utilizados para el tratamiento del TDAH en España

El 70% de los pacientes responde favorablemente al tratamiento farmacológico del TDAH, sin embargo, el 30% restante no los tolera o son ineficaces a la hora de paliar los síntomas. Para este grupo de pacientes se utilizan fármacos cuyo uso se encuentra fuera de la ficha técnica (*off label*), pero que han mostrado resultados beneficiosos en el TDAH (Figura 5).

Su mecanismo de acción se basa principalmente en el aumento de la NA a nivel de la corteza cerebral, provocando una mejora de los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad. Su eficacia en el TDAH es limitada y se tienen escasos datos sobre su perfil de seguridad en estos pacientes, por lo que los pacientes en tratamiento con algunos de estos fármacos deben estar en estrecho control médico.

Este grupo de fármacos se encuentran disponibles para el tratamiento de trastornos mentales como la depresión, problemas de adicción o problemas de vigilia, pero su uso en el TDH no está aprobado. El tratamiento con estos fármacos se empieza a dosis muy pequeñas y los aumentos se hacen de manera gradual.



Figura 5. Esquema general del tratamiento multimodal del TDAH. A la izquierda se muestran las opciones del tratamiento farmacológico ordenadas por la frecuencia de prescripción de los principios activos. A la izquierda se muestran las diferentes opciones del tratamiento no farmacológico.

Elaboración propia, información obtenida de: Algoritmo tratamiento TDAH (CADIME, 2018) y AEPED (2016).

4.2.3.1. Clonidina

La clonidina se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial. Sin embargo, se usa en menores de 18 años para el tratamiento del TDAH por sus cualidades sedativas (AEMPS, 2023). Su efecto se debe a que es un agonista no selectivo de los receptores adrenérgicos α -2. Al unirse a los receptores α -2A provoca un aumento de NA en el córtex prefrontal, mejorando así los síntomas de inatención e hiperactividad. Al no ser un agonista selectivo también se estimulan los receptores α -2B y α -2C produciendo hipotensión y sedación. No se disponen de suficientes datos que evidencien el beneficio de usar clonidina en el TDAH. Actualmente el uso para el TDAH en España es *off label* (BotPlus, 2023).

En Estados Unidos suele usarse como coadyuvante del MFT para el tratamiento del TDAH. Se puede asociar a otros fármacos estimulantes aumentando la respuesta positiva en un 25% de los casos, con neurolépticos para controlar los tics y también ha demostrado ser efectiva cuando existen problemas de sueño intrínsecos al TDAH o secundarios al uso de los fármacos estimulantes (Jäkälä et al. 1999)(Ming et al. 2011).

Es importante destacar que el tratamiento debe iniciarse con dosis bajas y aumentos lentos y graduales para favorecer la tolerancia. En España la única presentación autorizada se denomina Catapresan®.

Presenta numerosos efectos adversos y muy frecuentes entre los que destacan: bradicardia, somnolencia, cansancio, sequedad de boca e hipotensión ortostática. Debido a sus efectos cardiovasculares se desaconseja en paciente con problemas coronarios como síncope o bradicardia (Bloch et al., 2009). En los estudios en los que se analizó la combinación de MFT y clonidina se describieron 4 casos de muerte súbita, aunque, se comprobó que esta combinación no afecta los datos del electrocardiograma (Ming et al., 2011; Pueyo et al, 2000).

4.2.3.2. Bupropion

Es un fármaco utilizado convencionalmente para el tratamiento de la depresión mayor y como coadyuvante para la deshabituación tabáquica. Es un inhibidor selectivo de la recaptación de catecolaminas NA y DA, por este motivo podría englobarse dentro del grupo de los fármacos estimulantes (Agencia Española de Pediatría, 2023). Este fármaco no está indicado en el TDAH, pero resulta útil en casos en los que existe comorbilidad entre TDAH y depresión o en adolescentes con TDAH y que tengan alto riesgo de uso de sustancias de abuso.

Existen estudios que sitúan al bupropion al mismo nivel que el MFT para el tratamiento del TDAH, a que en estudios en los que se comparó su efecto, mostraron una efectividad similar en el control de los síntomas (Cortese et al. 2013). Además, el bupropion presentó como ventaja la ausencia de cefaleas, efecto secundario muy común del tratamiento con MFT. La dosis suele distribuirse en dos o tres tomas diarias, siendo la última por la tarde para evitar el insomnio.

Los efectos secundarios más comunes son la disminución del apetito, insomnio, nerviosismo o náuseas. No se recomienda iniciar el tratamiento con bupropion en personas con antecedentes de crisis epilépticas ya que podría empeorar el riesgo de crisis.

4.2.3.3. Imipramina

Se trata de un antidepresivo tricíclico (ATC) indicado en casos de depresión en adultos y enuresis nocturna en niños mayores de 5 años. Aunque es un ATC bastante utilizado, sus efectos son

menores que los de los estimulantes, por eso es considerado como 3ª línea en el tratamiento del TDAH (CADIME, 2018). Actúa bloqueando la recaptación de NA y serotonina en el SNC, aumentando así sus niveles en el córtex.

Se considera una buena opción en pacientes que presenten trastorno negativista desafiante, tics o depresión junto con TDAH. Presentan como ventaja frente a los estimulantes su bajo potencial de abuso y su alta tolerabilidad ya que no altera los patrones de sueño. Sin embargo, su efecto es más tardío que el de los estimulantes, requiriendo de 6 a 8 semanas para alcanzar su máxima eficacia (AEMPS, 2023).

Los principales efectos adversos son sequedad de boca, visión borrosa, ganancia de peso, sedación o alteración de la frecuencia cardíaca.

4.2.3.4. Modafinilo

Se trata de un simpaticomimético que actúa como agonista de los receptores α -1 adrenérgicos cerebrales, provocando así un aumento de NA en la corteza cerebral (Vademecum, 2023).

Indicado para el tratamiento de la narcolepsia (somnolencia diurna excesiva) y aunque no esté indicado en su ficha técnica, su uso en el TDAH se ha extendido rápidamente en muchos países como Estados Unidos. No existen estudios que comparen la eficacia del modafinilo frente a los otros tratamientos del TDAH. Sin embargo, un estudio aleatorizado y controlado mediante grupo placebo observó que el modafinilo mejoró los síntomas del TDAH. La mejoría de los síntomas se evaluó mediante el Test de las Variables de Atención (TOVA) y las escalas Conners para el TDAH (Sande Días et al, 2007).

El modafinilo suele ser bien tolerado, pero en el tratamiento a largo plazo se pueden presentar algunos efectos adversos como: cefaleas, nerviosismo, insomnio, ansiedad o diarrea. Presenta bajo potencial de abuso y también es seguro en casos de sobredosis (hasta 4000 mg al día).

4.3. Nuevos avances terapéuticos en el TDAH

El tratamiento del TDAH es un tema que sigue en continua investigación, ya que en la última década el número de casos diagnosticados ha aumentado considerablemente. En los últimos años se han desarrollado distintas terapias muy prometedoras que podrían cambiar el algoritmo convencional del tratamiento del TDAH.

Los fármacos y terapias que se describen a continuación aún no han sido aprobados ni autorizados en nuestro país, pero si han sido aprobados en su país de origen y se comercializan bajo estrecho control terapéutico, o bien se encuentran en ensayos clínicos de fase III, es decir

que aún se encuentran en evaluación de sus efectos secundarios y beneficios para este trastorno.

4.3.1. Nuevos fármacos para el TDAH

4.3.1.1. Azstarys®

Consiste en la combinación de dos modificaciones químicas del MFT. Serdexmetilfenidato (SDX) y Dexmetilfenidato (d-MFT). Estos isómeros tienen los mismos efectos que el MFT, pero presentan distintas características. Se trata de un nuevo medicamento estimulante autorizado por la *Food and Drugs Administration* (FDA) en marzo de 2021 para el tratamiento del TDAH en niños a partir de los 6 años de edad y que ya se encuentra comercializado en Estados Unidos por el laboratorio Corium (Childress et al. 2023). Es la única presentación comercial con dos tipos de principios activos en la misma cápsula. Contiene un 30% de d-MFT, un isómero del MFT que tiene una alta liberación y absorción, mostrando su efecto en pocos minutos. El otro 70% se compone de SDX, un isómero de liberación prolongada. SDX es un profármaco diseñado para ser metabolizado en el tracto gastrointestinal donde pasa a MFT que es liberado a lo largo del día. Este tipo de formulación permite a los pacientes empezar concentrados en la rutina desde por la mañana y permite que se siga conservando esa concentración durante todo el día (Kollins et al, 2021).

Azstarys® es un medicamento controlado por la FDA debido a que su rápido inicio de acción favorece el desarrollo de potencial de abuso y/o riesgo de dependencia. Los principales efectos adversos que provoca son: problemas cardiacos (taquicardias, aumento de la presión arterial), signos de psicosis (ansiedad, alucinaciones, irritabilidad) o falta de apetito y dolor de estómago. No se recomienda la administración de Azstarys® junto IMAO. Se debe interrumpir el tratamiento con Azstarys® 14 días antes de la administración de un IMAO (Childress et al. 2023).

Actualmente la eficacia y seguridad del fármaco se continúa evaluando mediante varios ensayos clínicos de fase IV. Existe un estudio multicéntrico con niños de 4 y 5 años (NCT05721235) en los que se están usando dosis de 13.1 mg/2.6 mg de SDX y d-MFT respectivamente. Se pretende evaluar la seguridad de Azstarys en este grupo de edad durante 12 meses de tratamiento.

Otro estudio multicéntrico doble ciego (NCT05685732), está evaluando la eficacia y seguridad de Azstarys en niños de 4 a 12 años. Los participantes se dividen en 4 grupos. Los niños de 4 a 5 años forman un grupo, la mitad recibirá placebo (cápsulas de sacarosa) y la otra mitad una cápsula de 13.1 mg/2.6 mg de Azstarys. Los otros dos grupos se forman a partir de los

participantes de 6 años o más, la mitad recibirá el placebo y la otra mitad una dosis de 39.2 mg/7.8 mg de Azstarys.

Actualmente se está desarrollando un ensayo clínico de fase III para evaluar su eficacia en adultos con TDAH (NCT06000501), pero aún está reclutando participantes.

4.3.1.2. Viloxazina

La viloxazina es un antidepresivo que actúa inhibiendo la recaptación de NA a nivel de la neurona postsináptica, por lo que tiene el mismo mecanismo de acción que el MFT. En 2021 la FDA aprobó su indicación para el tratamiento del TDAH en niños (6 a 18 años) y adultos.

El medicamento disponible para el tratamiento del TDAH se denomina Qelbree® y ya se encuentra comercializado en Estados Unidos en dosis de 100 a 400 mg. Las dosis de 100 y 200 mg se suelen usar en niños de 6 a 11 años y las de 300 y 400 mg se usan para adolescentes y adultos (en adultos se puede llegar a dosis de hasta 600 mg). Este fármaco se administra una vez al día por la mañana y gracias a su sistema de liberación (microesferas creadas con la tecnología Microtrol™) se consiguen concentraciones plasmáticas estables a lo largo del día (Faraone et al. 2021).

Un estudio multicéntrico doble ciego (NCT03247543) en el que se usaron altas dosis (200-400mg) de viloxazina en niños de 6 a 11 años, mostró una mejora de los síntomas del TDAH además de un mayor rendimiento en el entorno escolar. El grupo de individuos adultos refirió una mejora de la falta de atención e impulsividad. La viloxazina no ejerce los efectos de manera inmediata como los estimulantes, los beneficios se empiezan a notar a las 2-4 semanas de tratamiento

Los efectos adversos más destacables son el alto porcentaje de pensamientos y comportamientos suicidas, por lo que se recomienda que mientras se inicie el tratamiento una persona controle el comportamiento del niño tratado con Qelbree®. También se recomienda esta supervisión en momentos en los que se aumente o disminuya la dosis (Faraone et al. 2021). No se recomienda el uso de viloxazina en personas con trastorno bipolar ya que puede aumentar el número de episodios maníacos. Otros efectos adversos descritos son pérdida de apetito, cansancio, náuseas, vómitos, dolor de cabeza. Asimismo, no se recomienda el tratamiento concomitante con IMAO debido al alto riesgo de crisis hipertensivas. Se aconseja no tomar IMAO hasta dos semanas después de haber terminado el tratamiento con Qelbree® (Nasser et al. 2021).

Actualmente existe un ensayo clínico (NCT04143217) en fase III para evaluar el uso de viloxazina para el tratamiento del TDAH en adultos, en este estudio se administrarán dosis de 200 a 600 mg una vez al día y se realiza un seguimiento de los pacientes cada dos semanas para comprobar la efectividad del tratamiento.

Actualmente un ensayo clínico de fase IV se está desarrollando y pretende evaluar la efectividad y tolerabilidad de viloxazina en niños en edad preescolar (4-5 años). Se administrarán dosis de 100 mg de viloxazina durante un período de 6 semanas (NCT04781140).

4.3.1.3. Cariprazina

La cariprazina es un antipsicótico atípico usado para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar en adultos. Actúa como agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D2 y D3 (con mayor afinidad por los D3). Los receptores dopaminérgicos median numerosas funciones cerebrales como el comportamiento, los movimientos voluntarios, las adicciones o el estrés. La cariprazina ha demostrado presentar alta eficacia y tolerabilidad en el tratamiento a largo plazo, pero puede provocar algunos efectos adversos muy frecuentes como: acatisia (piernas inquietas), insomnio, cefalea o ganancia de peso (Wang y Osser 2020). Estos efectos secundarios suelen ser leves o moderados y suelen remitir reduciendo la dosis de medicamento.

En casos complejos de TDAH en los que el uso de un solo fármaco es insuficiente, las guías canadienses recomiendan el uso de antipsicóticos como coadyuvantes del tratamiento estimulante ya que han demostrado mejorar los síntomas de impulsividad, hiperactividad, tics y los comportamientos desafiantes (Lee et al, 2018).

De acuerdo con esta recomendación existe un ensayo clínico (NCT04843423) en el que se pretende evaluar la efectividad de la combinación del tratamiento estimulante (LDX o MFT) junto con cariprazina a bajas dosis (1,5 a 3 mg) para el tratamiento del TDAH en adultos.

4.3.1.4. Naltrexona

La naltrexona es un antagonista competitivo de los receptores opioides mu, kappa y delta del SNC y periférico. Actúa bloqueando la acción de los opioides administrados vía exógena. Este fármaco se usa principalmente para el tratamiento del alcoholismo y la deshabituación opiácea (Spencer et al. 2018).

Al inhibir los receptores opioides kappa, la naltrexona provoca un aumento de la DA a nivel cerebral, provocando una mejoría en los síntomas de inatención e hiperactividad. En 2016 se inició un estudio para evaluar la eficacia de la monoterapia con naltrexona en adultos (18-54 años) con TDAH (NCT01721330). En este estudio se comparó los efectos de la naltrexona (administrada en una única dosis por la mañana) frente a una droga placebo (cápsulas rellenas de sacarosa). Los efectos de la naltrexona sobre la DA se evaluaron mediante cambios en la prolactina sérica. El estudio se hizo administrando bajas dosis de naltrexona (50 mg) durante un período de 6 semanas. Todos los sujetos notaron una mejoría en los síntomas. Sin embargo, el tratamiento previo con fármacos estimulantes tenía mayor efectividad a la hora de controlar los síntomas. Los principales efectos adversos que manifestaron los participantes del estudio fueron: cefalea, náuseas, trastornos del sueño, dolor abdominal, nerviosismo o calambres musculares. La principal limitación de los resultados obtenidos en este estudio se hizo con un número de participantes bastante reducido.

4.3.1.5. Dasotralina

La dasotralina es una nueva molécula que se está desarrollando para el tratamiento del TDAH, actúa como triple inhibidor de la recaptación de NA, DA y más débilmente de serotonina (Koblan et al. 2015)

En un ensayo clínico tipo intervencional de fase III (NCT02276209) se evaluó la eficacia de dasotralina en adultos. Los pacientes se dividieron en dos grupos. Uno recibió 4-8 mg de dasotralina, mientras que el otro recibió placebo (cápsulas de sacarosa). Los resultados obtenidos mostraron que la dosis de 4 mg era insuficiente para controlar los síntomas del TDAH. La dosis de 6 mg mostró la reducción de la intensidad de los síntomas del TDAH en un 50% de los individuos respecto al placebo. Los principales efectos adversos que manifestaron los participantes fueron disminución del apetito, insomnio, náuseas o sequedad de boca.

También se llevó a cabo un estudio en población pediátrica (NCT02428088), donde se administraron dosis de 2 a 6 mg de dasotralina. La dosis de 2 mg solo redujo los síntomas del TDAH en un 20% de los individuos y la dosis de 6 mg produjo demasiados efectos adversos. La administración de 4 mg de dasotralina al día a la hora de dormir fue la que mostró mejores resultados, mejorando el rendimiento académico de los individuos durante todo el día. Con esta dosis solo un 5% de los participantes mostró efectos adversos, los cuales fueron insomnio, cefalea y disminución del apetito.

Otro ensayo clínico multicéntrico doble ciego de fase III (NCT02276209), evaluó la eficacia y seguridad de dasotralina en adultos. La dasotralina se administró en dos dosis de 4 a 6 mg, durante ocho semanas de tratamiento. Los resultados del estudio aún no han sido publicados.

Los resultados obtenidos hasta el momento sugieren que dasotralina presenta un estrecho margen terapéutico.

4.3.1.6. NRCT-101

NRCT-101 es un fármaco que está siendo desarrollado para el tratamiento del TDAH y la depresión. Se trata de una sal de L-treonato de magnesio. Este fármaco actúa de forma totalmente diferente a los que se han comentado hasta ahora. Actúa produciendo un aumento de la sinapsis en la vía glutaminérgica, lo que provoca un aumento de la actividad y la plasticidad en la corteza prefrontal y el hipocampo.

Existe un estudio de fase II/III (NCT05683249) que está comprobando su efectividad y seguridad para el tratamiento del TDAH en adultos (mayores de 18 años). Durante el estudio los pacientes recibirán 1500-2000 mg al día de NRCT-101 durante 6 semanas. Los principales métodos de medidas de resultados son pruebas matemáticas y cuestionarios para determinar la falta de atención (Stroop) y el nivel intelectual (WISC).

4.3.1.7. Solriamfetol

Este fármaco se usa para el tratamiento de la narcolepsia y la apnea obstructiva del sueño en adultos. Actúa como inhibidor selectivo de la recaptación de DA y NA, por eso puede resultar efectivo en el TDAH (Thorpy et al. 2019).

En el año 2021 se evaluó la eficacia del solriamfetol para el tratamiento del TDAH en adultos (NCT04839562). El tratamiento se inició con dosis de 37,5 mg por la mañana y a los 3 días se aumentó hasta 75 mg. Esta dosis resultó ser insuficiente para controlar los síntomas del TDAH. Posteriormente se procedió a aumentar la dosis 37,5 mg cada tres días, hasta llegar a una dosis máxima de 150 mg al día. Con esta dosis se logró un mejor control de los síntomas de inatención y no se reportaron alteraciones de parámetros cardiovasculares (frecuencia cardíaca y presión arterial). El efecto adverso más destacable fue la disminución del apetito que se manifestó como una pérdida de peso, en algunos pacientes se llegó a perder 6 kilos durante el tratamiento. Otros efectos adversos descritos fueron: cefalea, insomnio o ansiedad.

Actualmente un estudio multicéntrico doble ciego de fase III (Estudio FOCUS, NCT05972044) está evaluando la efectividad de este fármaco para el tratamiento del TDAH en adultos. Los participantes se dividen en dos grupos, uno recibirá la droga placebo (cápsulas de sacarosa), mientras que el otro recibirá dosis de 150 a 300 mg de solriamfetol una vez al día. El estudio está programado para tener una duración de 6 semanas de tratamiento.

4.3.1.8. Centanafadina

Centanafadina (EB-1020) es un fármaco aún en desarrollo el cual se está investigando su beneficio para el tratamiento del TDAH. Actúa como triple inhibidor de la recaptación de Serotonina, Dopamina y Noradrenalina (Adler et al. 2022).

En 2018 se inició un estudio donde se evaluó la eficacia del centanafadina en adultos de 18 a 55 años (NCT03605680). Se administraron dosis de 200 a 400 mg al día, se administró por la mañana ya que eran cápsulas de liberación prolongada. Alrededor de un 25% de los participantes que recibieron el fármaco redujeron notablemente los síntomas de inatención. Hay que destacar que la mejora de los síntomas se empezó a notar a partir del día 42 de tratamiento. Los principales efectos adversos descritos fueron: estreñimiento, dolor abdominal, diarrea, boca seca, cefalea y disminución del apetito.

Actualmente existe otro estudio en desarrollo (NCT05428033) el cual pretende evaluar su efectividad en niños de 4 a 12 años con TDAH. Los participantes se dividen en tres grupos, uno al que se le administran altas dosis de centanafadina, otro al que se le administran bajas dosis y otro al que se le administra el placebo (cápsulas de sacarosa). La dosis de centanafadina se calcula a partir del peso de los participantes.

Otro estudio en desarrollo pretende analizar la efectividad de centanafadina en adolescentes con TDAH (NCT05257265). El estudio tiene las mismas características que el anterior, a excepción de que las dosis ya están establecidas. Centanafadina a altas dosis (328,8 mg al día) y centanafadina a bajas dosis (164,4 mg al día).

4.3.2. Nuevas terapias no farmacológicas

Como se comentó anteriormente el tratamiento del TDAH requiere un enfoque multimodal, en el que el tratamiento farmacológico se complementa con terapias no farmacológicas para obtener así mejores resultados. Existen empresas que actualmente están desarrollando algunas formas de tratamiento no farmacológico que ofreciendo así más alternativas.

4.3.2.1. EndeavorRx

Es el primer tratamiento terapéutico contra el TDAH basado en videojuegos. Está pensado para niños de 8 a 12 años y no sirve en todos los casos de TDAH. Esta terapia solo está indicada para mejorar la función de atención en niños con TDAH tipo inatento o combinado.

Ha sido desarrollado por neurocientíficos y desarrolladores de videojuegos, centrándose en ejercitar las áreas del cerebro que juegan un papel clave en la atención (Shaik et al, 2022). Al ser un dispositivo médico autorizado por la FDA, para poder comprarse debe ser previamente recetado por un profesional de la salud. Su uso forma parte de un programa terapéutico.

El tratamiento consiste en jugar durante 24 minutos al día, 5 días de la semana, durante al menos 4 semanas consecutivas (este período puede ser aumentado por el neurólogo). Un algoritmo mide el rendimiento y personaliza el tratamiento de cada paciente en tiempo real. Este videojuego usa estímulos sensoriales y desafíos motores para enfocarse en áreas del cerebro que juegan un papel clave en la función de atención. La dinámica del juego hace que los niños tengan que realizar varias tareas a la vez e ignorar las distracciones.

EndeavorRx es un tratamiento respaldado por 5 ensayos clínicos en los que participaron más de 600 niños de 8 a 12 años. Los participantes mostraron una mejora de la capacidad de atención, la cual se midió digitalmente mediante el Test de Variable de Atención (TOVA), este test mide la capacidad de atención sostenida en el tiempo y selectiva. Es posible que la terapia digital no muestre mejora en los síntomas de hiperactividad (Shaikh et al, 2022).

Se observó que un segundo mes de tratamiento puede generar mayores beneficios. En estos estudios un 73% de los niños comentó que había mejorado su atención. Un 68% de los padres de los niños informaron que hubo grandes mejoras sobre los síntomas nucleares tras dos meses de tratamiento.

En todos los ensayos clínicos realizados no se informó de efectos adversos graves. De los más de 600 participantes que participaron en el estudio de autorización de EndeavorRx, 50

participantes (9,3%) experimentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento digital. Estos efectos adversos fueron: frustración, dolor de cabeza, mareos, reacción emocional, náuseas y agresión. Todos estos efectos fueron meramente transitorios, ningún sujeto informó sobre efectos duraderos o irreversibles tras haber interrumpido el tratamiento (Choi et al, 2023).

El uso de EndeavorRx en el tratamiento del TDAH debe considerarse como un componente más del tratamiento multimodal que además incluya tratamiento farmacológico y programas educativos (Choi et al, 2023).

4.3.2.2 Sistema de Estimulación del nervio trigémino (External Trigeminal Nerve Stimulation) (eTNS)

La eTNS para el TDAH es una técnica no invasiva de mínimo riesgo que produce neuromodulación en el cerebro. Esta técnica se ha usado anteriormente para el tratamiento de otras patologías mentales como la depresión mayor o el estrés postraumático. El nervio trigémino permite una neuromodulación mediante la entrada de una señal de forma bilateral y alta frecuencia (Shiozawa et al, 2014). La estimulación trigeminal se consigue mediante el dispositivo Monarch eTNS, el cual ha sido desarrollado por la empresa Neurosigma. Este dispositivo ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del TDAH en niños de 7 a 12 años que no reciban tratamiento farmacológico. Se utiliza colocando unos electrodos en la frente del niño durante los periodos de sueño, mientras se esté utilizando debe estar bajo la supervisión de un cuidador.

Aún no se conoce el mecanismo de acción de Monarch eTNS, pero los estudios de neuroimagen han demostrado que la terapia aumenta la actividad cerebral en las regiones del cerebro implicadas en la regulación de la atención, la emoción y el comportamiento.

La efectividad de esta terapia se evaluó mediante la realización de un ensayo clínico (NCT02155608) con 90 niños de 8 a 12 años diagnosticados de TDAH. El estudio se hizo a doble ciego, la mitad de los niños recibieron la eTNS, mientras que la otra mitad recibió una falsa estimulación (placebo). Los investigadores que desarrollaron este estudio defendían que la eTNS mejoraba los síntomas del TDAH en el mismo grado que los fármacos no estimulantes, sin embargo, no existen estudios que comparen los efectos de ambas terapias. Tras cuatro semanas de tratamiento, los investigadores que realizaron el estudio afirmaron que la seguridad es elevada. Sin embargo, algunos neurólogos discrepan de estos resultados ya que el estudio se hizo con un número reducido de pacientes y además casi el 50% había sufrido efectos adversos.

Los efectos adversos descritos fueron: mareo, aumento apetito, insomnio, dolor de cabeza, cansancio o apretar los dientes.

Aunque la FDA ha aprobado el tratamiento en EEUU, en Europa no está autorizado actualmente.

4.4. Atención farmacéutica en el TDAH

La atención farmacéutica es la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente a través de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales, cooperando con otros profesionales sanitarios con el fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente (Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria).

El TDAH es un trastorno crónico, por lo que el tratamiento acompañará al paciente gran parte de su vida. El farmacéutico al ser el profesional sanitario más accesible para los pacientes, tiene un papel importante a la hora de la prestación de servicios que estén relacionados con la conciliación del tratamiento y la educación terapéutica. En el TDAH el farmacéutico puede tener diferentes funciones dependiendo de la edad del paciente o la etapa del trastorno en la que se encuentre.

En individuos que aún no han sido diagnosticados, los farmacéuticos son un eslabón clave para la detección de posibles síntomas de TDAH, ya que mediante una conversación informal con la persona o con los familiares se pueden detectar signos de un posible caso de TDAH y derivar al especialista si fuera necesario (Dopheide J.A, 2009).

En personas ya diagnosticadas de TDAH, el farmacéutico es un recurso muy valioso para el paciente ya que ofrece información y apoyo constante a él y a sus familiares. Los farmacéuticos son los encargados de brindar servicios para la correcta administración de medicamentos, maximizando así su beneficio clínico y minimizando los efectos adversos (Elnaem et al. 2023).

Es primordial que en una primera dispensación el farmacéutico explique bien las características del tratamiento, la forma de administración, los beneficios que tendrá para el paciente y transmitir seguridad sobre el tratamiento. En visitas posteriores también es fundamental preguntar sobre la efectividad del tratamiento, la adherencia al mismo y si el paciente ha notado algún efecto nocivo desde el inicio del tratamiento (Palomino M et al, 2012). También es papel del farmacéutico hacer hincapié en la terapia no farmacológica, recalcar su valor y dar posibles recomendaciones de terapias psicológicas que ayuden a mejorar la conducta del paciente.

Desde la oficina de farmacia se puede intervenir para ayudar a pacientes y familiares de diferentes maneras:

- Adherencia al tratamiento. Es muy importante que se respeten las pautas prescritas y que no se salten la tomas para así tener controlados los síntomas del TDAH y que no interfieran en la vida del individuo.

El farmacéutico debe implicarse en el cumplimiento terapéutico informando y ofreciendo medidas para manejar mejor los síntomas. Además, debe mostrar al paciente la importancia de cumplir el tratamiento, así como la relación entre la toma del medicamento y la mejora de los síntomas. También debe informar al paciente y sus familiares para que sepan distinguir entre efecto adverso, efecto rebote o final del efecto.

- Información sobre la seguridad y transmitir confianza. El farmacéutico es el profesional sanitario más cercano y accesible para la mayoría de los ciudadanos, como consecuencia es el principal depositario de dudas y preocupaciones acerca del tratamiento y el trastorno. El farmacéutico debe transmitir la seguridad del tratamiento al paciente y sus familiares y desmentir falsos mitos como la predisposición a la adicción a las drogas, riesgos de abuso etc.
- Derivación a consulta especializada. Como se comentó anteriormente el farmacéutico es el primer eslabón de la cadena sanitaria, es por ello que deberán derivar a especialistas (psiquiatras o psicólogos) en casos graves que lo requieran.
- Prevención de efectos adversos del tratamiento farmacológico. Los medicamentos indicados en el TDAH son seguros y llevan años utilizándose, pero poseen efectos adversos que son muy frecuentes y en muchas ocasiones preocupan mucho a los pacientes. El farmacéutico debe estar preparado para la detección de estos posibles efectos adversos y reportar los casos graves al especialista. El tratamiento acompañará durante muchos años al paciente por eso es importante realizar un seguimiento farmacoterapéutico para evitar posibles interacciones con otros tratamientos (Elnaem et al. 2023).

Algunos de los efectos adversos más comunes del tratamiento farmacológico y las medidas para resolverlos son:

- Disminución del apetito y retraso en el crecimiento. Para evitar pérdida del apetito se recomienda la administración del fármaco durante o después de las comidas, así como realizar una monitorización periódica del IMC, para evaluar un posible crecimiento tardío. Se recomienda hacer descansos de la medicación durante el periodo vacacional, para así recuperar el nivel de crecimiento normal. En niños que muestren reducción del peso

corporal, se recomienda reforzar las cenas con suplementos dietéticos con alto grado de proteínas.

- Somnolencia. Se produce sobre todo con el tratamiento no estimulante, la administración del fármaco en dos tomas o en una por la noche suele reducir la sensación de somnolencia (Dopheide JA, 2009).
- Insomnio. La mayoría de los fármacos empleados en el TDAH provocan insomnio, para ello se recomienda el uso de complementos alimenticios como melatonina o la administración del medicamento durante las primeras horas del día (con el desayuno o antes de levantarse).
- Aparición de Tics y Síndrome Tourette. En especial el tratamiento estimulante tiene alta probabilidad de causar la aparición de tics. Antes de prescribir cualquier medicamento es necesario observar si el paciente presentaba estos tics o si por el contrario han parecido por la medicación. Antes de realizar cualquier cambio es necesario observar la intensidad de los tics durante al menos 3 meses. La disminución en la dosis o la sustitución del tratamiento ayuda a mejorar los síntomas. Si con estas modificaciones no desaparecen los tics se puede añadir como coadyuvante al tratamiento un fármaco antipsicótico (risperidona) (Palomino et al, 2012).
- Efecto a nivel cardiovascular. La mayoría de los fármacos empleados en el TDAH pueden provocar aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Aunque no se conoce su efecto a largo plazo es necesario realizar cada 3-6 semanas controles de la presión arterial y el pulso cardíaco.
- Efecto rebote. Suele ocurrir sobre todo con el tratamiento estimulante. Este efecto aparece cuando finaliza el tiempo de acción del fármaco. Para evitar su aparición se recomienda el uso de las formas de liberación prolongadas.
- Náuseas y vómitos. Aparecen al principio del tratamiento (desaparecen al mes de tratamiento) y suelen paliarse al administrar el fármaco por la noche.
- Además, el farmacéutico debe conocer las posibles interacciones que puede presentar el tratamiento para el TDAH. No debe administrarse junto con IMAO debido al alto riesgo de aparición de crisis hipertensivas. También se debe evitar el uso concomitante con agonista adrenérgicos como salbutamol ya que se puede producir efecto sinérgico y provocar estimulación excesiva en el paciente.

5. Conclusiones

1. El TDAH es un trastorno mental caracterizado por la presencia concomitante de tres síntomas principales: déficit de atención, hiperactividad e impulsividad.
2. Es el desorden mental más frecuente en niños y adolescentes, afectando en torno a un 7% de la población mundial.
3. Aunque se desconoce la causa, se cree que el TDAH se debe a un desequilibrio en la transmisión dopaminérgica y noradrenérgica. Un desarrollo tardío de la corteza prefrontal y los ganglios basales también podría estar involucrado en el trastorno.
4. El tratamiento del TDAH se basa en una intervención multimodal, en la que se combina el tratamiento no farmacológico con el farmacológico. La terapia no farmacológica está indicada como tratamiento inicial en todas las personas con TDAH. El tratamiento farmacológico se empieza en los casos en los que la terapia no farmacológica haya fracasado.
5. En España actualmente existen dos clases de fármacos para el tratamiento del TDAH, los estimulantes y los no estimulantes. Los estimulantes (metilfenidato, lisdexanfetamina) se usan como primera línea en el trastorno. En personas con riesgo de abuso de drogas o casos en los que coexista el TDAH y otro trastorno (Síndrome Tourette) es más recomendable el tratamiento con fármacos no estimulantes (atomoxetina, guanfacina).
6. Al ser un trastorno tan prevalente, continuamente surgen nuevos estudios sobre terapias no farmacológicas y fármacos que podrían emplearse en el trastorno, sobre todo en los casos en los que el tratamiento convencional ha fracasado. Existen fármacos emergentes muy prometedores que aún no se han autorizado internacionalmente pero que ya se comercializan en Estado Unidos, por ejemplo: Azstarys[®] o Qelbree[®].
7. Otros fármacos aún se encuentran en ensayos clínicos de fase III y podrían suponer una nueva alternativa para el tratamiento del TDAH. Entre ellos destaca NRCT-101 con un mecanismo de acción totalmente diferente a los tratamientos actuales.
8. El TDAH es un trastorno crónico y por ello el farmacéutico, por su cercanía, es una figura clave para ayudar a su manejo, orientando tanto a pacientes como a familiares a saber convivir con dicho trastorno y evitar el abandono del tratamiento.

6. Bibliografía

- Adler, Lenard A., Adams J., Madera-McDonough J., Kohegyi E., Hobart M., et al. 2022. "Efficacy, Safety, and Tolerability of Centanafadine Sustained-Release Tablets in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Results of 2 Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Trials." *Journal of Clinical Psychopharmacology* 42(5):429–39.
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en junio 2020]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
- Algoritmo de tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) CADIME.2018. Consultado en junio 2023. Disponible en:
- Arnsten A. and Jin L.E. 2012. *Guanfacine for the Treatment of Cognitive Disorders: A Century of Discoveries at Yale*. Vol. 85 (1):45-58.
- Asociación Española de Pediatría (AEPED). Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). 2016 (en línea). Disponible en algoritmos.aepap.org.
- Austerman, J. 2015. "ADHD and Behavioral Disorders: Assessment, Management, and an Update from DSM-5." *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 82:2–7.
- Barbaresi, William J., Colligan R., Weaver A.L, Voigt R.G, Killian J.M, and Katusic S.K. 2013. "Mortality, ADHD, and Psychosocial Adversity in Adults with Childhood ADHD: A Prospective Study." *Pediatrics* 131(4):637–44.
- Barkley, R. A., Grodzinsky, G., & DuPaul, G. J. 1992. Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: A review and research report. *Journal of abnormal child psychology*, 20, 163-188.
- Barkley, Russell A. "Attention–Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook For Diagnosis And Treatment, Third Edition, Russell A. The Guilford Press: New York, 2006."
- Biederman J., Petty C.R, Woodworth Y., Lomedico A., Hyder L., and Faraone S.V. 2012. "Adult Outcome of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Controlled 16-Year Follow-up Study." *Journal of Clinical Psychiatry* 73(7):941–50.
- Bloch, Michael H., Kaitlyn E. Panza, Angeli Landeros-Weisenberger, and James F. Leckman. 2009. "Meta-Analysis: Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children With Comorbid Tic Disorders." 48 (9):884-893.
- Buitelaar J., Bölte S., Brandeis D., Caye A., Christmann N., Cortese S. et al., 2022. "Toward Precision Medicine in ADHD." *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 16: 2-17.
- Buñuel Álvarez, J. C. 2006. *Una Visión Desde La Evidencia Científica*. Vol. VIII. Rev Pediatr Aten Primaria.2006;8 Supl 4:25-37
- Bymaster, Frank P., Katner J.S., Nelson D.L, Hemrick-Luecke S.K., Threlkeld P.G et al. 2002. *Atomoxetine Increases Extracellular Levels of Norepinephrine and Dopamine in Prefrontal Cortex of Rat: A Potential Mechanism for Efficacy in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder*. Vol. 27. 27(5):699-711
- Carboni A., 2011. "Conocimiento y Sociedad-3." 95–131.
- Carmona S., Vilarroya O., Bielsa A., Trèmols V., Soliva J.C., Rovira M. et al. 2005. "Global and Regional Gray Matter Reductions in ADHD: A Voxel-Based Morphometric Study." *Neuroscience Letters* 389(2):88–93.
- Carpentier, Pieter Jan, and Frances R. Levin. 2017. "Pharmacological Treatment of ADHD in Addicted Patients: What Does the Literature Tell Us?" *Harvard Review of Psychiatry* 25(2):50–64.

- Castellanos FX, Giedd JN, Eckburg P, et al. Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 1994;151(12):1791-1796.
- Catalá-López, Hutton F.B., Núñez-Beltrán A., Page M.J, Ridao M., Saint-Gerons D.M. et al. "The Pharmacological and Non-Pharmacological Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: A Systematic Review with Network Meta-Analyses of Randomised Trials." *PLoS ONE* 12(7).
- Chang, Pei Chen J, Jingling L., Huang Y.T, Yu Ji Lu, and Kuan Pin Su. 2016. "Delay Aversion, Temporal Processing, and N-3 Fatty Acids Intake in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)." *Clinical Psychological Science* 4(6):1094–1103.
- Childress, Ann C., Andrea Marraffino, Andrew J. Cutler, Charles Oh, and Matthew N. Brams. 2023. "Safety and Tolerability of Serdexmethylphenidate/Dexmethylphenidate Capsules in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A 12-Month, Open-Label Safety Study." *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 33(2):51–58.
- Coghill, Banaschewski D.T, Lecendreux M., Soutullo C., Johnson M., Zuddas A., Anderson C. et al.,. 2013. "European, Randomized, Phase 3 Study of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *European Neuropsychopharmacology* 23(10):1208–18.
- Rubio-Grillo M.H, Salazar-Torres L.J. and Rojas-Fajardo A. 2014. *Artículo Original 19 Introducción Procedural Motor Skills and Interference in the Academic Life Routine of a Group of Schoolchildren With Signs and Symptoms of ADHD*. Vol. 43.
- Cortese, Holtmann S.M., Banaschewski T., Buitelaar J., Coghill D., Danckaerts M. et al., 2013. "Practitioner Review: Current Best Practice in the Management of Adverse Events during Treatment with ADHD Medications in Children and Adolescents." *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 54(3):227–46.
- De Crescenzo F., Cortese S., Adamo N., Luigi Janiri L. 2017. "Pharmacological and Non-Pharmacological Treatment of Adults with ADHD: A Meta-Review." *Evidence-Based Mental Health* 20(1):4–11.
- Dopheide, J. A. (2009). The role of pharmacotherapy and managed care pharmacy interventions in the treatment of ADHD. *Am J Manag Care*, 15(5 Suppl), S141-50.
- Drechsler R., Brem S., Brandeis D., Grünblatt E., Berger G., and Walitza S. 2020. "ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents." *Neuropediatrics* 51(5):315–35.
- Elnaem M.H., Merna Mahmoud AbouKhatwa, Mahmoud E. Elrggal, and Inderpal Singh Dehele. 2023. "Attention Deficit Hyperactivity Disorder: What Are Pharmacists' Roles and Associated Outcomes?" *International Journal of Environmental Research and Public Health* 20(3): 2-5.
- Ermer, James C., Pennick M., and Frick G. 2016. "Lisdexamfetamine Dimesylate: Prodrug Delivery, Amphetamine Exposure and Duration of Efficacy." *Clinical Drug Investigation* 36(5):341–56.
- Faraone, Stephen V., Biederman J., Mick E., Williamson S.D, Wilens B.T., et al. 2000. *Family Study of Girls With Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Vol. 157: 1077-83.
- Faraone, Stephen V., and Buitelaar J. 2010. "Comparing the Efficacy of Stimulants for ADHD in Children and Adolescents Using Meta-Analysis." *European Child and Adolescent Psychiatry* 19(4):353–64.
- Faraone, S.V., Gomeni R., Hull J.T, Busse G.D, Melyan Z., Rubin J., and Nasser A. 2021. "Executive Function Outcome of Treatment with Viloxazine Extended-Release Capsules in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Post-Hoc Analysis of Four Randomized Clinical Trials." *Pediatric Drugs* 23(6):583–89.

- Fayyad J., De Graaf R., Kessler R., Alonso J., Angermeyer M., Demyttenaere K. et al., 2007. "Cross-National Prevalence and Correlates of Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder." *British Journal of Psychiatry* 190(MAY):402–9.
- Ficha técnica de la Lisdexanfetamina Dimesilato. Vademecum.com [consultado en junio 2023]. Disponible en: https://www.vademecum.es/medicamentos-principio-activo-lisdexanfetamina+dimesilato_9918_1.
- Ficha técnica guanfacina. Consultada en Botplus, Base de datos de medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [Consultada en julio 2023]. Disponible en <https://botplusweb.farmaceuticos.com>.
- Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria. *Guía Práctica Para Los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales En La Farmacia Comunitaria* 2019. Consultado en julio de 2023. Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com/farmaceuticos/farmacia/farmacia-asistencial/foro-de-atencion-farmaceutica>.
- Greene RW, Ablon JS. What does the MTA study tell us about effective psychosocial treatment for ADHD? *J Clin Child Psychol*. 2001;30(1):114-21.
- Guía Clínica de Trastorno Por Déficit Atencional Con Hiperactividad - Fisterra. 2018. Consultado en mayo de 2023. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/trastorno-por-deficit-atencional-con-hiperactividad>.
- Hanwella R., Senanayake M., and de Silva V. 2011. "Comparative Efficacy and Acceptability of Methylphenidate and Atomoxetine in Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: A Meta-Analysis." *BMC Psychiatry* 11: 3-7.
- Idrees I., Bellato A., Cortese S. and Madeleine J. 2023. "The Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medications on the Autonomic Nervous System (ANS) Functioning in People with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 144: 14-20.
- Jäkälä P., Riekkinen M., Sirviö J., Koivisto E., Kejonen K., Vanhanen M. and Riekkinen P. 1999. *Guanfacine, But Not Clonidine, Improves Planning and Working Memory Performance in Humans*. Vol. 20: 460-470.
- Rawe J. y Dorta N. TDAH y el cerebro 2014. Consultado en junio de 2023. Disponible en: <https://www.understood.org/es-mx/articles/adhd-and-the-brain>.
- Koblan K., Hopkins S.C, Kaushik S., Fengbin J., Goldman R., Kollins S.C, and Loebel A. 2015. "Dasotraline for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Trial in Adults." *Neuropsychopharmacology* 40(12):2745–52.
- Kocsis, Richard N. 2013. "Book Review: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fifth Edition (DSM-5) ." *International Journal of Offender Therapy and Comparative Criminology* 57(12):1546–48.
- Kollins SH, Braeckman R, Guenther S, Barrett AC, Mickle TC, Oh C, Marraffino A, Cutler AJ, Brams MN. A Randomized, Controlled Laboratory Classroom Study of Serdexmethylphenidate and d-Methylphenidate Capsules in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2021 Nov;31(9):597-609.
- Palomino Aguilar L., Dra. Martín Calero M.J, Dra. Mardomingo M.J. Guía práctica de dispensación farmacéutica en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). 2012, *Pharm. care Esp* ; 14(5): 183-192
- Peña Olvera F. 2000. *El Trastorno Por Déficit de Atención Con Hiperactividad (TDAH)*. Vol. 43: 1-2.

- Masi L., Gignac M., Adolescent Psychiatry, and Chu Sainte-Justine. 2015. *ADHD and Comorbid Disorders in Childhood Psychiatric Problems, Medical Problems, Learning Disorders and Developmental Coordination Disorder*. Vol. 1: 2-4.
- Mechler, Konstantin, Tobias Banaschewski, Sarah Hohmann, and Alexander Häge. 2022. "Evidence-Based Pharmacological Treatment Options for ADHD in Children and Adolescents." *Pharmacology and Therapeutics*. 230: 3-7.
- Mediavilla, Cristina. 2003. *Neurobiology of Hyperactivity Disorder* 36(6):555-65.
- Milte C., Parletta N., Buckley J.D, Coates A.M, Young R.M, and Howe P. 2012. "Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids, Cognition, and Behavior in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized Controlled Trial." *Nutrition* 28(6):670–77.
- Ming S., Mulvey M. and Patel. 2011. "Safety and Efficacy of Clonidine and Clonidine Extended-Release in the Treatment of Children and Adolescents with Attention Deficit and Hyperactivity Disorders." *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics (2)* 105-112.
- Morán Sánchez I., Navarro-Mateu F., Sánchez F., and De Concepción A. 2008. "Validez Del Diagnóstico Clínico de Trastorno Por Déficit de Atención Con Hiperactividad En Las Derivaciones de Pediatría a La Consulta de Psiquiatría Infantil." *Atencion Primaria* 40(1):29–33.
- Nasser A., Kosheleff A.R, Hull J.T, Liranso T., Qin P., Busse G. et al., 2021. "Evaluating the Likelihood to Be Helped or Harmed after Treatment with Viloxazine Extended-Release in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *International Journal of Clinical Practice* 75(8).
- Piñon Blanco A. 2017. *THDA y Transtornos Asociados*. Institute for Local Self-Government. 2-10.
- Polanczyk G., Silva de Lima M., Lessa B., Biederman J., and Augusto L. 2007. *Article The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and MetaRegression Analysis*. Vol. 164. (6):942-948.
- Pozzi M., Bertella S., Gatti E., Peeters G., Carla Carnovale, Stefania Zambrano, and Maria Nobile. 2020. "Emerging Drugs for the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)." *Expert Opinion on Emerging Drugs* 25(4):395–407.
- Pueyo R., Mañeru C., Mataró M., and García-Sánchez C. 2006. [Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Cerebral Asymmetry Observed on Magnetic Resonance] *Evidence-Based Consensus Guidelines for Neuropsychological Assessment of People with Severe and Dyskinetic Cerebral Palsy View Project Neuroanatomical and Neurofunctional Bases of Preterm Birth View Project*. 30 (10): 920-5.
- Roncero C. and Casas M. 2006. *Uso de Fármacos Psicoestimulantes En Drogodependencias*. Vol. 18: 2-5.
- Sandberg S. 1996. "Hyperkinetic or Attention Deficit Disorder." *British Journal of Psychiatry* 169(1):10–17.
- Sande Días F., León Quintana C., Recuero L.M, and Gutiérrez Casares J.R. *Utilidad de Modafilino En Trastorno Por Déficit de Atención En Hiperactividad* (24): 193-199.
- Sciberras E., Mulraney M., Silva D., and Coghill D. 2017. "Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD—Review of Existing Evidence." *Current Psychiatry Reports* 19(1): 57-65.
- Sharma A., and Couture J. 2014. "A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)." *Annals of Pharmacotherapy* 48(2):209–25.
- Sibley M.H, Arnold E, Swanson J.M, Hechtman L.T, Kennedy T.M, Owens E. et al., 2021. "Variable Patterns of Remission From ADHD in the Multimodal Treatment Study of ADHD." *American Journal of Psychiatry* 179(2):142–51.
- Sikirica V, Findling R.L, Signorovitch J., Haim E., Dammerman R., Hodgkins P., Lu M., Jipan X. and Wu E. 2013. "Comparative Efficacy of Guanfacine Extended Release versus Atomoxetine for the

Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: Applying Matching-Adjusted Indirect Comparison Methodology.” *CNS Drugs* 27(11):943–53.

- Simon V., Czobor P., Bálint S., Mészáros A., and Bitter I. 2009. “Prevalence and Correlates of Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Meta-Analysis.” *British Journal of Psychiatry* 194(3):204–11.
- Sonuga-Barke E., Brandeis D., Cortese S, Daley D, Ferrin M., Holtmann M., et al. 2013. *Nonpharmacological Interventions for ADHD: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials of Dietary and Psychological Treatments European ADHD Guidelines Group*. Vol. 170: 275-289.
- Soutullo C., Banaschewski T, Lecendreux M., Johnson M., Zuddas A., Anderson C., et al., 2013. “A Post Hoc Comparison of the Effects of Lisdexamfetamine Dimesylate and Osmotic-Release Oral System Methylphenidate on Symptoms of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents.” *CNS Drugs* 27(9):743–51.
- Spencer T.J., Bhide P., Zhu J., Faraone S.V, Fitzgerald M, Yule A.M, Uchida M., Spencer A.E, Hall A.M, Koster A.J., and Biederman J. 2018. “Opiate Antagonists Do Not Interfere with the Clinical Benefits of Stimulants in ADHD: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Mixed Opioid Receptor Antagonist Naltrexone.” *Journal of Clinical Psychiatry*. Vol. 79. 19-25 Physicians Postgraduate Press Inc.
- Tratamiento farmacológico estimulante del TDAH. García Ron A., Blasco-Fontecilla H, Hernani B.H, Sabaté Chueca J. 2015. *Rev Esp Pediatr* 71(2): 75-81
- Thapar A., Cooper M., Eyre O., and Langley K. 2013. “Practitioner Review: What Have We Learnt about the Causes of ADHD?” *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 54(1):3–16.
- Thapar A., Holmes J., Poulton K., and Harrington R. 1999. “Genetic Basis of Attention Deficit and Hyperactivity.” *British Journal of Psychiatry* 174(FEB.):105–11.
- Thorpy M., Colin S., Mayer G., Corser B., Emsellem H., Plazzi G. et al., 2019. “A Randomized Study of Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Narcolepsy.” *Annals of Neurology* 85(3):359–70.
- Tratamiento farmacológico estimulante del TDAH. García Ron A., Blasco-Fontecilla H., Hernani B.H, Sabaté J.C. *Rev Esp Pediatr* 2015; 71(2): 75-81
- Tripp G., and Jeffery R. Wickens. 2009. “Neurobiology of ADHD.” *Neuropharmacology* 57(7–8):579–89.
- Wang D. and Osser D.N. 2020. “The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program: An Update on Bipolar Depression.” *Bipolar Disorders* 22(5):472–89.
- Wigal S., Childress A.C, Belden H., and Berry S.A. 2013. “NWP06, an Extended-Release Oral Suspension of Methylphenidate, Improved Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms Compared with Placebo in a Laboratory Classroom Study.” *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 23(1):3–10.
- Wilens T., Dulcan M., Robb A.S, Petti T.A, Thornton C.J., Hellwege S. et al. *Trastorno Por Déficit de Atención / Hiperactividad: Grupo de Trabajo de La Guía Para Familias Sobre Medicamentos*.
- Rivera-Flores W.G. 2013. *Etiología Del Trastorno Por Déficit de Atención e Hiperactividad y Características Asociadas En La Infancia y Niñez Etiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Characteristics in Infancy and Childhood*. Vol. 3. 1079-1091.
- Wolraich M., Hagan J.F., Allan C., Chan E., Davison D., Earls M., et al. 2019. *Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents*. Vol. 144. 2018-2158.

- Wolraich M., McKeown R.E, Visser S.N, Bard D., Cuffe S., Neas B. et al. 2014. “The Prevalence of ADHD: Its Diagnosis and Treatment in Four School Districts Across Two States.” *Journal of Attention Disorders* 18(7):563–575.
- World Health Organization. 1992. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders : Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. World Health Organization.