

Avances en el Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad

(TDAH)



Francisco Díaz Atienza

**Unidad de Salud Mental de Niños y Adolescentes
Hospital Universitario Virgen de las Nieves**

¿Qué es el TDAH?

- Es un trastorno que se inicia en la infancia y se caracteriza por un **patrón persistente de desatención y/o hiperactividad e impulsividad** más frecuente y grave que el observado en sujetos de edad similar
- Deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica, personal.

Validez del TDAH

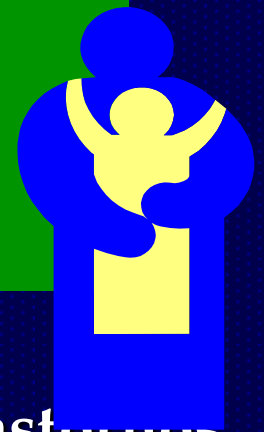


- Es uno de los trastornos mejor investigados en Medicina
- Los datos sobre su validez son más concluyentes que en la mayoría de las enfermedades
- Amplio consenso clínico sobre la etiología y criterios diagnósticos

Salud Mental y TDAH

- Problema de SM más frecuente en niños
- La importancia de su:
 - Identificación
 - Diagnóstico
 - Tratamiento Multidisciplinar e individualizado
- Cambio en su trayectoria vital:
 - ⇒ Adecuada adaptación personal
 - ⇒ Desarrollar todo su potencial

¿Qué nos aporta el DSM-V?



- El TDAH se engloba dentro de la categoría de Trastornos del Neurodesarrollo
- **Con los mismos criterios se puede diagnosticar el TDAH en niños, adolescentes y adultos**
- Los síntomas tienen que estar presentes antes de los 12 años.
- **Inatención: más de 6 síntomas y más de 5 a partir de los 16 años**
- **Hiperactividad/Impulsividad: más de 6 síntomas y más de 5 a partir de los 16 años**
- **Presentaciones en vez de subtipos**
- Se incluye la comorbilidad del tdah y autismo



Prim Care Companion CNS Disord. 2014;

16(3): PCC.13r01596.

Published online 2014 Oct 13.

doi: [10.4088/PCC.13r01596](https://doi.org/10.4088/PCC.13r01596)

PMCID: PMC4195638

A Review of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Women and Girls: Uncovering This Hidden Diagnosis

[Patricia O. Quinn](#), MD, Manisha Madhoo, MD



Variable	<u>Gender</u>	
	<u>Female</u>	<u>Male</u>
Predominant subtype ^{7,8}	Inattentive	Hyperactive Impulsive
Predominant symptoms ⁷	Internalizing	Externalizing
Common comorbid psychiatric disorders ^{8,15-17}	Anxiety disorders Major depressive disorder Oppositional defiant disorder	Major depressive disorder Conduct disorder Substance use disorders
Coping mechanisms ^{18,19}	Work harder Develop coping strategies	
Other ²⁰⁻²⁵	Perception that academic problems, inattention, and feelings of depression are more common Promiscuous behavior more common Higher self-ratings of problems Greater incidence of low self-esteem Difficulty with peer relationships	Perception that classroom disruption is more common Risky driving more common

Caso Clínico (Chica de 15 años)

Motivo de Consulta

15 años
Ingestas medicamentosas
Ideación suicida, tristeza
Labilidad emocional
Negativismo, Irritabilidad,
Problemas escolares
Consumo esporádico de tóxicos
Arrebatos de cólera

Evaluación

- Entrevistas individuales y familiares.
- Cuestionarios (CDI, SCL-90, CI)
- Médica (Lb general, hemograma, tiroides.....)

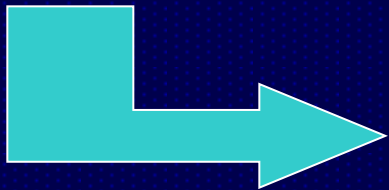
T° y Evolución

- Psicoterapia Individual
- Orientación familiar
- Grupos terapéuticos
- ISRS, Eutimizantes
- Evolución desfavorable con recaídas frecuentes, mejora del ánimo

¿Trastorno Límite de Personalidad?

Caso Clínico. Reconsideración diagnóstica

- ✿ Dificultades para mantener la atención y concentrarse salvo en aquellas actividades en las que está especialmente motivada
- ✿ Nunca ha sido capaz de estudiar sola
- ✿ Se cansa muy pronto de todo
- ✿ Se aburre con frecuencia
- ✿ No puede permanecer sentada mucho tiempo
- ✿ Dificultad para tomar decisiones
- ✿ Sentirse incapaz de hacer las cosas o terminar las tareas
- ✿ Nerviosismo o agitación interior



TDAH



Metilfenidato de acción prolongada
(Concerta 54 mg)

Caso Clínico. Seguimiento

- ✿ Ha retomado estudios con buen rendimiento
- ✿ No ha acudido en ninguna ocasión a urgencias
- ✿ Abandono de tratamiento durante tres meses “era verano y me encontraba bien”.
- ✿ A los tres meses de dejar el tratamiento acude a urgencias por ingesta de medicamentos, instaurándose de nuevo antidepresivos y ansiolíticos ??



Neuropsychiatr Dis Treat. 2014; 10: 1543–1569.

Published online 2014 Aug 22. doi: [10.2147/NDT.S65721](https://doi.org/10.2147/NDT.S65721)

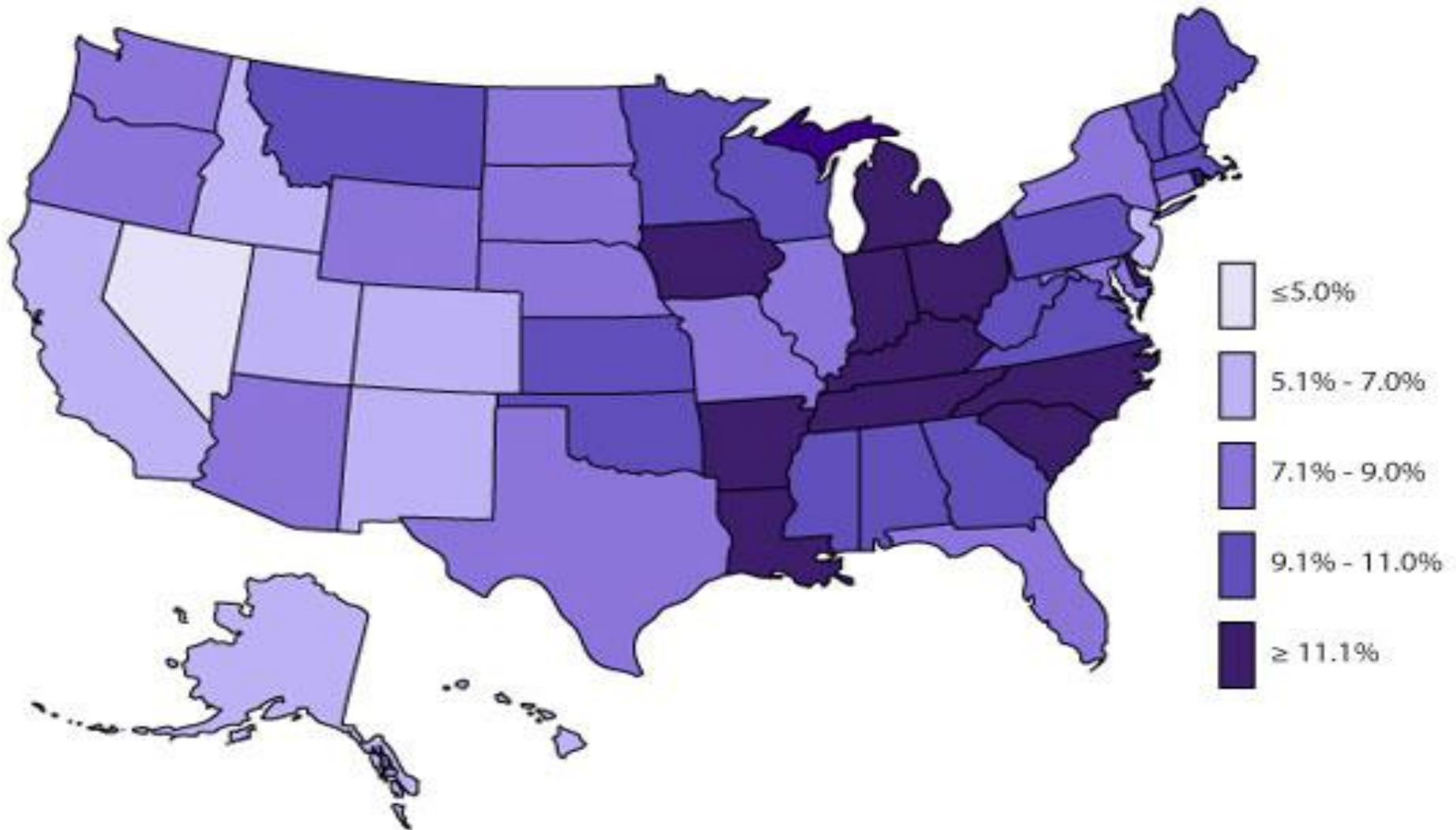
PMCID: PMC4149449

Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention–deficit/hyperactivity disorder – a systematic literature review

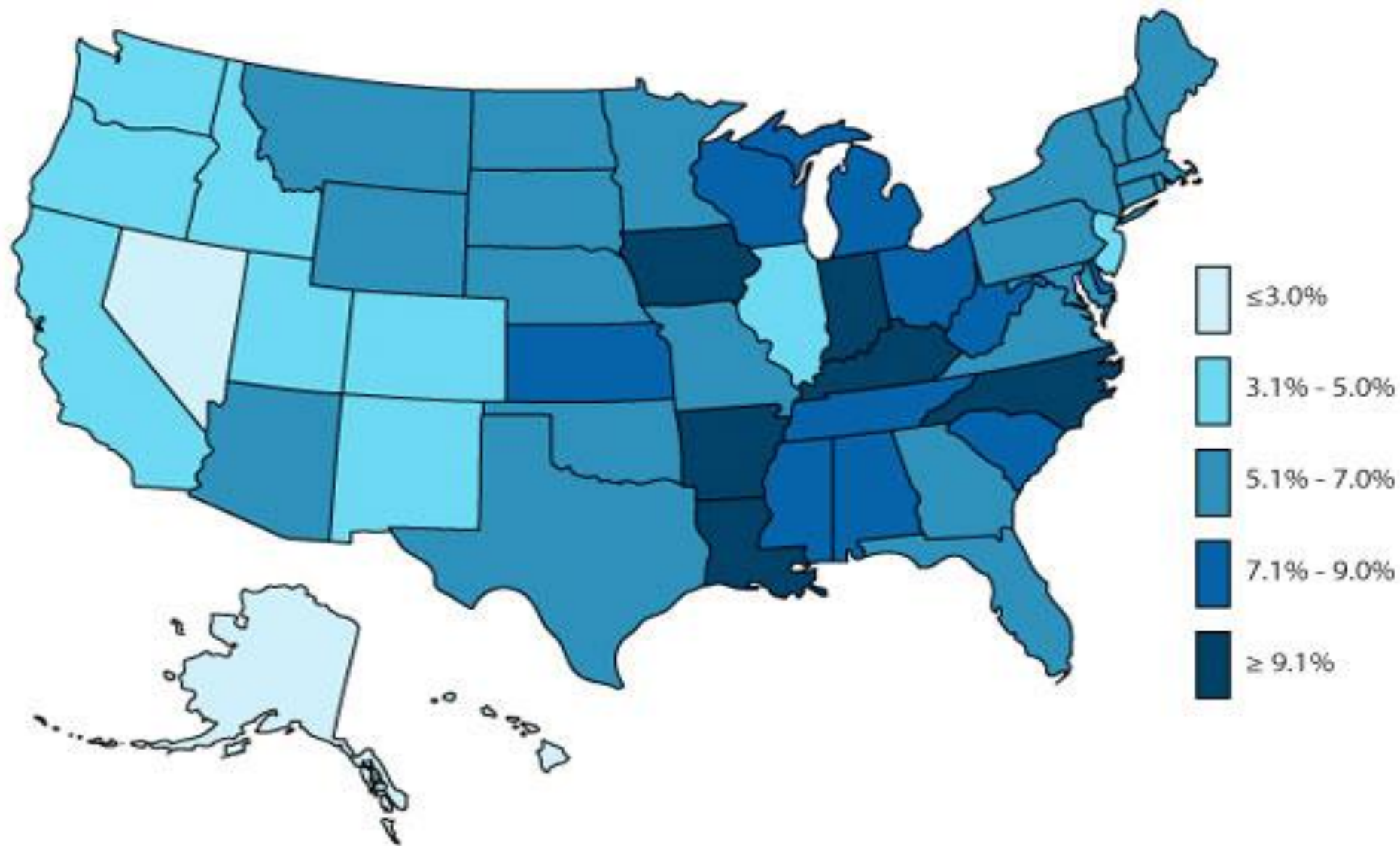
[Kavita Gajria](#),¹ [Mei Lu](#),² [Vanja Sikirica](#),¹ [Peter Greven](#),^{3,4} [Yichen Zhong](#),² [Paige Qin](#),² and [Jipan Xie](#)²

[Author information](#) ► [Copyright and License information](#) ►

Datos sobre prevalencia del diagnóstico del TDAH por estado (2011-2012): Niños con un diagnóstico ACTUAL del TDAH



Datos sobre prevalencia del todos los niños que reciben un tratamiento farmacológico para el TDAH por estado (2011-2012)



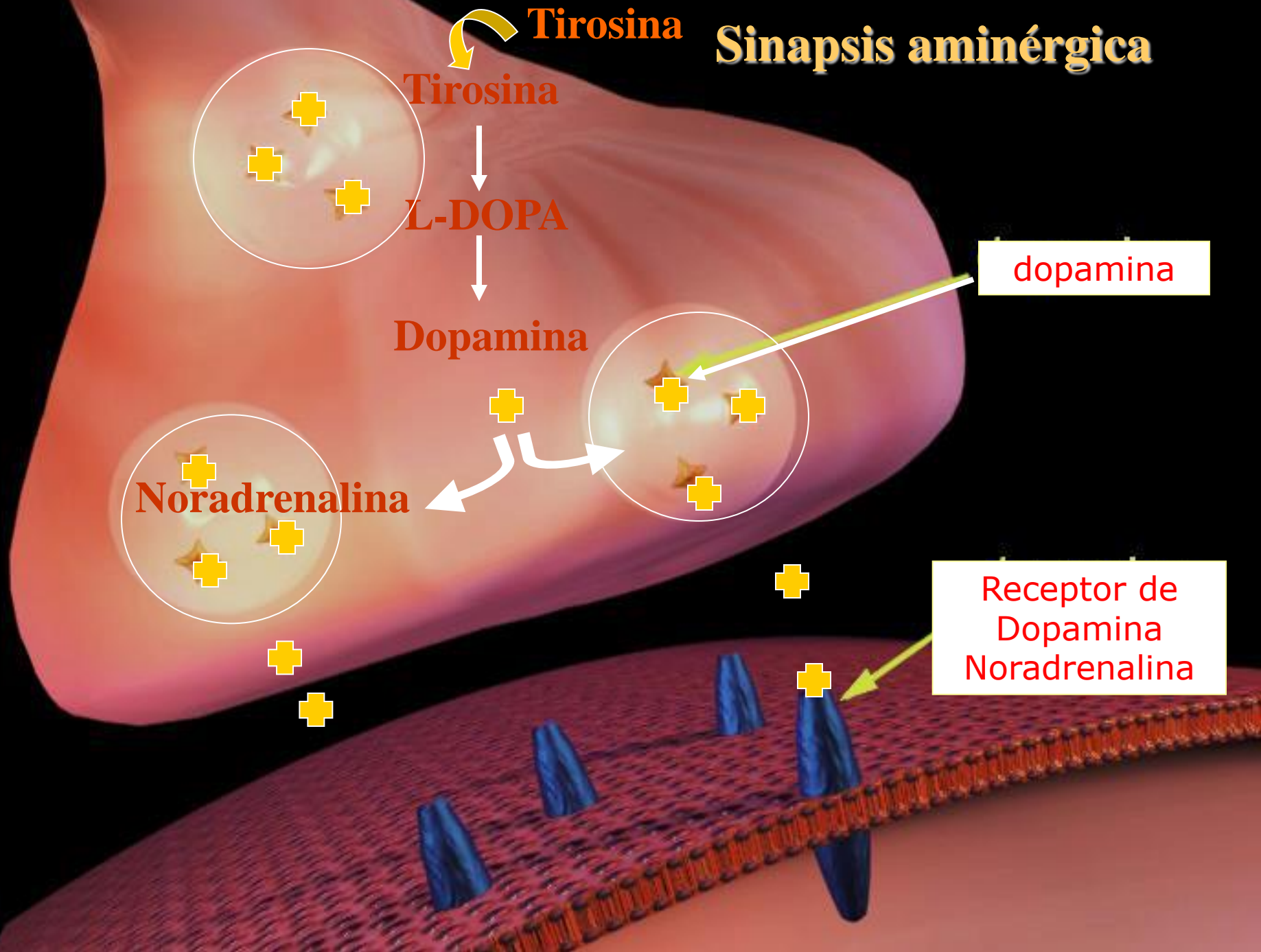
Nuevos tratamientos

- Lisdexanfetamina
- Guanfacina de liberación prolongada
- MTF 20:80
- Parches transdérmicos
- Tecnología Delexis

LISDEXANFETAMINA



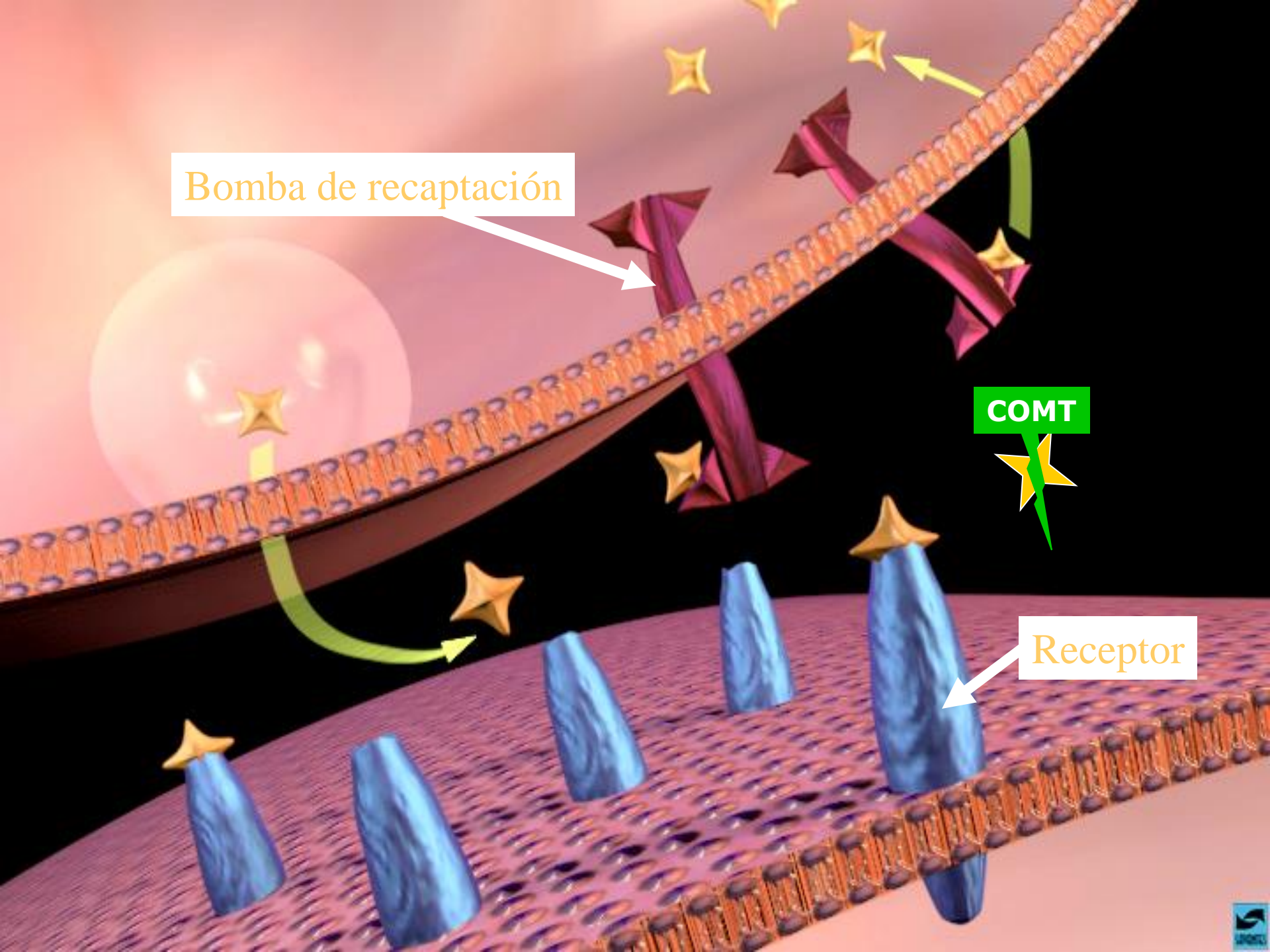
Sinapsis aminérgica



Bomba de recaptación

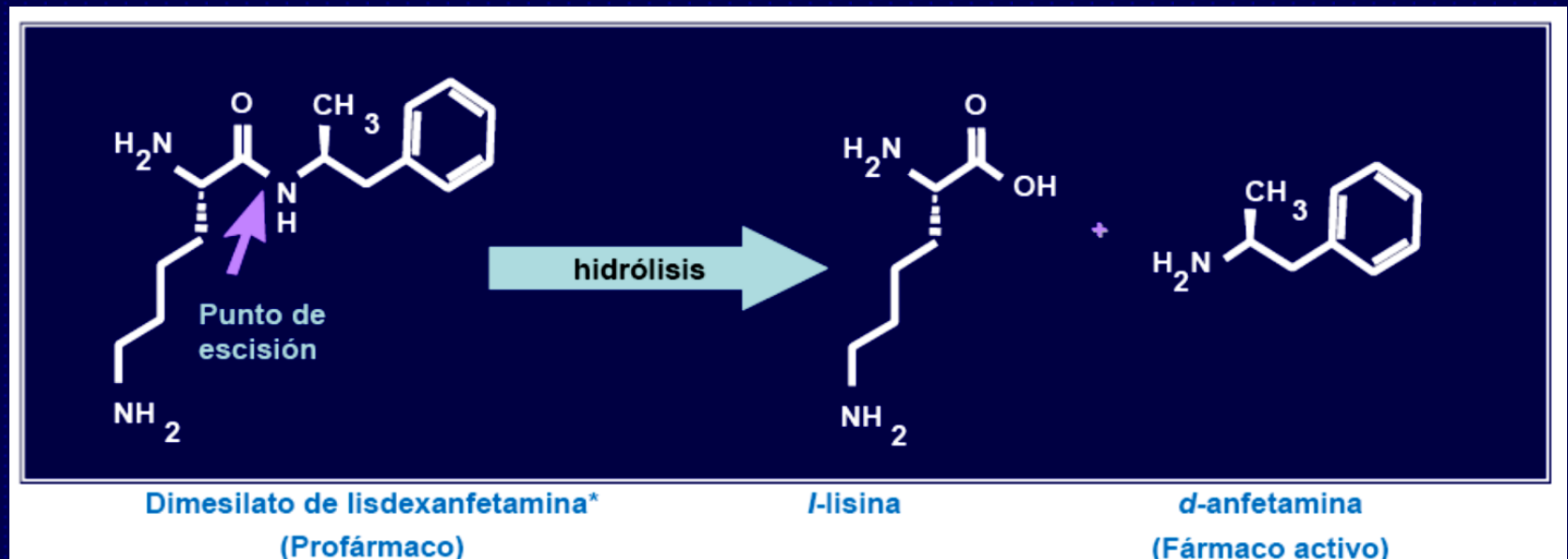
COMT

Receptor



Lisdexanfetamina

- ❑ LDX es una molécula farmacológicamente inactiva
- ❑ LDX facilita la solubilidad, absorción, distribución y disponibilidad sistémica de la dextro-anfetamina
- ❑ Se convierte en *dextro*-anfetamina activa principalmente en la sangre por acción de los eritrocitos



Lisdexanfetamina

- Cruza la barrera hematoencefálica para ejercer su actividad estimulante del SNC
- Se cree que ejerce su efecto farmacológico aumentando las concentraciones sinápticas de noradrenalina (NA) y dopamina (DA):
 - Bloqueando la recaptación de NA y DA por la neurona presináptica
 - Aumentando la liberación de NA y DA hacia el espacio extraneuronal

Lisdexanfetamina: manejo de dosis

- ❑ La dosis de inicio es generalmente 30 mg una vez al día por la mañana
- ❑ Para los cambios desde metilfenidato, no es preciso hacer reducciones progresivas ni introducciones graduales
- ❑ La dosis puede aumentarse en incrementos de 20 mg a intervalos como mínimo de una semana
- ❑ La dosis máxima recomendada es de 70 mg/día
- ❑ No se contempla el ajuste mg/kg

Lisdexanfetamina

Rango dosis disponible



Administración

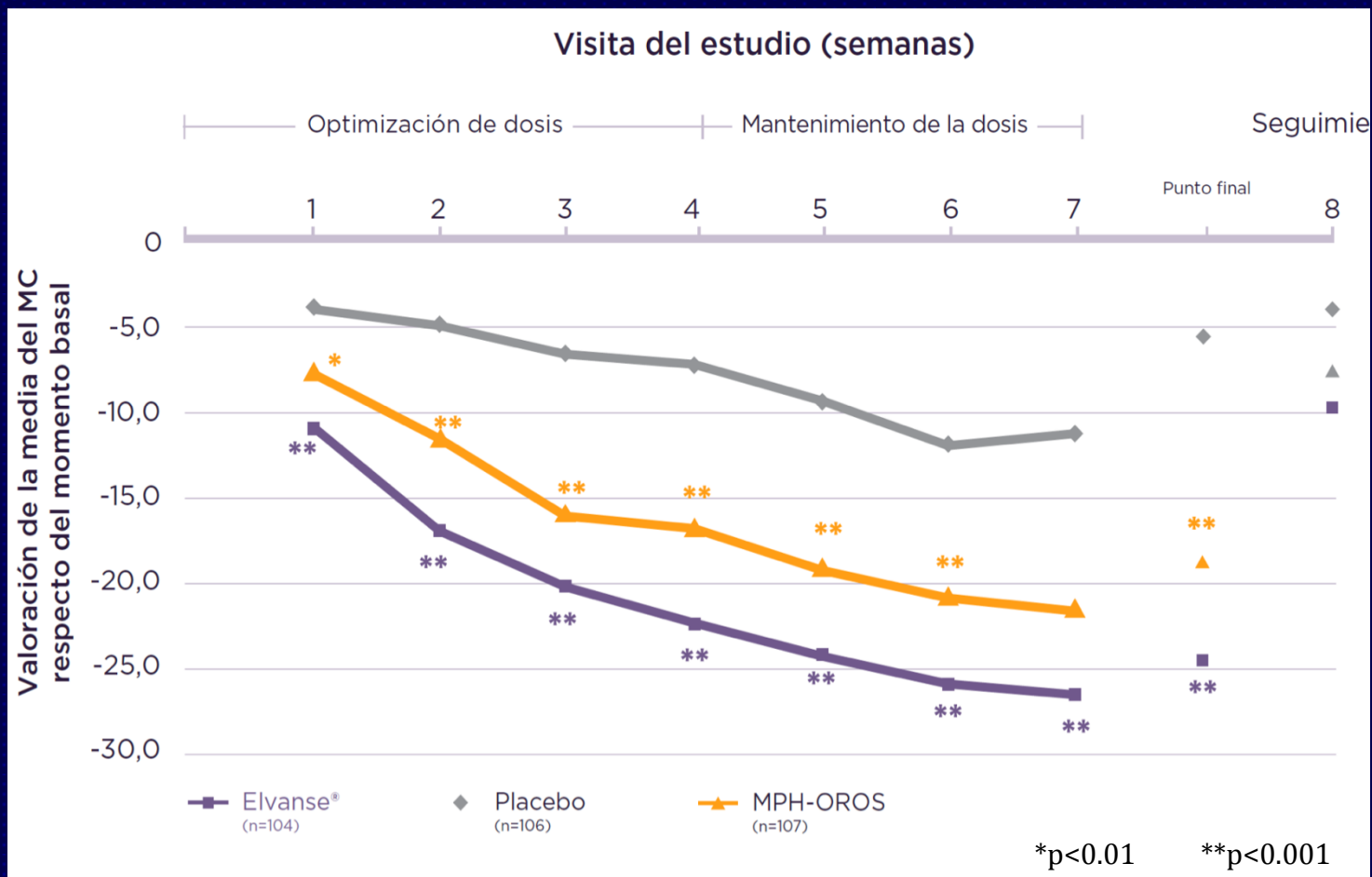
OPTION 1

Elvance® capsule can be swallowed whole¹

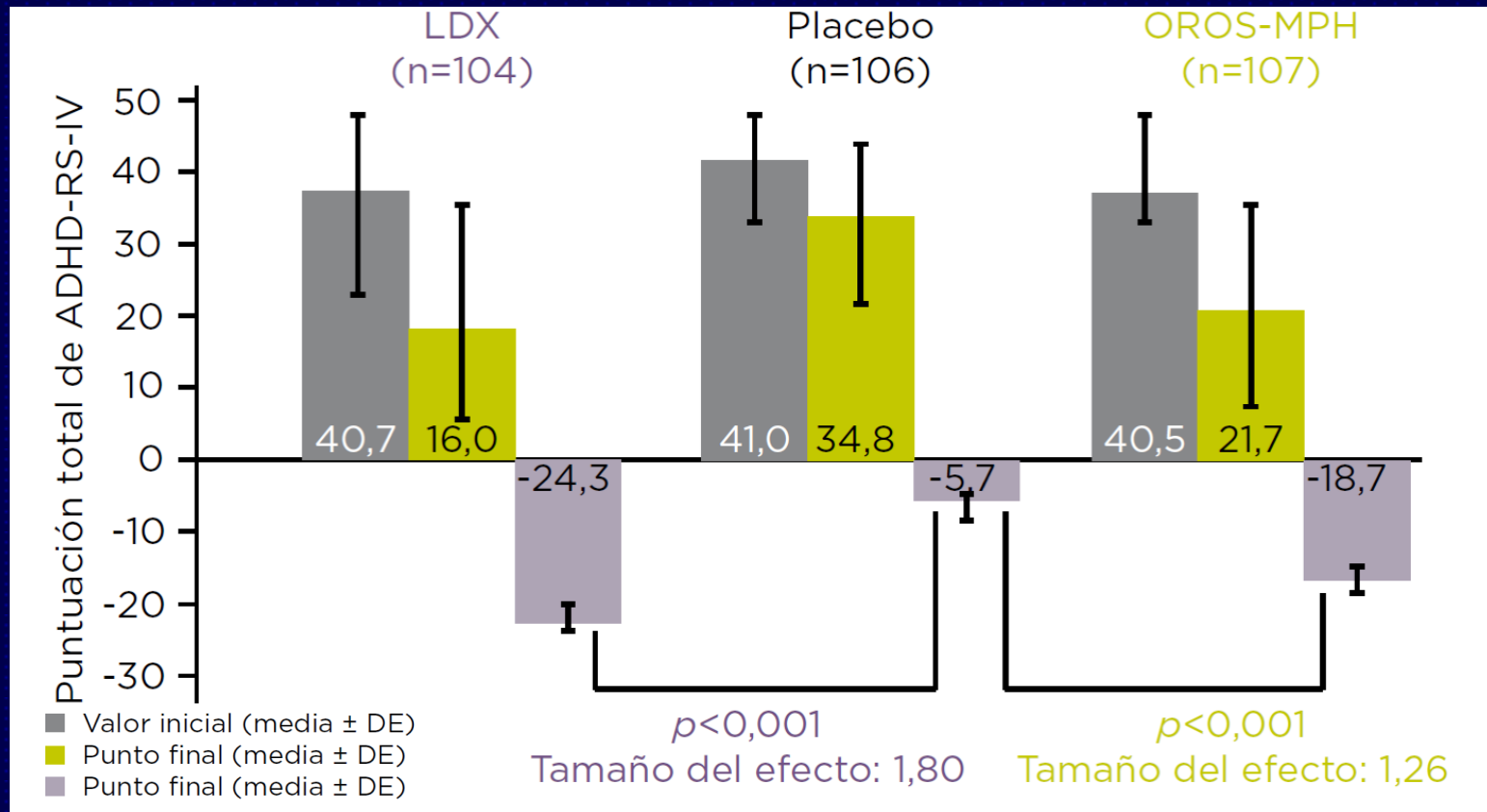
OPTION 2

Elvance® capsule can be opened, the contents dissolved in water and drunk immediately¹

ADHD-RS-IV



ADHD-RS-IV



P < 0,001*

(Análisis post hoc LDX frente a MPH OROS)

Efectos adversos (>5%)

TEAE		LDX (N =111)	Placebo (N =110)	OROS-MPH (N =111)
Pérdida apetito	n (%)	28 (25.2)	3 (2.7)	17 (15.3)
Insomnio	n (%)	19 (17.1)	2 (1.8)	15 (13.5)
Dolor de cabeza	n (%)	16 (14.4)	22 (20.0)	22 (19.8)
Pérdida peso	n (%)	15 (13.5)	0	5 (4.5)
Anorexia	n (%)	12 (10.8)	2 (1.8)	6 (5.4)
Nausea	n (%)	12 (10.8)	3 (2.7)	8 (7.2)
Nasofaringitis	n (%)	8 (7.2)	8 (7.3)	14 (12.6)
Dolor abd superior	n (%)	8 (7.2)	6 (5.5)	9 (8.1)
Problemas sueño	n (%)	6 (5.4)	1 (0.9)	2 (1.8)
Dolor abdominal	n (%)	6 (5.4)	6 (5.5)	4 (3.6)
Tos	n (%)	3 (2.7)	0	8 (7.2)

GUANFACINA de liberación prolongada



Intuniv[®]: perfil

- Guanfacina de liberación prolongada
- Agonista selectivo del receptor adrenérgico alfa 2A
- Administración única diaria (1, 2, 3 y 4 mg)
- Perfil de seguridad establecido
- Actualmente ya comercializado en USA

Intuniv[®]: mecanismo de acción

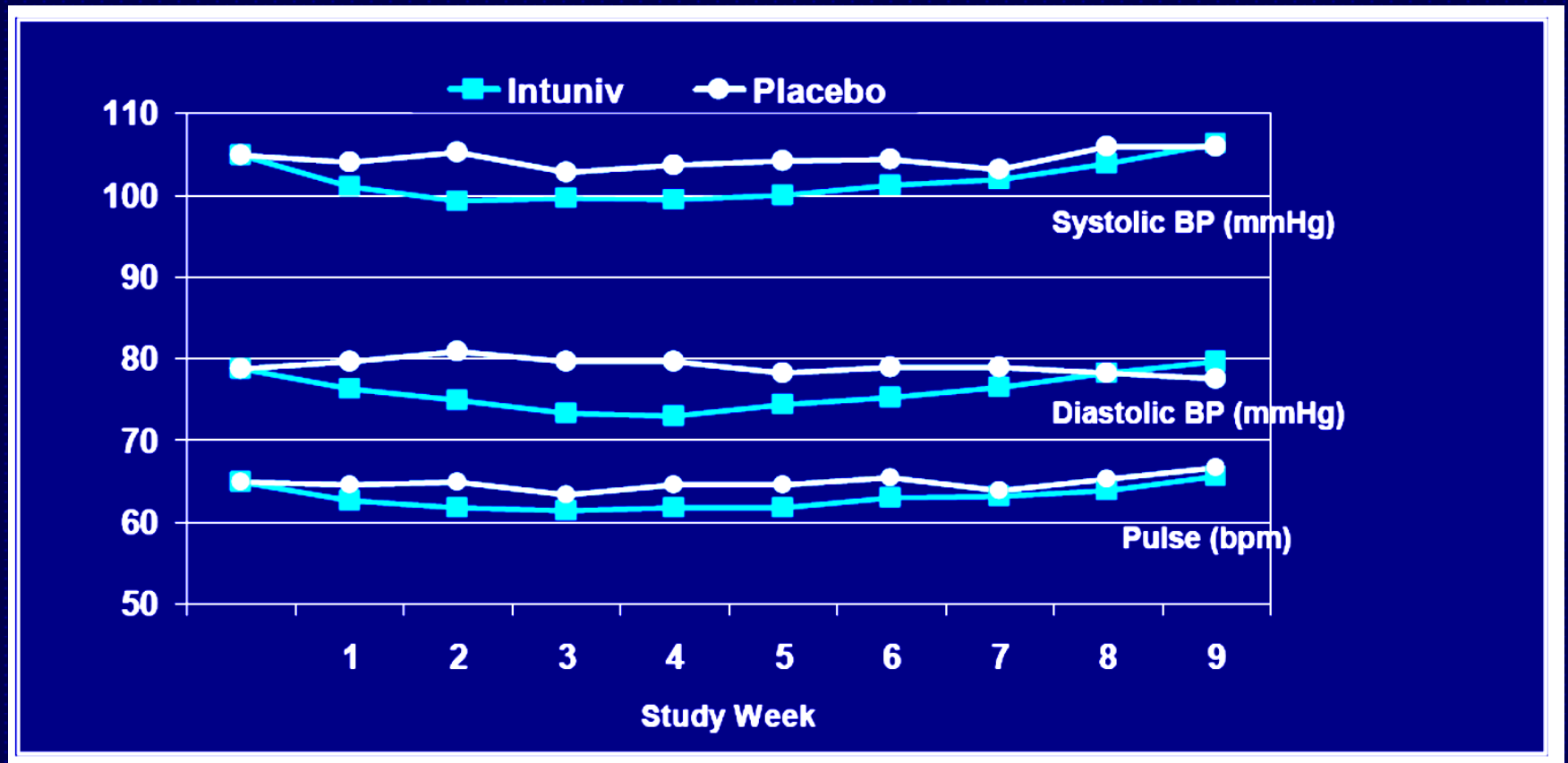
Agonista selectivo del receptor adrenérgico alfa 2A:

- La alta actividad basal noradrenérgica del locus coeruleus en el TDAH parece disminuir la función de la corteza prefrontal
- La estimulación de los receptores post-sinápticos alfa-2A parece mejorar la memoria de trabajo, la distraibilidad, la capacidad de regulación de la atención, y el control de los impulsos

Intuniv®: efectos adversos (>5%)

Adverse Event	Intuniv (%) n=259	Placebo (%) n=86
Somnolence	32.0	3.5
Fatigue	18.1	3.5
Abdominal pain upper	14.3	5.8
Sedation	12.7	3.5
Lethargy	7.7	3.5
Appetite decreased	6.9	2.3
Dizziness	6.9	2.3
Insomnia	6.6	4.7
Nausea	6.2	2.3
Headache	26.3	24.4
Cough	5.8	5.8
Irritability	6.2	3.5
Dry mouth	5.8	1.2

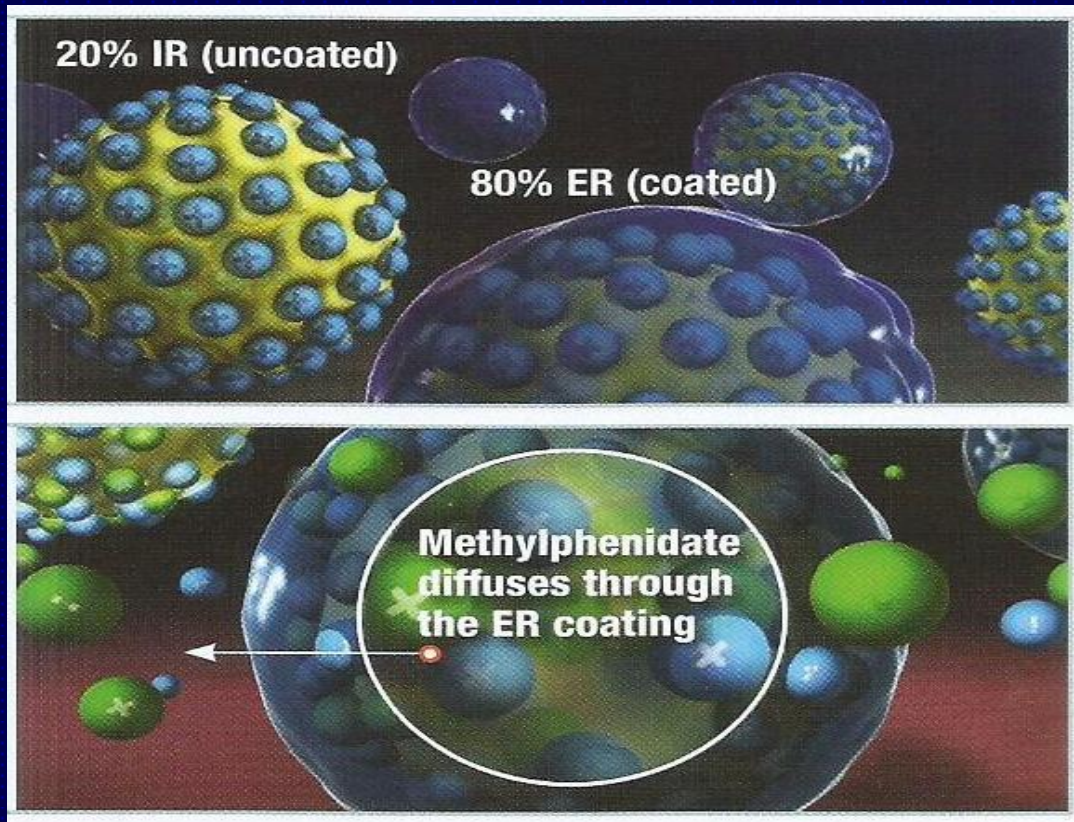
Intuniv[®]: seguridad CV



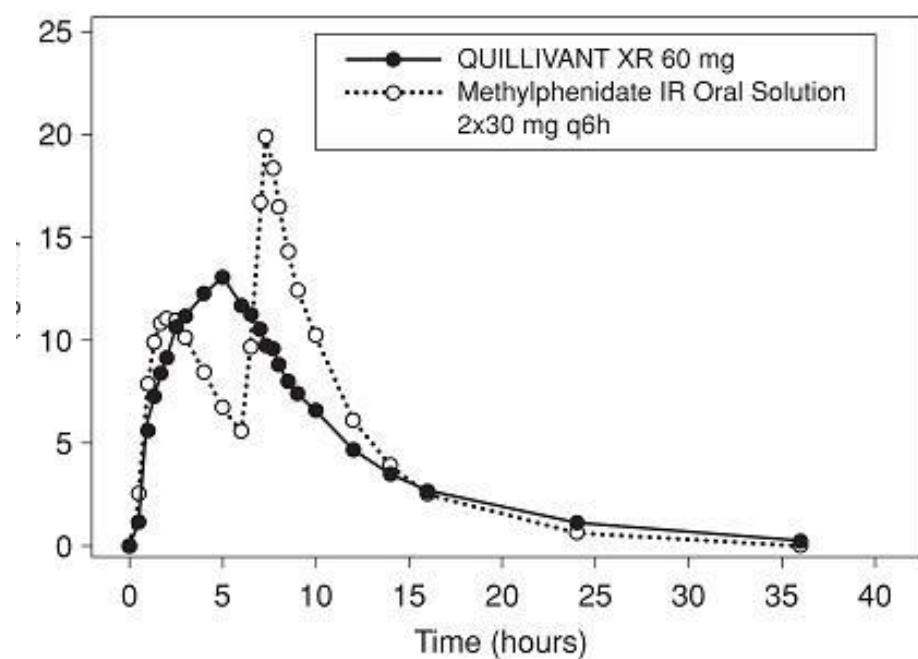
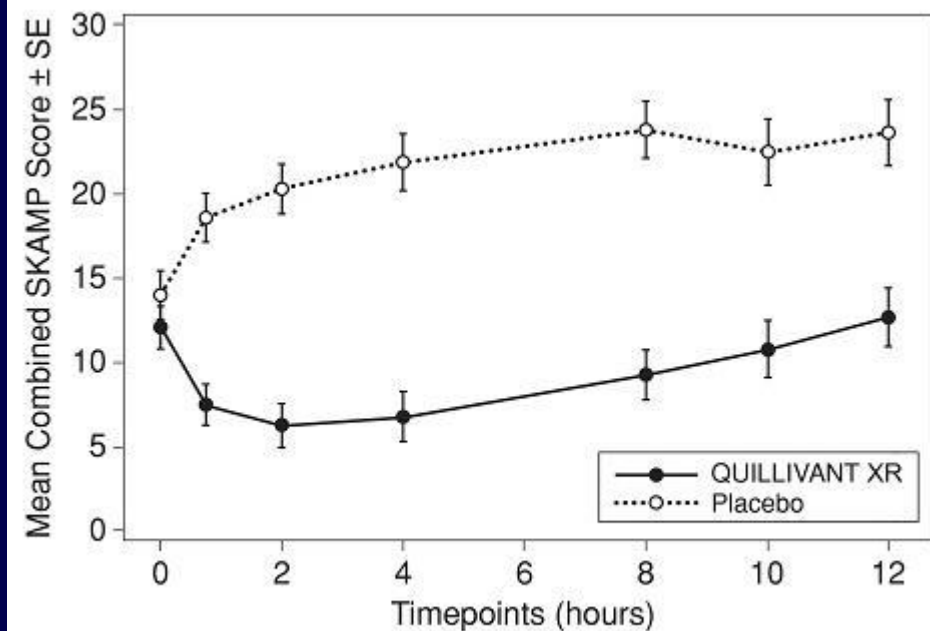
Nuevos metilfenidatos



MTF 20:80 - Quillivant[®]

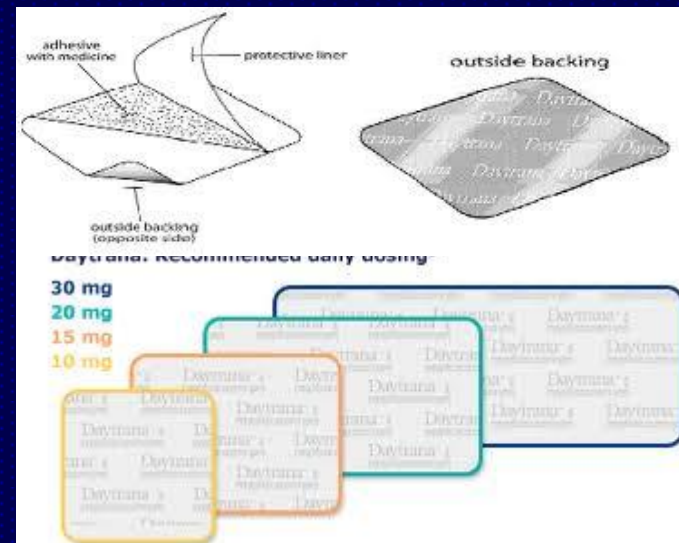
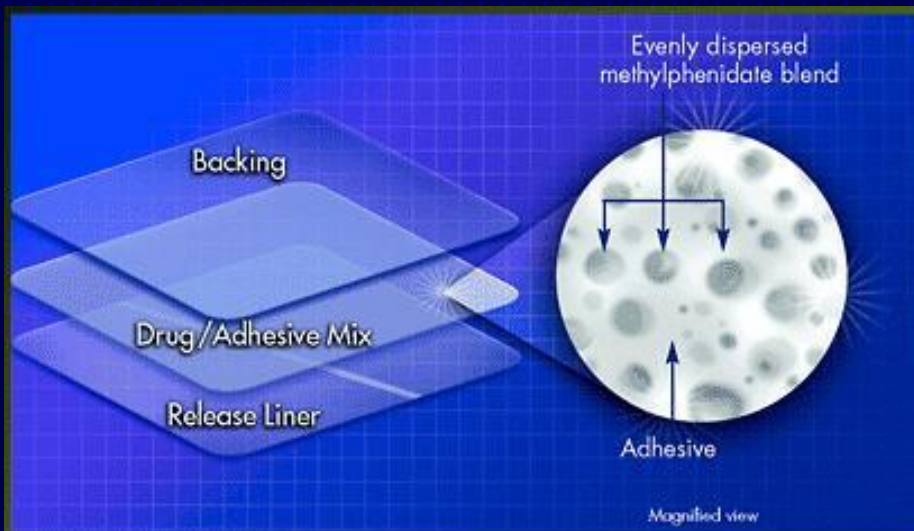


MTF 20:80 - Quillivant[®]



Parches: un paradigma diferente



- Dosis por hora, no por día
- Dependiente del tamaño del parche
- Dependiente del tiempo de aplicación
- Control individualizado de la duración del efecto
- El paciente como sujeto activo del tratamiento y de la toma de decisiones



Parches: ventajas e inconvenientes

Ventajas	Inconvenientes
Control individual del inicio y duración del efecto	Inicio del efecto más lento
Mantenimiento del efecto todo el día	Necesita retirarse cada día
Absorción sin picos	Requiere cuidado con la temperatura de almacenamiento
Absorción no competitiva con alimentos ni fármacos	Higiene personal
No necesita tragar	Posibles reacciones cutáneas
Posible aplicación dormido para adelantar el efecto	Requiere educación de padres y pacientes
Sin potencial de abuso	Abandono más fácil

Tecnología DELEXIS®

Candidate	Phase I	Phase II	Phase III	Approval
HLD-200 Indication: ADHD Compound: Methylphenidate + Show More Information <p>HLD-200 is a novel formulation of methylphenidate based on the DELEXIS™ technology. HLD-200 is designed to be taken once-daily in the evening with the objective of controlling symptoms of ADHD immediately upon awakening and throughout the day. A Phase II study was completed in 2013 [NCT01907360]. Highland recently announced positive top-line data from its Phase III study of HLD-200 in pediatric ADHD patients [press release]. A pivotal study is anticipated to begin in the first half of 2015.</p>				
HLD-100 Indication: ADHD Compound: Amphetamine + Show More Information <p>HLD-100 is a novel formulation of amphetamine based on the DELEXIS™ technology. HLD-100 is designed to be taken at nighttime with the objective of controlling symptoms of ADHD immediately upon awakening and throughout the day. Ironshore Pharmaceuticals & Development (a wholly owned subsidiary of Highland Therapeutics) has completed a Phase II study of HLD-100 in pediatric and adolescent patients [NCT01886469]. A Phase III study is planned for 2015.</p>				

Nuevos no psicoestimulantes



Centanafadina SR

Inhibe la recaptación de noradrenalina, dopamina y serotonina

Planteado inicialmente para tratamiento de adultos

Dasotralina

Inhibe la recaptación de noradrenalina, dopamina y serotonina

Planteado inicialmente para tratamiento de niños y adultos

Metadoxina ER

Actividad antagonista 5HT-2B

Actividad agonista GABA-B

Adultos y niños. Más efectivo en pacientes inatentos

Edivoxetina

Inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina. Subidas de TA y FC

Vayarin®

Fosfatidilserina + omega 3 (EPA y DHA)

L-metilfolato. Precursode del ácido fólico

A modo de reflexión

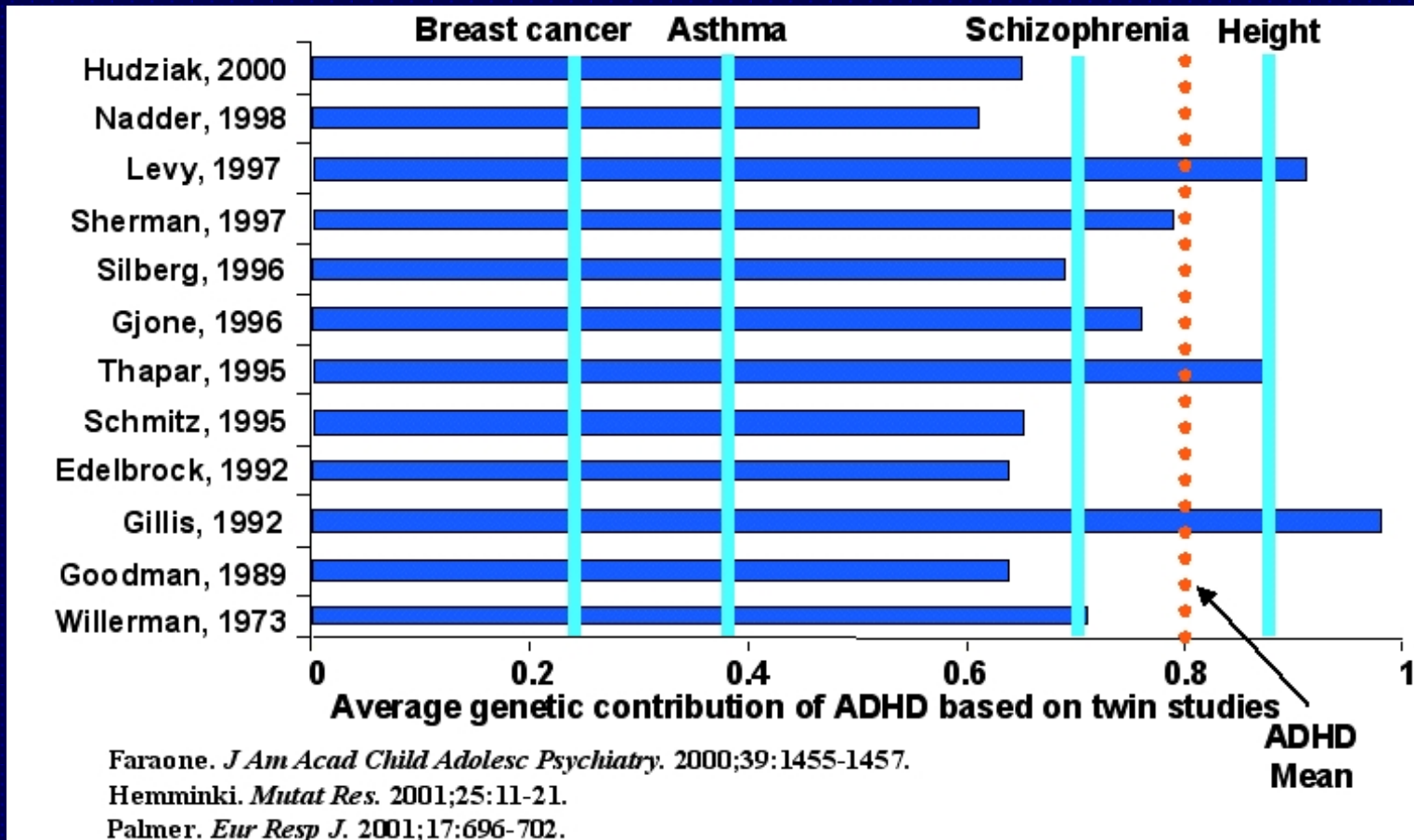
- Profundización en los aspectos diagnósticos “más allá de la triada”. Identidad, temperamento, aspectos vinculares
- Hiper/hipomedicalización
- Incorporación del conocimiento científico a la práctica
- Es necesario hacer un esfuerzo por parte de todas las instituciones por delimitar competencias y diseñar espacios de colaboración de cara a ofrecer una asistencia coherente e integral que será sin duda, entonces, más eficaz.



*Muchas gracias por
vuestra atención*

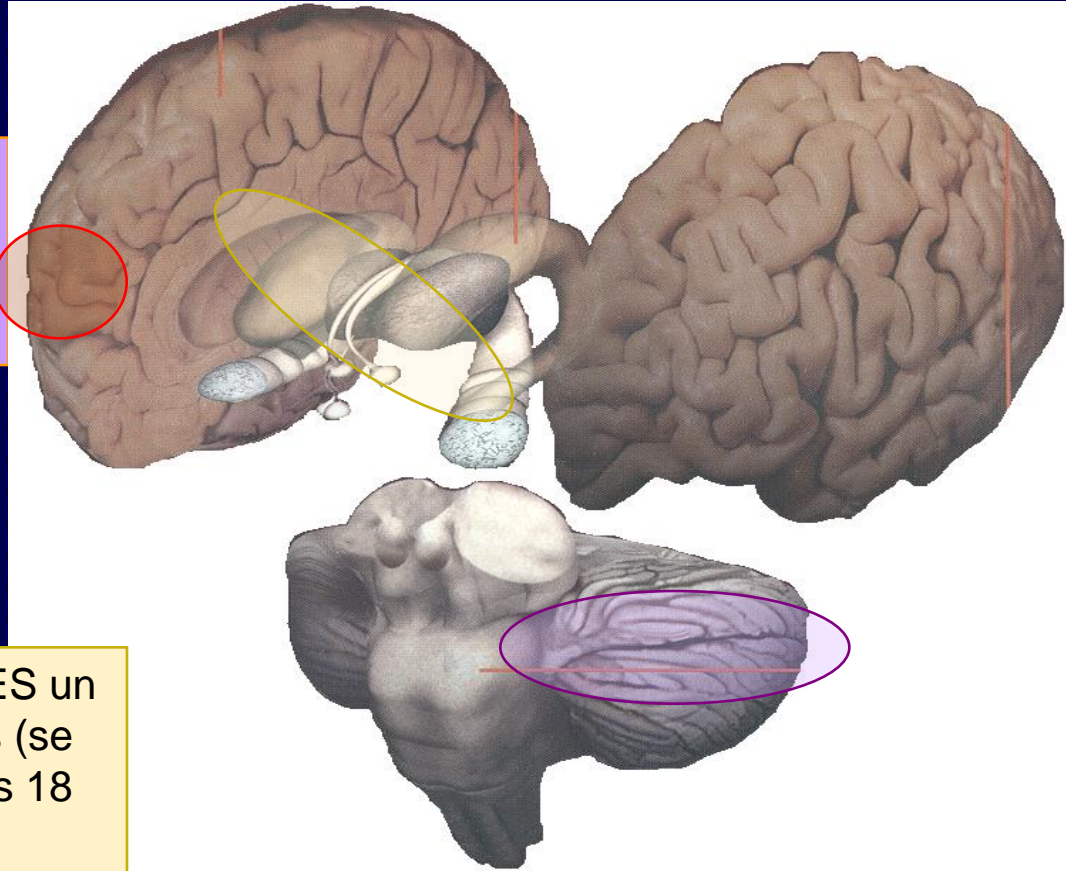
Estudios en gemelos

Coeficiente de heredabilidad



Etiología neuroanatómica del TDAH

CEREBRO más pequeño (4%);
Lóbulo frontal derecho (8%)



NÚCLEOS BASALES un
6% más pequeños (se
normaliza hacia los 18
años)

CEREBELO un 12%
más pequeño
(más pronunciado
hacia los 18 años)