

II) ATOMOXETINA

Figura 6. Molécula de la atomoxetina

1. Farmacocinética. (Simpson y cols, 2003)

La atomoxetina se absorbe fácilmente tras su administración por vía oral y se ve poco afectada por los alimentos. Suele alcanzar las dosis plasmáticas máximas en 1-2 horas. Su biodisponibilidad es del 63% en los metabolizadores rápidos (utilizan el sustrato del citocromo P450 2D6) y del 94% en los metabolizadores lentos. El clearance es de 5 horas aproximadamente en los metabolizadores rápidos y de unas 21 horas en los metabolizadores lentos, siendo su unión a proteínas del 98%.

Sufre un proceso de biotransformación metabólica por la CYP2D6 y es por ello que su asociación con inhibidores de esta isoenzima como paroxetina, fluoxetina y quinidona incrementa los niveles séricos de atomoxetina obligando a un ajuste posológico. Esto es importante cuando decidamos mantener la atomoxetina en el tratamiento de una comorbilidad depresiva.

El principal metabolito formado es el 4-hidroxiatomoxetina O-glucurónico y es equipotente con la atomoxetina. Se elimina en un 80% por orina y el resto por las heces.

2. Farmacodinamia. (Simpson y cols, 2003)

La atomoxetina es un inhibidor selectivo del transportador presináptico de la noradrenalina de acción prolongada. Sin embargo, el mecanismo de acción terapéutico en el TDAH no está claro. Se cree que está relacionado con su acción inhibitoria de la recaptación de noradrenalina y con su rol en equilibrar la regulación noradrenérgica y dopaminérgica.

Estudios de autoradiografía cerebral en animales han demostrado que la atomoxetina se liga más fuertemente a zonas asociadas al sistema fronto-subcortical. Igualmente, incrementa los niveles extracelulares de noradrenalina y dopamina en la corteza prefrontal del cerebro de ratas e incrementó los niveles extracelulares de noradrenalina, pero no de dopamina, en el núcleo accumbens y el estriado. En la Figura 7 presentamos las rutas metabólicas de los neurotransmisores más implicados en el TDAH

3. Efectos secundarios.

- Cardiovasculares:

Se han descrito incrementos significativos de la tensión arterial y de la frecuencia cardiaca frente al placebo. Tabla – 6.

Tabla 6. Efectos secundarios cardiovasculares (Michelson y cols, 2001)

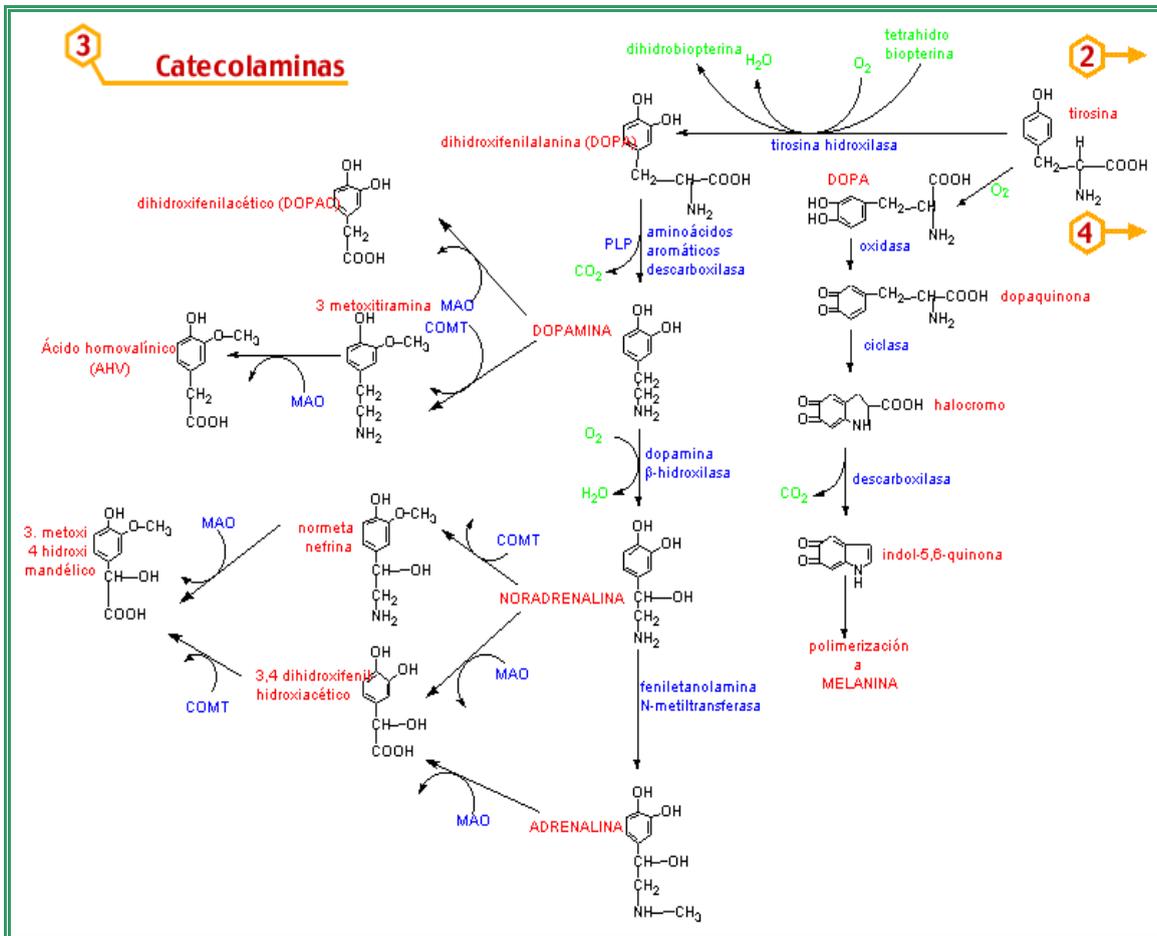
	Placebo (n = 83)	Atomoxetine (mg/kg/day)		
		0.5 n (%) [95% CI]‡ (n = 43)	1.2 n (%) [95% CI]‡ (n = 84)	1.8 n (%) [95% CI]‡ (n = 81)
Blood pressure				
Systolic	2.1 (9.5)	3.3 (10.4) [-2.3, 4.9]	4.3 (10.4) [-0.8, 5.2]	2.5 (8.8) [-2.6, 3.4]
Diastolic	-1.4 (9.8)	1.5 (9.5) [-0.7, 6.5]	2.8 (9.1)* [1.2, 7.2]	1.7 (10.5)*† [0.1, 6.1]
Pulse (bpm)	1.6 (10.5)	5.8 (9.6)* [0.1, 8.3]	6.3 (11.9)* [1.3, 8.1]	8.3 (11.6)*† [3.3, 10.1]
Weight (kg)	1.7 (1.6)	0.3 (1.1)* [-2.0, -0.9]	-0.4 (1.4)* [-2.6, -1.6]	-0.5 (1.7)*† [-2.6, -1.7]

Los incrementos de TA y de la frecuencia cardiaca se mantuvieron durante el tratamiento y se normalizaron cuando se retiró la atomoxetina.

La TA sistólica se incrementó en 2.0 mmHg y la TA diastólica en 2.0 mmHg con la prescripción de 1.5 mg/kg/día y 2.8 y 1.7 mmHg con 1.2 y 1.8 mg/kg/día, respectivamente.

La frecuencia cardiaca se incrementó en 5.8 – 9.2 latidos por minuto. No hubo anomalías en el intervalo QT.

Figura 7. Metabolismo de las catecolaminas (Fuente: <http://biopsicologia.net>).



- **Otros efectos secundarios:**

En la Tabla 7 se exponen los efectos secundarios estudiados frente a placebo y diferentes dosis de atomoxetina en el estudio de Michelson y cols (2001) y que coincide, prácticamente, con los resultados de Biederman y cols (2002) y de Kratochvil y cols (2002). En resumen, podemos afirmar que la atomoxetina suele ser bien tolerada, presentando una tasa de abandonos por efectos secundarios del 2-4%.

La disminución del apetito, los vómitos y los mareos son los efectos secundarios que se apartan significativamente de los presentados por el placebo. De otra parte, aunque similar al placebo, los efectos secundarios que más se alegaron fueron: cefaleas, cólicos abdominales y rinitis.

De otra parte los secundarismos gastrointestinales se presentaron con más frecuencia con la administración de una toma al día que con dos tomas. Con una sola toma, fueron significativamente mayores que al placebo, la dispepsia, los vómitos y la anorexia, en tanto que con dos tomas solo se presentó más que en placebo la anorexia.

Aunque no se ha observado insomnio, si que se presentó astenia y somnolencia: al año de tratamiento se mantenían prácticamente los mismos secundarismos que en los ensayos más a corto plazo. Por último, no parece que el hecho de ser metabolizador rápido o lento conlleve un mayor número de efectos secundarios.

Por último, respecto a su repercusión sobre el crecimiento, en un estudio de Spencer y cols (2005) que evaluaron este efecto secundario durante dos años de tratamiento, llegan a la conclusión de que la atomoxetina afecta ligeramente el crecimiento, aunque con diferencias interindividuales muy importantes. Recomienda una monitorización al respecto.

Tabla 7. Efectos secundarios estudiados según distintas dosis (Michelson y cols, 2001).

Event	Placebo (n = 83) n (%)	Atomoxetine (mg/kg/day)		
		0.5 (n = 44) n (%)	1.2 (n = 84) n (%)	1.8 (n = 83) n (%)
Headache	19 (22.9)	11 (25.0)	20 (23.8)	20 (24.1)
Rhinitis	18 (21.7)	7 (15.9)	10 (11.9)	12 (14.5)
Abdominal pain	9 (10.8)	5 (11.4)	12 (14.3)	12 (14.5)
Pharyngitis	12 (14.5)	4 (9.1)	9 (10.7)	9 (10.8)
Anorexia	4 (4.8)	3 (6.8)	10 (11.9)	10 (12.0)†
Vomiting	5 (6.0)	3 (6.8)	6 (7.1)	9 (10.8)
Cough increased	4 (4.8)	6 (13.6)	6 (7.1)	7 (8.4)
Somnolence	3 (3.6)	2 (4.5)	6 (7.1)	9 (10.8)†
Insomnia	5 (6.0)	4 (9.1)	5 (6.0)	4 (4.8)
Rash	3 (3.6)	3 (6.8)	5 (6.0)	7 (8.4)
Nausea	5 (6.0)	2 (4.5)	6 (7.1)	4 (4.8)
Nervousness	4 (4.8)	3 (6.8)	5 (6.0)	5 (6.0)
Fever	5 (6.0)	1 (2.3)	7 (8.3)	3 (3.6)
Pain	5 (6.0)	4 (9.1)	2 (2.4)	5 (6.0)
Accidental injury	7 (8.4)	1 (2.3)	3 (3.6)	3 (3.6)
Asthenia	4 (4.8)	3 (6.8)	2 (2.4)	4 (4.8)
Infection	1 (1.2)	0	5 (6.0)	6 (7.2)‡
Dizziness	1 (1.2)	4 (9.1)*	2 (2.4)	4 (4.8)
Diarrhea	5 (6.0)	0	4 (4.8)	0†
Depression	5 (6.0)	1 (2.3)	0 (0.0)*	2 (2.4)†
Pruritus	0	0	1 (1.2)	5 (6.0)‡

All patients who took at least 1 dose of the study medication are included.
 * P < .05, pairwise versus placebo.
 † P < .10 test for dose-response trend.
 ‡ P < .05 test for dose-response trend.

4. Efectos terapéuticos

En los numerosos ensayos clínicos realizados hasta ahora, se ha puesto en evidencia que la administración de atomoxetina mejora los síntomas generales del TDAH y a dosis de 1.2 mg y 1.8 mg/kg/día la reducción global fue mayor en los metabolizadores lentos que entre los metabolizadores rápidos (Michelson et cols, 2001).

De forma más específica la atomoxetina, igualmente, se ha mostrado eficaz en la mejora del déficit de atención y en la escala específica de hiperactividad/impulsividad. Estas mejorías fueron más significativas sobre la hiperactividad/impulsividad que sobre la atención, aunque con escasa diferencia.

Igualmente mejoró los problemas de conducta, tanto en los ensayos clínicos iniciales (Michelson y cols, 2001) como en otro posterior diseñado para este fin (Newcorn y cols, 2005). Estos últimos investigadores encontraron que la atomoxetina es eficaz a dosis de 0,5 mg/kg/día y a 1.8 mg/kg/día, concluyendo que la atomoxetina produce una mejoría estadística y clínicamente significativas, tanto en niños como adolescentes. Igualmente los pacientes con TDAH sin comorbilidad responderían mejor a dosis de 1.2 mg/kg/día, en tanto que aquellos que presentan la comorbilidad de trastornos de conducta respondería mejor a una dosis de 1.8 mg/kg/día.

Michelson y cols (2002) evaluaron las mejorías en el rendimiento escolar con la atomoxetina frente a placebo poniendo en evidencia su existencia a través de medidas registradas por los profesores. Las diferencias frente al placebo fueron estadísticamente significativas (p= 0.02).

También se han encontrado mejorías en las escalas de funcionamiento global, en las relaciones intrafamiliares y sociales y mejoría en los síntomas depresivos a dosis de 1.2 y 1.8 mg/kg/día. En un estudio posterior (Kratovichil y cols, 2005) evalúan tanto la seguridad de la asociación atomoxetina/fluoxetina en pacientes con TDAH y comorbilidad depresiva y ansiosa,

como la respuesta al tratamiento con la atomoxetina asociada a placebo. Este diseño intentaba ver hasta qué punto el hecho de que el citocromo P-450 2D6 que participa en la metabolización de ambos fármacos podría influir en la seguridad del tratamiento combinado. En esta investigación se ponen en evidencia varios aspectos interesantes:

- Los pacientes con TDAH y comorbilidad ansiosa o depresiva experimentan mejorías importantes, tanto con la combinación atomoxetina/fluoxetina, como con la atomoxetina sola.
- La presencia de ansiedad o depresión no condiciona los resultados de la atomoxetina.
- La combinación atomoxetina/fluoxetina produce aumentos mayores de la presión arterial que la atomoxetina sola.

Respecto al efecto terapéutico en niñas, el trabajo de Biederman y cols (2002) comprobó en un ensayo clínico que niñas en edad escolar experimentaron una mejoría significativa en las puntuaciones globales del cuestionario de TDAH frente al placebo ($p= 0.002$), en la subescala de déficit de atención y en la de hiperactividad/impulsividad. La mejoría apareció a la semana de tratamiento y se mantuvo durante todo el estudio. Los padres refirieron, igualmente, mejorías en el funcionamiento global y en los síntomas depresivos. El efecto secundario más frecuente fueron los vómitos.

Últimamente, se ha publicado los resultados de un metaanálisis, que incluye seis ensayos clínicos, en donde valora los resultados en adolescentes (Wilens y cols, 2006). Los resultados concluyen que la atomoxetina es igualmente eficaz en niños de 6 a 11 años que en adolescentes de 12-17 años. Los niños presentaron más somnolencia y cefaleas, como efectos secundarios, que los adolescentes.

III) PROTOCOLO DE PRESCRIPCIÓN Y TRATAMIENTO COMORBILIDAD

Pliszka y cols (2006) publican una revisión de la Guía – Algoritmo del Departamento de Salud mental de Texas para tratar el TDAH, así como la comorbilidad más frecuente. La revisión obedece

- a la aparición de nuevos fármacos, como la atomoxetina y el modafinil, así como los estimulantes de acción prologada.
- A la existencia en la actualidad de un mayor consenso para el tratamiento de las conductas agresivas.
- Y a la controversia que se originó en el 2005 respecto al tratamiento de los trastornos depresivos en la infancia ya adolescencia.

Creo que estos algoritmos son totalmente aplicables en nuestro medio, aunque con algunas pequeñas adaptaciones si tenemos en cuenta que en nuestro país las anfetaminas no están comercializadas.

1. Algoritmo para el tratamiento del TDAH sin comorbilidad.

Constataciones:

- ◇ Tanto el metilfenidato como las anfetaminas continúan siendo los más eficaces y seguros en el tratamiento del TDAH.
- ◇ Las presentaciones de liberación lenta son igual de eficaces que los de liberación inmediata. Los de liberación lenta tienen el inconveniente del precio y los de liberación inmediata la necesidad de fraccionar las dosis a lo largo del día.
- ◇ Estudios naturalísticos sugieren que los estimulantes de liberación lenta son menos usados de forma no indicada (uso ilegal).
- ◇ Parece, igualmente, que el efecto rebote es menor y que el cumplimiento terapéutico es mayor con los de liberación lenta.
- ◇ Existe una relación lineal entre dosis y reapesta terapéutica. Sin embargo, cada paciente tiene su propia curva dosis /respuesta.

- ◇ Con los psicoestimulantes no se recomienda la prescripción según dosis/kg, sino por miligramos del fármaco/respuesta.
- ◇ Si decidimos dar estimulantes de acción prolongada su equivalencia debe ser la misma que si se prescribe los de liberación inmediata.

Este protocolo consta de 6 etapas. En la primera se trata de elegir un psicoestimulante de acción inmediata o lenta. La segunda, la opción de elegir otro, dependiendo de la respuesta, la tercera, la atomoxetina. La elección de la atomoxetina como tercera opción se debe a las siguientes consideraciones:

- El efecto terapéutico de los estimulantes que el de la atomoxetina (tamaño del efecto: 0.62 frente a 0.91, para los estimulantes de acción inmediata y de 0.95 para los de acción prolongada.
- La atomoxetina es de primera elección en los casos de toxicomanía activa o en los casos en donde aparezcan efectos secundarios importantes con los estimulantes, tics t trastornos afectivos. Sin embargo, se recomienda tener cuidado cuando se indique en trastornos depresivos comórbidos debido a la posibilidad de que se incremente la ideación suicida.
- No existen datos suficientes que avalen la seguridad ni el efecto terapéutico de la combinación atomoxetina/estimulante.
- Finalmente, el modafinilo parece que tiene un efecto mayor al placebo y que los efectos secundarios más frecuentes serían el insomnio, cefaleas y pérdida de apetito.

La etapa cuatro se caracteriza por la prescripción de antidepresivos: bupropión o tricíclicos. La etapa cinco se sostiene en la alternancia de los diversos antidepresivos y la etapa seis con la prescripción de alfa-agonistas. Respecto a estos últimos el más utilizado es la clonidina. Figura – 8.

2. Algoritmo para el tratamiento del TDAH con síntomas depresivos y/o ansiedad.

El planteamiento general es que primero debe tratarse el trastorno más relevante. Sin embargo, parece que en pocas ocasiones el trastorno depresivo adquiere la suficiente envergadura clínica como para que ocupe la primera opción de tratamiento.

Hay otro aspecto, la polémica actual sobre el tratamiento con ISRS y el incremento de la ideación suicida en adolescentes, una polémica, tal vez, exagerada, pero que no deja de condicionar nuestra actitud prescriptora. De otra parte, se admite que la mayoría de los trastornos depresivos comórbidos mejoran solo con los estimulantes. También sabemos que algunos estudios ha puesto en evidencia que la atomoxetina mejora tanto los síntomas de ansiedad como los depresivos, aunque en este último aspecto hay datos contradictorios: Bangs y cols – 2005, citado por Pliszka y cols - 2006) refieren que no, en tanto que Kratochvil y cols (2005) nos dicen lo contrario. Figuras 9 y 13.

3. Algoritmo para el tratamiento del TDAH y tics.

El Comité de Expertos parte de las siguientes consideraciones.

- La mayoría de los pacientes con tics no empeoran con los psicoestimulantes. De producirse un empeoramiento, aplicar el algoritmo.
- La atomoxetina, a pesar de alguna comunicación personal indicando lo contrario, no parece que empeoren los tics.
- En un estudio doble-ciego se ha puesto en evidencia que la asociación de la clonidina con psicoestimulantes mejora, tanto los tics como los síntomas del TDAH.

Figura 8. Algoritmo para el TDAH (No se contemplan las anfetaminas ni el bupropión).

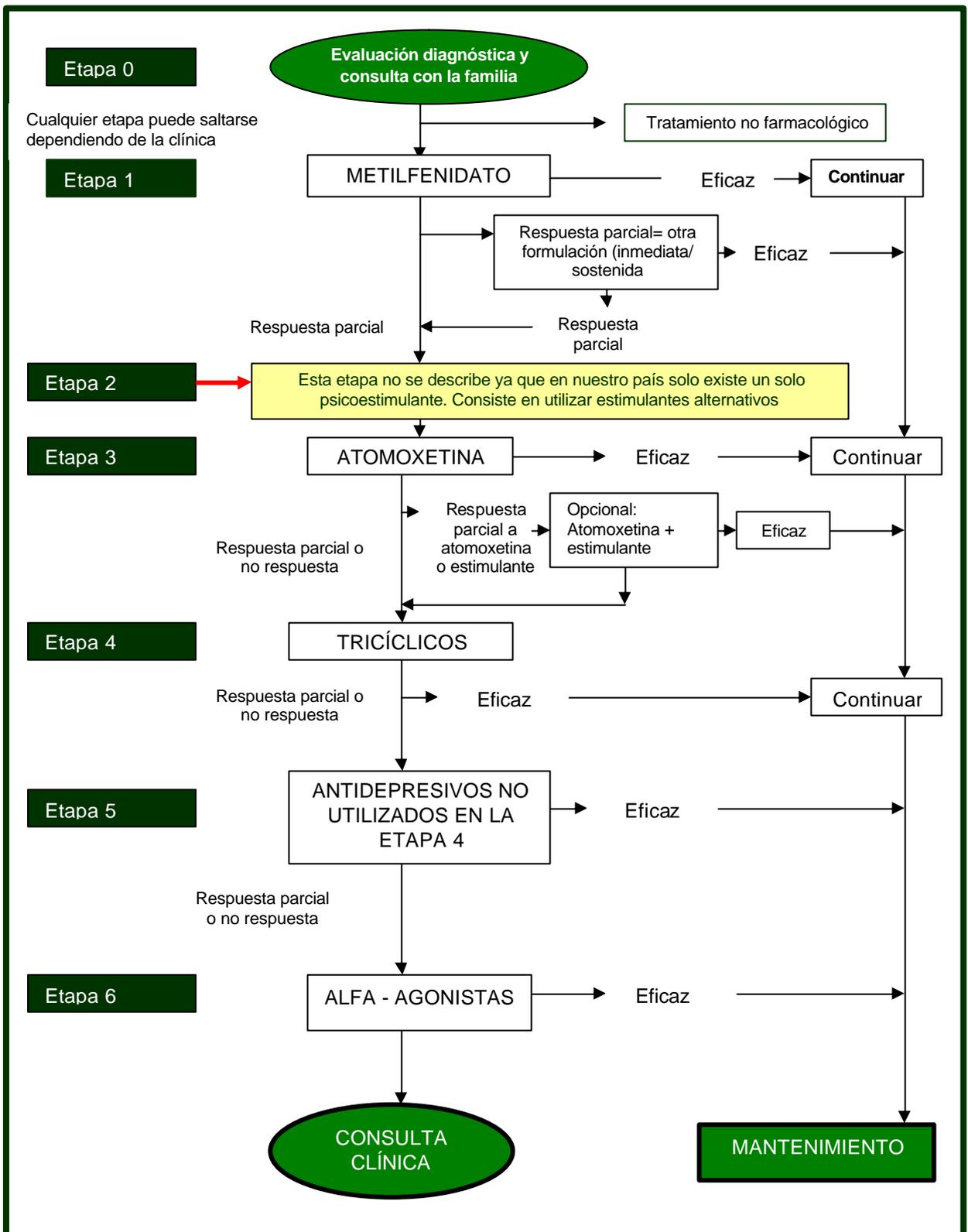
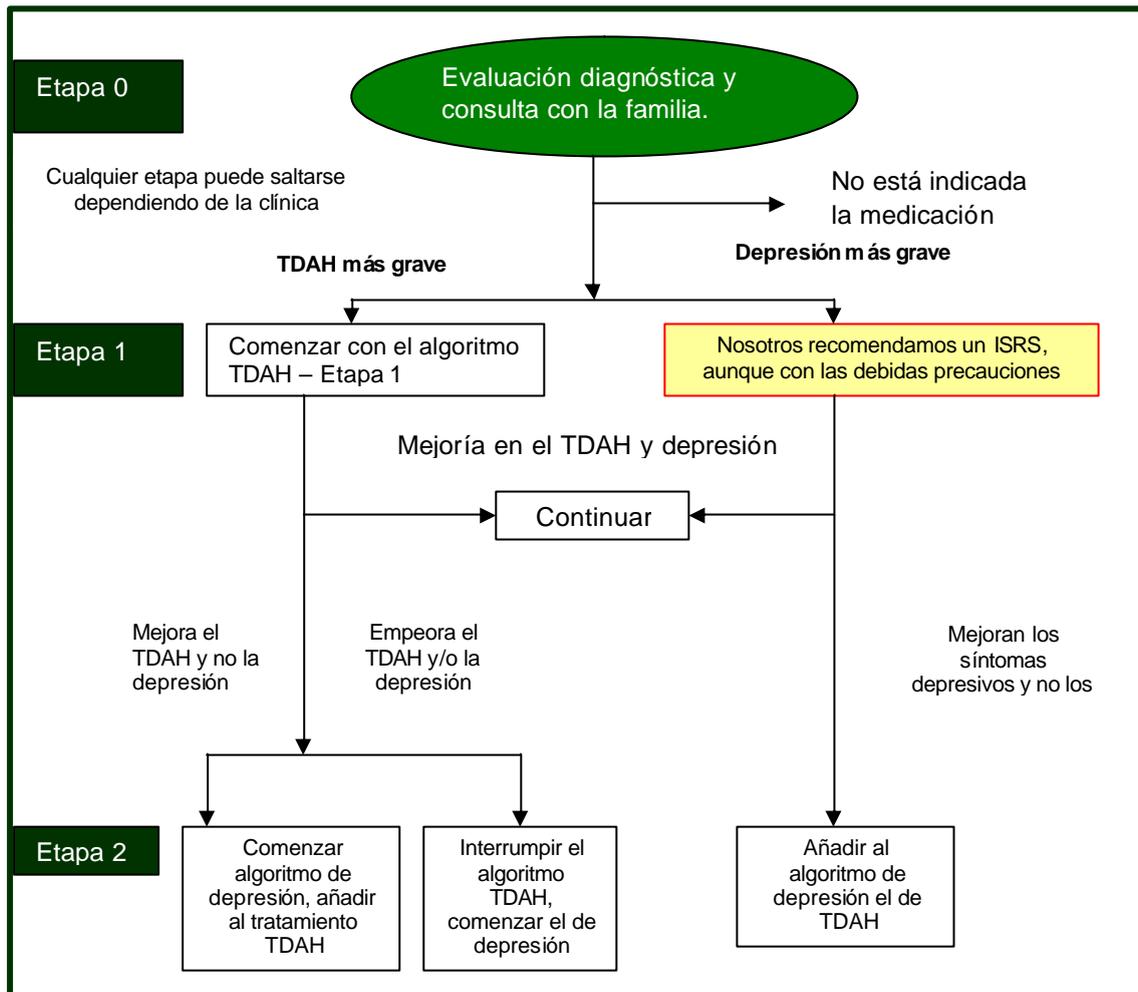


Figura 9. Algoritmo para el tratamiento del TDAH y trastornos depresivos.



- De utilizar neurolépticos, primero los atípicos y si no hay respuesta los típicos como el haloperidol o el pimozide.

4. Algoritmo para el tratamiento del TDAH y la agresividad/trastornos de conducta.

Consideraciones generales:

- El primer paso es el establecimiento de un buen diagnóstico cuantificando las conductas problemáticas.
- En un metaanálisis reciente (Connor y cols, 2002) se pone de manifiesto que gran parte de los problemas de conducta mejoran con el tratamiento para el TDAH.
- Si no mejoran, se recomienda intervención conductual y, si con ella no se produce mejoría suficiente, pasar a
- La asociación del psicoestimulante con algún neuroléptico atípico. Es más estudiado es la risperidona. Vigilar y aplicar protocolo de prevención sobre la ganancia de peso, la diabetes tipo 2 y dislipemias.
- Si no diera resultado, el Comité de Expertos, recomienda el litio, o alfa-agonistas o valproato sódico.

A continuación exponemos los algoritmos para los tics (figura 11) y para la agresividad (figura 12).

Figura 11. Algoritmo para el tratamiento del TDAH y los tics.

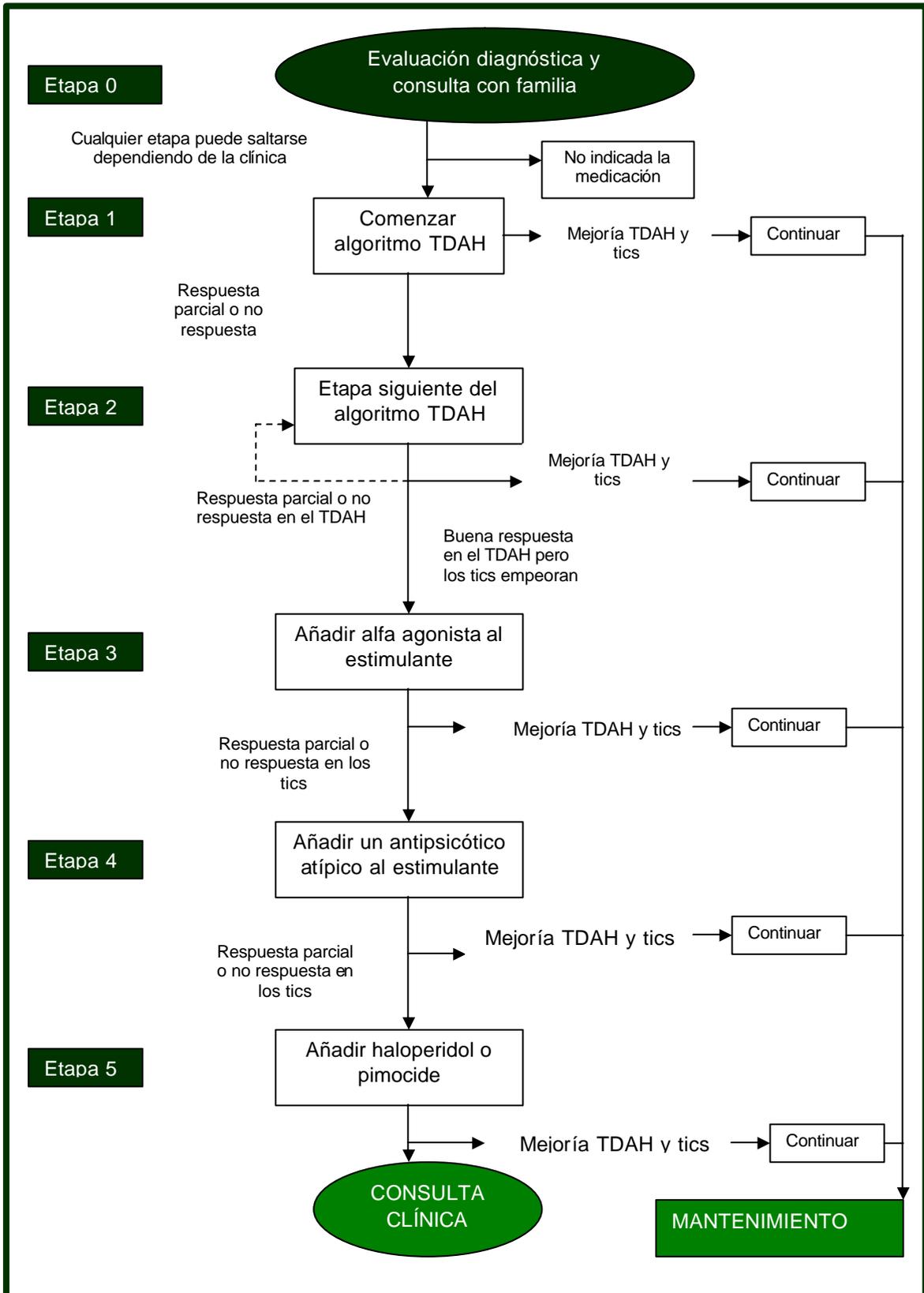


Figura 12. Algoritmo para el tratamiento del TDAH y los TC/agresividad

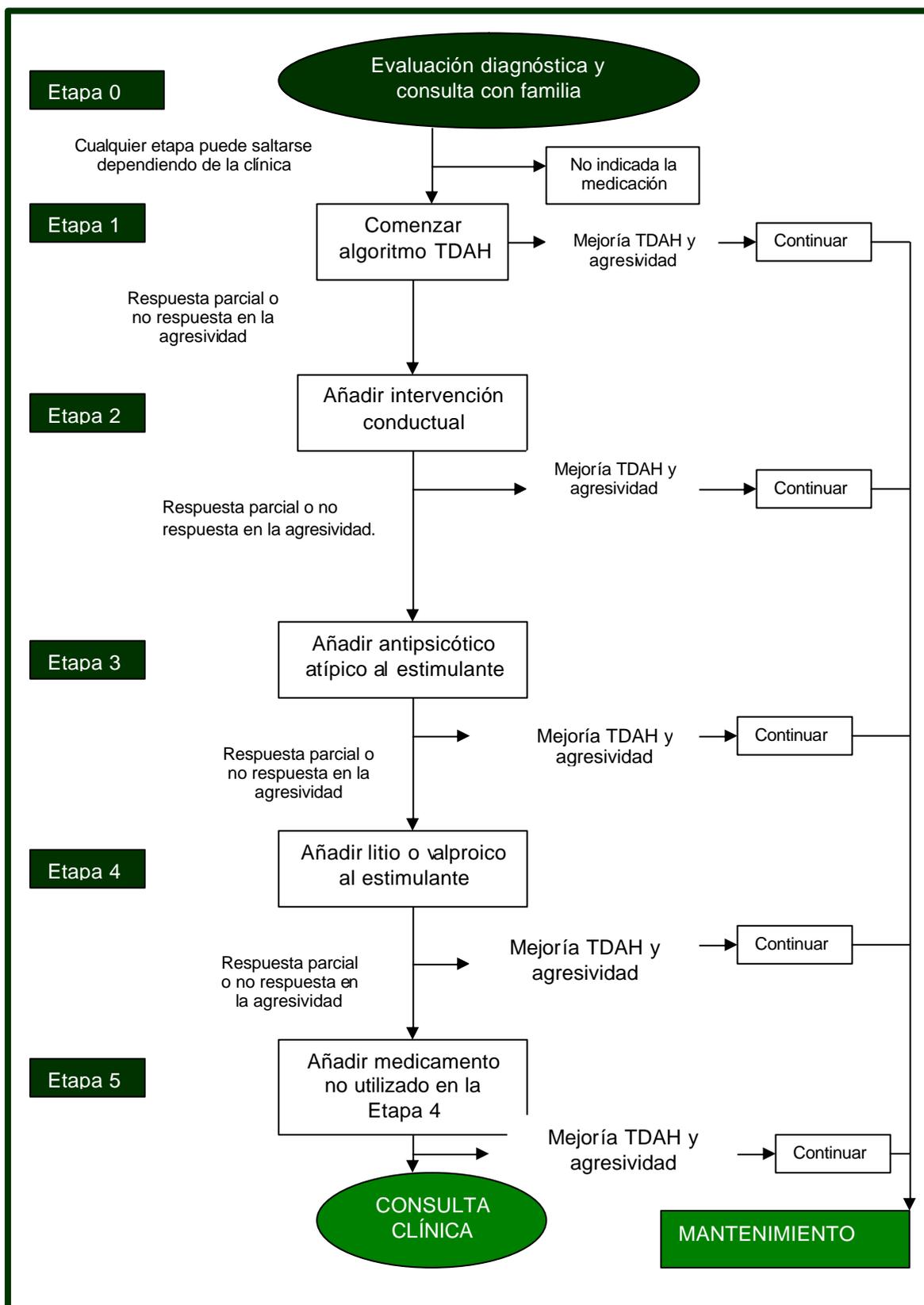
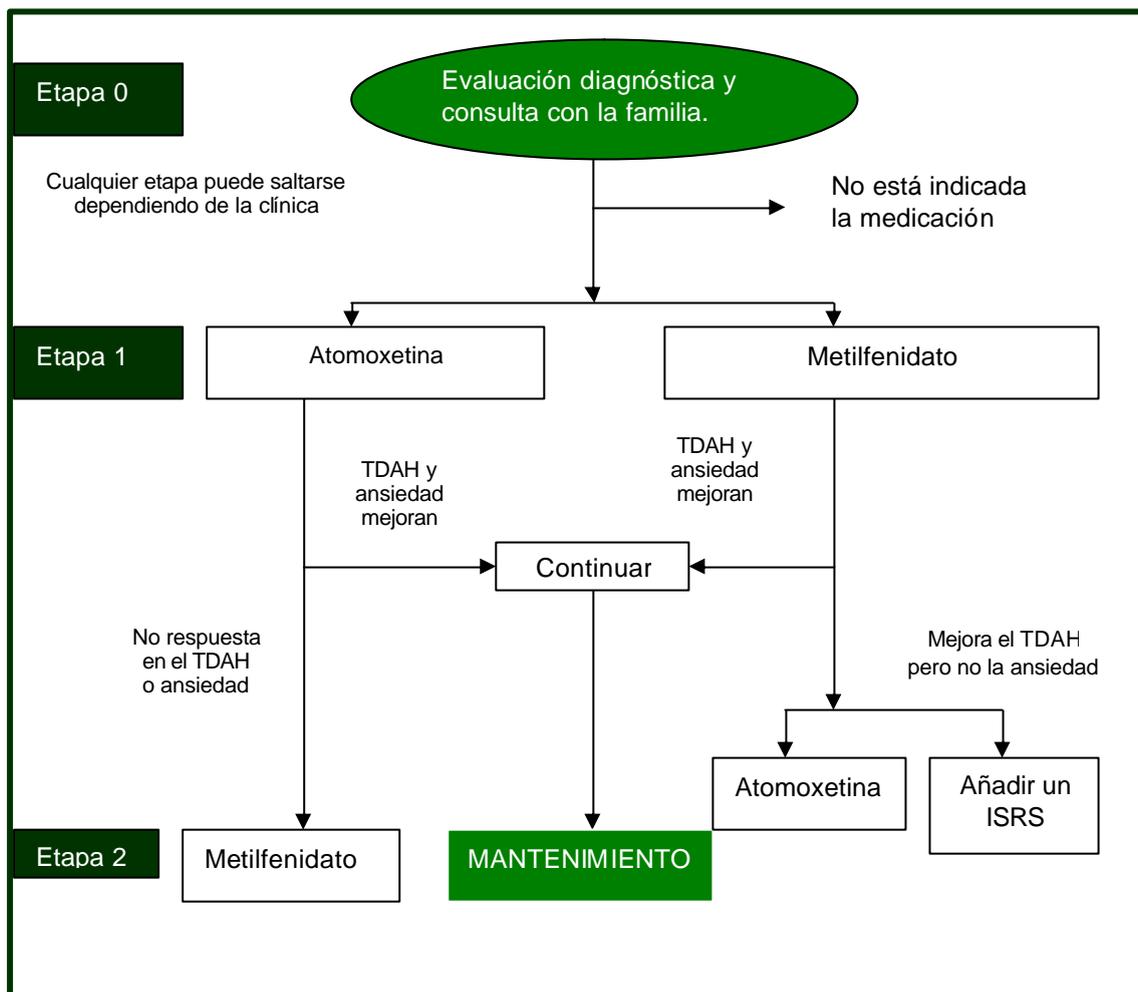


Figura 13. Algoritmo para el tratamiento del TDAH y la ansiedad.



BIBLIOGRAFÍA

- Connor, DF, Glatt SJ, Lopez ID, Jackson D, Melloni RH. Psychopharmacology and aggression. I: A meta-analysis of stimulants effects on overt/covert aggression-related behaviors in ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002, 41:253-261.
- Cox ER, Brenda R, Motheral R, Rochelle R, Henderson, M, Doug M. Geographic Variation in the Prevalence of Stimulants Medication Use Among Children 5 to 14 Years Old: Results From a Commercially Insure US Sample. Pediatrics 2003; 111; 237-243.
- Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Does the Treatment of Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder With Stimulants Contribute to Drug Use/Abuse? A 13-Year Prospective Study. Pediatrics 2003; 111; 97-109.
- Biederman J, Heiligenstein JH, Faries DE, Galil N, Dittmann R, Emslie GJ, kratochvil CJ, Laws HF, Schuh KJ. Efficacy of Atomoxetine Versus Placebo in School-Age Girls With Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder. Pediatrics 2002; 110/e/75.
- Díaz Atienza, J Tics y metilfenidato. Paidopsiquiatría.com, 2006. (<http://www.paidopsiquiatría.com/TDAH/secundarios/tics.pdf>).

- Gorman EB, Klorman R, Thatcher JE, Borgstedt AD. Effects of Methylfenidate on Subtypes of Attention-deficit/hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2006; 45(7): 808-816.
- Lambert NM, Hartsough CS. Prospective study of tobacco smoking and substance dependence among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Learn Disabil* 1998; 31: 533-544.
- Katusic SK, Babaresi WJ, Colligan RC, Weaver AL, Leibson CL, Jacobsen SJ. Psychostimulant treatment and risk for substance abuse among young adults with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based, birth cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005; 15(5): 764-76.
- Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittman R, Spencer ThJ, Biederman J, Wernicke J, Newcorn JH, Casat CH, Milton D, Michelson, D. Atomoxetine and Methylphenidate Treatment in Children With ADHD: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002, 41(7):776-784.
- Kratochvil CJ, Newcorn JH, Arnold LE y cols. Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005, 44 (9): 915-924.
- Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick F, Sallee R, Spencer Th. Atomoxetine in the Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Study. *Pediatrics* 2001; 108: 83.
- Michelson D, Allen AJ, Busner J y cols. Once-Daily atomoxetine treatment for children and adolescent with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (11): 1896-901
- Newcorn JH, Spencer ThJ, Biederman J, Milton DR, Michelson D. Atomoxetine Treatment in Children and Adolescent With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Comorbid Oppositional Defiant Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005, 44(3): 240-248.
- Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Conners CK y cols. The Texas Children's Medication Project: Revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45 (6): 642-657.
- Pozo de Castro, IV, De la Gándara Martín JJ, García Mayoral V, García Soto XR. Tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Bol Pediatr* 2005; 45: 170-176.
- Rao JK, Julius JR, Breen TJ, Blethen SL. Response to Growth Hormone In Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Effects of Methylphenidate and Pemoline Therapy. *Pediatrics*, 1998; 102.2.S1.497.
- Safer DJ, Malever M. Stimulant Treatment in Maryland Public Schools. *Pediatrics* 2000; 106; 533-539.
- Simpson D, Perry CM. Atomoxetine. *Pediatr Drugs* 2003, 5(6): 407-415.
- Solanto MV, Wender EH, Bartell SS. Effects of methylphenidate and behavioral contingencies on sustained attention in attention-deficit hyperactivity disorder: a test of the reward dysfunction hypothesis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1997 Summer;7(2):123-36.
- Spencer Th, J Biederman J, Wilens T. Growth Deficits in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 1998; 102; 501-506.

- Spencer ThJ, Newcorn JH, Kratochvil, CJ, Ruff D, Michelson D, Biederman J. Effects of Atomoxetine on Growth After 2-Year Treatment Among Pediatric Patients With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2005, 116: 74-80.
 - Toro Trallero J, Castro Forniellas J, García Giral M, Lázaro García L. *Psicofarmacología clínica de la infancia y adolescencia*. Madrid. Díaz de Santos; 1997.
 - Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does Stimulant Therapy of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Beget Later Substance Abuse? A Meta-analytic Review of the Literature. *Pediatrics* 2003; 111; 179-185.
 - Wilens TE, Kratochvil C, Newcorn JH y cols. Do children and adolescents with ADHD Respond Differently to Atomoxetine?. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45 (2): 149-157.
 - Wilens TE, Gignac M, Swezey A, Monuteaux, MC, Biederman, J. Characteristics of Adolescents and Young Adults With ADHD Who Divert or Misuse Their Prescribed Medications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45(4): 408-414.
-