



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

SEGURIDAD Y EFICACIA DE LISDEXANFETAMINA EN TRASTORNO
POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD EN PACIENTES
ESCOLARES Y ADOLESCENTES, REVISIÓN DE LA LITERATURA

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DR. RICARDO HIDALGO GUTIÉRREZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. EDUARDO BARRAGÁN PÉREZ

ASESOR DE TESIS: DR. JUAN CARLOS GARCÍA BERISTAIN



Ciudad de México, Febrero 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



**DR. EDUARDO BARRAGÁN PÉREZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DR. JUAN CARLOS GARCÍA BERISTAIN
ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

DEDICATORIA

A MI FAMILIA; Johnny, mi Gordita, Wero, Chucho, Migue e Itzi

AGRADECIMIENTOS

A mi hospital y a todos mis maestros que han sido parte de mi formación, a mis asesores de tesis y a mis pacientes que es a ellos a quienes debemos el honor de servir.

ÍNDICE

HOJA DE FIRMAS	2
DEDICATORIA.....	3
AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
MARCO TEÓRICO.....	8
ANTECEDENTES	30
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	31
JUSTIFICACIÓN	31
OBJETIVOS	32
MATERIAL Y MÉTODOS.....	33
CONSIDERACIONES ÉTICAS	33
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIONES.....	40
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	41
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	42
BIBLIOGRAFÍA	43
ANEXO	53

RESUMEN

Introducción: El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos del neurodesarrollo más comunes, con una prevalencia global estimada de alrededor del 5% en edad escolar. El dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) es el primer profármaco de la anfetamina de acción prolongada que ofrece una alternativa de tratamiento, con un potencial bajo de abuso y un perfil de tolerabilidad similar a otros fármacos estimulantes; que ha demostrado su eficacia y seguridad en EEUU y Europa, pero no existen estudios en población latinoamericana que demuestre esta acción. En México ha hecho su introducción reciente en mayo del 2016. **Objetivo:** evaluar la eficacia y seguridad de LDX en escolares y adolescentes con la evidencia clínica disponible. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda en PubMed en donde se incluyeron sólo ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, o abiertos en los que se utilizó lisdexanfetamina a cualquier dosis para el tratamiento de niños y adolescentes (entre 6 y 17 años) con diagnóstico de trastorno de déficit de atención con hiperactividad de acuerdo a los criterios del DSM-IV, DSM-V o equivalente y sin comorbilidades u otras enfermedades. Se excluyeron todos los estudios en donde se utilizó otra anfetamina diferente a la lisdexanfetamina, estudios en los cuales se compara con un control activo (metilfenidato, atomoxetina, etc.) que no fuera placebo, estudios en pacientes mayores de 17 años o adultos. **Resultados:** Se revisaron 4 estudios, 2 ensayos a corto plazo (<6 meses) aleatorizados, y controlados con placebo y 2 ensayos a largo plazo, abiertos y multicéntricos. La eficacia fue demostrada en todos los estudios revisados en donde se utilizaron herramientas convencionales para catalogar la gravedad y medir posteriormente la respuesta al tratamiento. Se observó que los efectos secundarios son muy parecidos a los de otros estimulantes, siendo el insomnio, la pérdida de apetito y la cefalea de los más frecuentes. **Conclusión:** el tratamiento con LDX es una excelente opción farmacológica con un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable no menor a lo esperado que con otros psicoestimulantes.

INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo y un de los principales motivos de consulta en el servicio de Neurología Pediátrica de nuestra institución. El tratamiento del TDAH es multimodal, incluyendo intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Los medicamentos para TDAH incluyen psicoestimulantes (derivados de metilfenidato (MTF) y anfetamina) y fármacos no psicoestimulantes (atomoxetina y guanfacina).

El dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) es un fármaco para el TDAH que experimenta el mayor volumen de investigación en los últimos años, que ofrece una alternativa de tratamiento, con un perfil de seguridad y tolerabilidad similar a otros estimulantes. No obstante, sobre la base de datos disponibles, la LDX no tiene aún estudios que demuestren la experiencia en una población infantil y adolescente latinoamericana, por lo que ahora que se tiene la posibilidad de su uso en población mexicana desde mayo del 2016 se decidió la realización de esta revisión con el fin de evaluar la eficacia, así como tolerabilidad y efectos adversos en la población infantil y adolescente con TDAH.

MARCO TEÓRICO

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno que se manifiesta en la infancia con síntomas de hiperactividad, impulsividad y / o falta de atención. Los síntomas afectan el funcionamiento cognitivo, académico, conductual, emocional y social del paciente¹. El TDAH es uno de los trastornos neuropsiquiátricos más comunes de la infancia y la adolescencia, a menudo persiste en la edad adulta².

EPIDEMIOLOGÍA DEL TDAH

El TDAH es uno de los trastornos del neurodesarrollo más comunes, con una prevalencia global estimada de alrededor del 5% en edad escolar^{3,4}. Pero la prevalencia reportada de TDAH en niños varía de 2 a 18 por ciento según los criterios diagnósticos y la población estudiada (por ejemplo, atención primaria versus segundo o tercer nivel de atención)^{1,5,6,7}. En la Encuesta Nacional de Salud Infantil (NSCH, por sus siglas en inglés) de 2011, se estimó que la prevalencia del diagnóstico de TDAH entre los niños de 4 a 17 años de edad en los Estados Unidos era del 11%⁸. Este es un aumento del 42% de la prevalencia estimada del 7,8% en 2003. Aproximadamente un tercio de los niños fueron diagnosticados con TDAH antes de los seis años de edad⁹.

El TDAH es más común en los niños que en las niñas (proporción de hombres a mujeres 4: 1 para el tipo predominantemente hiperactivo y 2: 1 para el tipo predominantemente desatento)⁷. En el 2011 para la NSCH, la prevalencia fue de 15,1% en los niños y 6,7% en las niñas, además que la prevalencia del TDAH aumentó con el incremento de la edad (7,7% entre los 4 y 10 años, 14,3% entre los 11 y 14 años y 14,0% entre los 15 y 17 años)⁸.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DEL TDAH

No son del todo conocido pero los factores genéticos son los más importantes, pero siempre teniendo en cuenta los factores ambientales, que juegan un papel secundario en el desarrollo de TDAH¹⁰. Aunque aún se desconoce la etiología exacta del TDAH, las hipótesis iniciales de reducción de la función cerebral se

basaron en varias observaciones de volumen reducido o funcionalidad de la materia gris y blanca en el cerebro, lo que condujo a déficit en el procesamiento cognitivo, la atención, la planificación motora, la velocidad de procesamiento de respuestas y otros problemas de comportamiento observados en el TDAH¹¹.

FACTORES GENÉTICOS

Una base genética del TDAH es apoyada por estudios en gemelos, estudios basados en la familia y de casos y controles y pruebas genéticas basadas en la población. La evidencia de una base genética de ADHD es apoyado por los estudios de gemelos que demuestran concordancia tan alta como del 92% en gemelos monocigóticos y 33% en gemelos dicigóticos^{12,13,14, 15}.

Varios meta-análisis de estudios de genes candidatos¹⁶ han demostrado asociación significativa los genes que parecen jugar un papel importante en el desarrollo de TDAH, entre ellos tenemos:

- Genes para los receptores de dopamina D2, D4 y D5 (*DRD2*, *DRD4* y *DRD5*)
- El gen transportador de dopamina (*DAT*)
- Genes transportadores de serotonina (*SLC6A3* y *SLC6A4*)
- El gen para el receptor de la serotonina 1B (*HTR1B*)
- El gen para la β-hidroxilasa de dopamina (*DBH*)
- La proteína asociada a sinaptosomas 25 kDa (*SNAP25*)
- Los receptores metabotrópicos de glutamato (*GRM1*, *GRM5*, *GRM7*, *GRM8*)

FACTORES ANATÓMICOS

Una gran cantidad de evidencia de neuroimagen existe para sugerir la presencia de anomalías estructurales en los cerebros de los niños con TDAH. Las investigaciones iniciales, influenciados por los modelos teóricos preliminares del TDAH y las observaciones clínicas, identificaron diferencias significativas en los circuitos frontoestriatal de los niños con TDAH. Sin embargo, desde entonces ha quedado claro que otras regiones del cerebro pueden exhibir alteraciones morfológicas, incluyendo áreas del cerebelo y el lóbulo temporoparietal, ganglios

basales y cuerpo caloso^{17,18}. Incluso desde el primer metaanálisis de los hallazgos estructurales de Resonancia Magnética en niños con TDAH demostró que las regiones cerebrales que mostraron las mayores reducciones volumétricas de TDAH vs controles incluyeron, el vermis cerebeloso posterior inferior, el esplenium del cuerpo caloso, el caudado derecho y la totalidad del volumen cerebral derecho¹⁹. Curiosamente, se ha resaltado que las alteraciones morfológicas encontradas en niños con TDAH son poco probables ser un epifenómeno de los síntomas conductuales, ya que los parientes de primer grado no afectados también presentan cambios similares, aunque atenuados, en la materia gris cortical y blanca¹¹ ya que las reducciones volumétricas en materia gris y blanca cortical en sujetos con TDAH también están presentes en sus hermanos no afectados, lo que sugiere que están relacionados con un mayor riesgo familiar para el trastorno. En contraste, el cerebelo no se afecta en los hermanos, lo que sugiere que la reducción en el volumen observado en sujetos con TDAH puede estar más directamente relacionada con la fisiopatología de este trastorno²⁰.

Los estudios centrados en alteraciones arquitectónicas han informado de un adelgazamiento global de la corteza (lo más prominente en las regiones prefrontal medial y superior y precentral)²¹. Un análisis de imágenes computacionales sostiene que el adelgazamiento cortical es un hallazgo confiable en niños y adolescentes con TDAH. Curiosamente, también parece que la tasa de adelgazamiento cortical (un proceso que también ocurre normalmente en el desarrollo, durante las etapas posteriores de la maduración cortical) se correlaciona con la gravedad de la hiperactividad y la impulsividad en los niños con TDAH²².

FACTORES AMBIENTALES

Se ha estipulado que los factores ambientales juegan un papel secundario en la patogénesis del TDAH, aunque esto siempre ha sido controversial por lo que al considerar la contribución de los factores ambientales, es importante distinguir entre los síntomas del TDAH y el síndrome clínico del TDAH. La falta de atención, la impulsividad y la hiperactividad ocurren hasta cierto punto en todos los niños. Es

la persistencia, la omnipresencia y las complicaciones funcionales de los síntomas conductuales que conducen a un diagnóstico de TDAH. A continuación se numeran varios factores ambientales asociados con la patogenia del TDAH.

Influencia dietética: La influencia de la dieta en la atención, la hiperactividad y el comportamiento es controvertida. Las áreas de investigación incluyen, aditivos alimentarios como colores artificiales, sabores artificiales y conservadores; ingesta de azúcar refinada, alergia o intolerancia alimentaria, deficiencia de ácidos grasos esenciales y deficiencia de hierro y zinc. Estos factores dietéticos generalmente no afectan el comportamiento a un nivel clínicamente significativo y no se encuentran en la mayoría de los casos de TDAH^{23,24,25}.

FACTORES NEUROQUÍMICOS

Modelos animales sugieren que los sistemas dopaminérgicos y adrenérgicos están involucrados en la fisiopatología del TDAH. Para el sistema adrenérgico, se ha encontrado que los receptores alfa 2-adrenérgicos en la corteza prefrontal dorsolateral están implicados en el control inhibitorio de la actividad locomotora, que es un hallazgo prominente en el TDAH²⁶. En cuanto al sistema dopaminérgico, aunque ningún modelo animal se parece perfectamente a la situación clínica del TDAH, los fenotipos de ratas neonatales lesionadas con 6-hidroxi-dopamina y transportadores de dopamina (DAT) han demostrado un alto grado de validez para el TDAH²⁷. La evidencia de estudios psicofarmacológicos proporciona apoyo adicional para la participación de los sistemas dopaminérgico y adrenérgico ya que los estimulantes son el tratamiento de primera línea para el TDAH e incluyen metilfenidato (MFD) y anfetaminas. Ambos tipos de estimulantes bloquean la recaptación de dopamina y norepinefrina en la neurona presináptica, y las anfetaminas también promueven la liberación de dopamina y norepinefrina en el espacio sináptico. Igualmente la atomoxetina, un medicamento no estimulante, de segunda línea para TDAH, bloquea el transportador de norepinefrina, que también capta dopamina en la corteza prefrontal, aumentando así las concentraciones de norepinefrina y dopamina en la corteza prefrontal. Otros agentes no estimulantes aprobados para el TDAH incluyen los agonistas alfa 2 adrenérgicos como la

clonidina y la guanfacina, que imitan el efecto de la norepinefrina sobre los receptores alfa 2 adrenérgicos en la corteza prefrontal. La evidencia sistemática también apoya un papel para la participación de otros sistemas además de los dopaminérgicos y adrenérgicos, incluyendo las vías serotoninérgicas y colinérgicas^{28,29}. Por lo que el TDAH es probablemente una consecuencia de la interacción entre varios sistemas neurotransmisores disfuncionales.

CUADRO CLÍNICO DEL TDAH

El TDAH es un síndrome con dos categorías de síntomas centrales: hiperactividad / impulsividad e inatención. Cada uno de los síntomas centrales del TDAH tiene su propio patrón y curso de desarrollo^{1,5}.

INATENCIÓN

La inatención del TDAH se caracteriza por una capacidad reducida para enfocar la atención y reducir la velocidad del procesamiento cognitivo y responder. Los niños con el subtipo inatento a menudo se describen como con un ritmo cognitivo lento y con frecuencia parecen estar soñando despierto³⁰.

Los síntomas de inatención en el paciente con TDAH pueden incluir¹:

- Falla en prestar la debida atención a los detalles o por descuido se cometen errores en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades (por ejemplo, se pasan por alto o se pierden detalles, el trabajo no se lleva a cabo con precisión).
- Tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas (por ejemplo, tiene dificultad para mantener la atención en clases, conversaciones o lectura prolongada).
- Parece no escuchar cuando se le habla directamente (por ejemplo, parece tener la mente en otras cosas, incluso en ausencia de cualquier distracción aparente).
- No sigue las instrucciones y no termina las tareas escolares, los quehaceres o los deberes laborales (por ejemplo, inicia tareas pero se distrae rápidamente y

- se evade con facilidad).
- Tiene dificultad para organizar tareas y actividades (por ejemplo, dificultad para gestionar tareas secuenciales; dificultad para poner los materiales y pertenencias en orden; descuido y desorganización en el trabajo; mala gestión del tiempo; no cumple los plazos).
 - Evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en iniciar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (por ejemplo tareas escolares o quehaceres domésticos; en adolescentes mayores y adultos, preparación de informes, completar formularios, revisar artículos largos).
 - Pierde cosas necesarias para tareas o actividades (por ejemplo, materiales escolares, lápices, libros, instrumentos, cartera, llaves, papeles de trabajo, lentes, celular).
 - Se distrae con facilidad por estímulos externos (para adolescentes mayores y adultos, puede incluir pensamientos no relacionados).
 - Olvida las actividades cotidianas (por ejemplo, hacer las tareas, hacer las actividades diarias; en adolescentes mayores y adultos, devolver las llamadas, pagar las facturas, acudir a las citas).

HIPERACTIVIDAD / IMPULSIVIDAD

Los comportamientos hiperactivo e impulsivo casi siempre ocurren juntos en niños pequeños. El subtipo predominantemente hiperactivo-impulsivo del TDAH se caracteriza por la incapacidad para permanecer quieto o inhibir el comportamiento. Los síntomas de hiperactividad e impulsividad en el paciente con TDAH pueden incluir¹:

- Juega o golpea con las manos o los pies o se retuerce en el asiento.
- Se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado (por ejemplo, se levanta en clase, en la oficina o en otro lugar de trabajo, en situaciones que requieren mantenerse en su lugar.
- Corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado. (en adolescentes o adultos, puede limitarse a estar inquieto.).

- Incapacidad de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas.
- Con frecuencia está “ocupado”, actuando como si “lo impulsara un motor” (por ejemplo, es incapaz de estar o se siente incómodo estando quieto durante un tiempo prolongado, como en restaurantes, reuniones; los otros pueden pensar que está intranquilo o que le resulta difícil seguirlos).
- Habla excesivamente.
- Responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta (por ejemplo, termina las frases de otros; no respeta el turno de conversación).
- Le es difícil esperar su turno (por ejemplo, mientras espera en una fila).
- Interrumpe o se inmiscuye con otros (por ejemplo, se mete en las conversaciones, juegos o actividades; puede empezar a utilizar las cosas de otras personas sin esperar o recibir permiso; en adolescentes y adultos, puede inmiscuirse o adelantarse a lo que hacen los otros).

Con el fin de cumplir con los criterios para el TDAH, los síntomas principales deben afectar a la función en las actividades académicas, sociales u ocupacionales. Las habilidades sociales en niños con TDAH a menudo están significativamente deterioradas. Los problemas con la falta de atención pueden limitar las oportunidades de adquirir habilidades sociales o atender las señales sociales necesarias para una interacción social efectiva, lo que dificulta la formación de amistades. Los comportamientos hiperactivos e impulsivos pueden resultar en el rechazo de los compañeros. Las consecuencias negativas del deterioro de la función social (por ejemplo mala autoestima, mayor riesgo de depresión y ansiedad) pueden durar hasta la vida adulta^{1,2}.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de las guías clínicas coinciden en que la evaluación para el diagnóstico de TDAH deben incluir valoración médica, del neurodesarrollo, educativa y psicosocial completa^{5,13,31-33}. La evaluación completa es necesaria para confirmar la presencia, persistencia, omnipresencia y las complicaciones funcionales de los síntomas principales, excluir otras explicaciones de los síntomas centrales (tabla 1) e identificar trastornos emocionales, conductuales y

médicos coexistentes³⁴.

A pesar de que los últimos criterios del DSM-5 son los actualmente vigentes, existen varias escalas de calificación basadas en el DSM-IV-TR para conferir objetividad y cuantificación a los criterios subjetivos listados en DSM-IV-TR que ahora están disponibles para su uso tanto en el hogar como en la escuela. Muchos de los instrumentos muestran propiedades psicométricas sólidas y una sólida base normativa. Sin embargo, algunas escalas populares no han sido adecuadamente investigadas. Algunas medidas se limitan a la evaluación integral del TDAH, mientras que otras también incluyen síntomas de otros trastornos. Las aplicaciones potenciales para estas escalas con jóvenes diagnosticados con TDAH son amplias³⁵. Las escalas más utilizadas en la práctica clínica incluyen las escalas de clasificación de Conners-Revisada; Inatención / Sobreactividad con Agresión (IOWA) Escala de Conners para maestros; Swanson, Nolan y Pelham-IV (SNAP-IV); Escala de clasificación de Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn y Pelham (SKAMP); Escala de clasificación de TDAH-IV; Escala de clasificación de ADHD de Vanderbilt; Y ADHD Symptom Rating Scale, cada uno con sus propias fortalezas y limitaciones, pero aun así las escalas de calificación pueden medir de manera fiable, válida y eficiente los síntomas de ADHD basados en DSM-IV en los jóvenes. Tienen gran utilidad en la investigación y el trabajo clínico, ayudan a la planificación del tratamiento y ayudan a garantizar la rendición de cuentas en la práctica³⁵.

Por lo tanto, el diagnóstico del TDAH es un proceso complejo y desafiante y debe ser realizado cuidadosamente por profesionales capacitados después de repetidas observaciones e informes obtenidos de padres, maestros u otros cuidadores y asegurarse de que no haya otros trastornos subyacentes que puedan ser mal etiquetados como TDAH.

A pesar de que el diagnóstico es clínico y haciendo uso de herramientas previamente descritas también se ha descrito el uso de electroencefalograma (EEG) tratando de que el diagnóstico de TDAH se más objetivo por lo que varios estudios han realizado análisis de potencia espectral, es decir, la medición de la

"potencia" (amplitud de la onda al cuadrado) producida por ondas cerebrales alternando entre 3,5 y 28,0 Hz, en niños con TDAH¹¹. Un meta-análisis de estos estudios ha demostrado un predominio de la potencia a 3,5-8,0 Hz (theta) en niños con TDAH, en comparación con 13,0-30,0 Hz (beta) en controles sanos³⁶. Otra revisión sistemática indica que el 90% de los pacientes diagnosticados con TDAH exhiben ritmo theta / beta sobre las regiones corticales de la línea media frontal y central, mientras que sólo el 10% de ellas exhiben un ritmo beta (y menores proporciones teta / beta) principalmente en estas mismas regiones, lo que sugiere una "desviación del desarrollo" en el TDAH, que resultaría de un neurodesarrollo inmaduro cortical³⁷. Además de estudios de neuroimagen que ya se comentaron previamente.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La Asociación Americana de Psiquiatría ha definido criterios de consenso para el diagnóstico de TDAH, que se publican en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales Quinta Edición (DSM-5). Para niños <17 años, el diagnóstico de TDAH del DSM-5 requiere ≥ 6 síntomas de hiperactividad e impulsividad o ≥ 6 síntomas inatención. Para los adolescentes ≥ 17 años y adultos, ≥ 5 síntomas de hiperactividad e impulsividad o ≥ 5 síntomas de falta de atención son necesarios¹. Los síntomas de hiperactividad / impulsividad o inatención deben:

- Ocurrir con frecuencia
- Estar presentes en más de un ambiente (por ejemplo, escuela y hogar)
- Persistir durante al menos seis meses
- Estar presentes antes de la edad de 12 años
- Deteriorar la función en las actividades académicas, sociales o laborales
- Ser excesivo para el nivel de desarrollo del niño

Además, deben excluirse otras condiciones físicas, situacionales o de salud mental que pudieran explicar los síntomas como se comentó antes y se describe en la tabla 1.

SUBTIPOS DE TDAH

Dependiendo de los síntomas predominantes, el TDAH puede clasificarse en uno de los tres subtipos enumerados a continuación. El subtipo de TDAH en un paciente dado puede cambiar de uno a otro con el tiempo^{1,38,39}.

- Predominantemente inatento: ≥ 6 síntomas de inatención para niños < 17 años; ≥ 5 síntomas en adolescentes mayores de 17 años y adultos.
- Predominantemente hiperactivo-impulsivo: ≥ 6 síntomas de hiperactividad-impulsividad para niños < 17 años; ≥ 5 síntomas en adolescentes mayores de 17 años y adultos
- Combinado: ≥ 6 síntomas de inatención y ≥ 6 síntomas de hiperactividad-impulsividad para niños < 17 años; ≥ 5 síntomas en cada categoría para adolescentes ≥ 17 años y adultos

TRASTORNO HIPERCINÉTICO

En Europa, el diagnóstico de trastorno hiperkinético está definido por los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades (10ª edición, CIE-10)⁴⁰. La CIE es la Clasificación Internacional de Enfermedades (en inglés, ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) realizada por la Organización Mundial de la Salud. Actualmente se trabaja con la décima revisión, que se publicó en 1992, pero ya se está trabajando en una nueva versión, la CIE-11. Una de las peculiaridades de la CIE-10 es que se refiere al TDAH como trastorno hiperkinético.

Los criterios de trastorno hiperkinético son los siguientes:

Déficit de Atención:

1. Frecuente incapacidad para prestar atención a los detalles junto a errores por descuido en las labores escolares y en otras actividades.
2. Frecuente incapacidad para mantener la atención en las tareas o en el juego.

3. A menudo aparenta no escuchar lo que se le dice.
4. Imposibilidad persistente para cumplir las tareas escolares asignadas u otras misiones.
5. Disminución de la capacidad para organizar tareas y actividades.
6. A menudo evita o se siente marcadamente incómodo ante tareas como los deberes escolares, que requieren un esfuerzo mental mantenido.
7. A menudo pierde objetos necesarios para unas tareas o actividades, como material escolar, libros, etc.
8. Fácilmente se distrae ante estímulos externos.
9. Con frecuencia es olvidadizo en el curso de las actividades diarias.

Hiperactividad:

1. Con frecuencia muestra inquietud con movimientos de manos o pies, o removiéndose en su asiento.
2. Abandona el asiento en el aula o en otras situaciones en las que se espera que permanezca sentado.
3. A menudo corretea o trepa en exceso en situaciones inapropiadas.
4. Inadecuadamente ruidoso en el juego o tiene dificultades para entretenerse tranquilamente en actividades lúdicas.
5. Persistentemente exhibe un patrón de actividad excesiva que no es modificable sustancialmente por los requerimientos del entorno social.

Impulsividad:

1. Con frecuencia hace exclamaciones o responde antes de que se le hagan las preguntas completas.
2. A menudo es incapaz de guardar turno en las colas o en otras situaciones en grupo.
3. A menudo interrumpe o se entromete en los asuntos de otros.
4. Con frecuencia habla en exceso sin contenerse ante las situaciones sociales.

La CIE-10 establece que para realizar el diagnóstico de TDAH, el paciente cumpla: 6 de los síntomas descritos en el apartado “Déficit de Atención”, 3 de los síntomas descritos en el apartado “Hiperactividad” y 1 de los síntomas descritos en el apartado “Impulsividad”.

Estos síntomas deben además estar presentes antes de los 7 años y darse en dos o más aspectos de la vida del niño (escolar, familiar, social), y afectar negativamente a su calidad de vida. Tampoco se considerará el diagnóstico de trastorno hiperactivo si cumple los criterios de: trastorno generalizado del desarrollo, episodio depresivo o trastorno de ansiedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síntomas del TDAH se superponen con una serie de otras condiciones, incluidas las variaciones del desarrollo, las condiciones neurológicas o de desarrollo, los trastornos emocionales y del comportamiento, los factores psicosociales o ambientales y ciertos problemas médicos^{1,5}. Algunas de estas condiciones pueden coexistir con TDAH y pueden o no ser responsables de algunos de los síntomas (por ejemplo, los niños que tienen discapacidades de aprendizaje pueden desarrollar inatención como resultado de la incapacidad de entender nueva información). Estas condiciones por lo general pueden diferenciarse de ADHD con una historia exhaustiva y / o el uso de una escala de evaluación de comportamiento de banda ancha. Si el diagnóstico sigue siendo incierto, pueden ser necesarias pruebas psicométricas o una evaluación de salud mental³⁴. (TABLA 1). En la Figura 1 se observa un resumen sobre la evaluación de niños en sospecha de TDAH.

COMORBILIDADES DEL TDAH

Los niños y adolescentes con TDAH con frecuencia tienen trastornos psiquiátricos comórbidos, incluyendo (pero no limitado a) trastorno oposicionista desafiante, trastorno de conducta, depresión, trastorno de ansiedad, trastornos del aprendizaje y del lenguaje⁴⁰⁻⁴⁵. La frecuencia entre las diferentes comorbilidades en el TDAH es variable en las diferentes series, pero en lo que si coinciden todas

éstas es que la mayoría de los niños con TDAH al momento del diagnóstico, presentan por lo menos una comorbilidad. Las condiciones comórbidas pueden ser primarias o secundarias (por ejemplo, exacerbadas por el TDAH). En cualquier caso, requieren tratamiento independiente del tratamiento para el TDAH⁵.

TRATAMIENTO

El tratamiento recomendado del TDAH es multimodal, incluyendo intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Las decisiones sobre la elección de la terapia deben involucrar al paciente y a sus padres. Junto con el médico tratante, el paciente y su familia deben evaluar los riesgos y beneficios de las diferentes opciones terapéuticas para determinar la estrategia óptima de tratamiento^{5,13,31,32,46}.

Existen varias guías de manejo y tratamiento para niños con TDAH, cuya meta se centra en el logro de los resultados previstos que sean realistas, alcanzables y medibles. Los resultados objetivos específicos pueden cambiar durante el curso del tratamiento y deben determinarse en colaboración con los padres, el niño y el personal escolar. Ejemplos de resultados objetivos incluyen⁴⁷:

- Mejorar las relaciones con los padres, maestros, hermanos o compañeros (por ejemplo, jugar sin pelear en el recreo).
- Mejora del rendimiento académico (por ejemplo, completar las tareas académicas)
- Mejorar el cumplimiento de las reglas (por ejemplo, no responderle al maestro)

Las recomendaciones que damos a continuación para el tratamiento del TDAH, están basadas en las guías clínicas previamente citadas, y el tratamiento como se comentó debe ser multimodal, además de enfocarse en la edad del paciente por lo que también el tratamiento es individualizado.

PREESCOLAR

Para los niños en edad preescolar (de 4 a 5 años de edad) que cumplen con los criterios diagnósticos para el TDAH, se recomienda terapia conductual en lugar de

la medicación como la terapia inicial. La terapia de comportamiento puede ser administrada por los padres o maestros. La adición de la medicación a la terapia de comportamiento puede ser indicada si la conducta objetivo no mejora con terapia conductual y la función del niño sigue deteriorando. Ejemplos de situaciones en las que la medicación puede ser justificada para niños preescolares incluyen⁴⁸:

- Expulsión (o amenaza de expulsión) de preescolar o guardería
- Riesgo significativo de lesiones a otros niños o cuidadores
- Fuerte historia familiar de TDAH
- Lesión sospechosa o establecida del sistema nervioso central (por ejemplo, exposición prenatal al alcohol o a cocaína)
- Los síntomas del TDAH interfieren con otras terapias necesarias

Cuando la medicación es necesaria para los niños en edad preescolar, se sugiere metilfenidato en lugar de anfetaminas o medicamentos no estimulantes⁵.

Una minoría de niños diagnosticados con TDAH durante el preescolar o en los primeros años escolares ya no cumplen con los criterios para el TDAH después de la entrada en la escuela o en los últimos años escolares. Los nuevos diagnósticos para estos niños pueden incluir trastornos del espectro autista, trastornos del aprendizaje y ansiedad, destacando la importancia de monitorear a los niños pequeños diagnosticados con TDAH para otros trastornos del desarrollo neurológico y del comportamiento con el tiempo⁴⁹.

ESCOLARES Y ADOLESCENTES

Para la mayoría de los niños y adolescentes en edad escolar (≥ 6 años de edad) que cumplen los criterios diagnósticos para el TDAH y los criterios específicos para la medicación, se sugiere un tratamiento inicial con medicación estimulante combinada con terapia conductual para mejorar los síntomas centrales y tener resultados objetivos. Sin embargo, los medicamentos no estimulantes pueden ser más apropiados para ciertos niños. Las comorbilidades deben ser consideradas en

la selección de un enfoque de tratamiento específico. Los valores y preferencias del paciente y de la familia son factores críticos en la decisión de iniciar o no la medicación. Se debe respetar la decisión de las familias que deciden rechazar la medicación.

SEGUIMIENTO

El TDAH es una enfermedad crónica. Los niños que se someten a tratamiento para el TDAH deben ser monitorizados regularmente para observar el cumplimiento del plan de tratamiento, los efectos adversos de la terapia (de los medicamentos) y la respuesta al tratamiento (por ejemplo, el logro de los objetivos y la mejoría de los síntomas principales). Si la estrategia de manejo seleccionada no da como resultado el logro deseado, el diagnóstico original, las comorbilidades y la adhesión al plan de manejo deben ser reevaluados.

La frecuencia de las visitas de seguimiento depende de si el niño está recibiendo medicación y de cuán bien se están controlando los síntomas centrales y la conducta objetivo. Los niños que no están recibiendo medicación deben ser vistos al menos dos veces al año, particularmente durante transiciones críticas (por ejemplo, en la escuela intermedia o secundaria). El programa de monitoreo para los niños que reciben medicación depende de la etapa de farmacoterapia. Puede variar de semanalmente durante la etapa de titulación a cada tres o seis meses durante la fase de mantenimiento, dependiendo de la adherencia, las condiciones coexistentes y la persistencia de los síntomas.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO⁴⁶

La respuesta al tratamiento se demuestra mediante la medición objetiva de la reducción de los síntomas centrales y / o la mejora de las metas objetivo (por ejemplo, una reducción de 40 a 50% en los síntomas básicos comparados con la medición de base). Los síntomas centrales se pueden monitorear mediante el uso de escalas de clasificación específicas para TDAH ya comentadas durante el diagnóstico; Los síntomas blanco pueden ser monitoreados a través de una tarjeta de reporte diario o informes narrativos periódicos del maestro del niño. Los

informes de los padres se correlacionan mal con los informes del maestro y no se pueden usar como un sustituto para los informes del maestro.

La falta de respuesta o respuesta inadecuada al tratamiento puede ser debidas a Comorbilidades coexistentes (por ejemplo, trastornos del lenguaje o del aprendizaje), falta de adherencia al tratamiento, diagnóstico incompleto o incorrecto.

Para los niños que tienen mala respuesta al tratamiento, puede justificarse la repetición de la evaluación diagnóstica, con un mayor enfoque en las afecciones coexistentes asociadas con el TDAH o imitando sus síntomas (por ejemplo, trastornos del sueño, epilepsia, trastornos del aprendizaje, etc.). La mejora inespecífica en el comportamiento que se produce con la medicación estimulante puede enmascarar otros problemas y / o retrasar el uso de intervenciones más apropiadas (por ejemplo, inhibidor de la recaptura de serotonina para la depresión).

MODALIDADES DE TRATAMIENTO

Intervenciones conductuales: incluyen modificaciones en el entorno físico y social que están diseñados para cambiar el comportamiento mediante recompensas y consecuencias no punitivas⁵. Las intervenciones conductuales se prefieren a la medicación como la intervención inicial para los niños en edad preescolar con TDAH y son adjuntos a la medicación para niños en edad escolar y adolescentes^{5,13,48}. Las intervenciones conductuales también pueden utilizarse para niños que tienen problemas de falta de atención, hiperactividad o impulsividad, pero no cumplen todos los criterios para el TDAH⁴⁶.

Terapia farmacológica: Los medicamentos, con o sin intervenciones conductuales y/o psicológicas, son el tratamiento de primera línea para niños en edad escolar (≥ 6 años) y adolescentes que cumplen los criterios diagnósticos para el TDAH^{5,13,31,32,46}. Los medicamentos pueden usarse como un complemento de las intervenciones conductuales para los niños en edad preescolar (de 4 a 5 años) que no responden a las intervenciones conductuales por sí solas. Sin embargo, los

valores y las preferencias del paciente y de la familia son factores críticos en la decisión de iniciar o no la medicación. La decisión de las familias que deciden rechazar la medicación debe ser respetada⁵. El tipo de medicamentos utilizados y una descripción más detallada de éstos, en especial de la Lisdexanfetamina se realizará más adelante.

Otras intervenciones: además del tratamiento farmacológico y la terapia conductual ya comentada, se pueden realizar otras intervenciones, como escolares, con apoyo de tutorías en el salón de clases, modificaciones ambientales en el aula y fuera de ella. Las intervenciones de psicoterapia son distintas de las intervenciones conductuales. Las intervenciones psicológicas se dirigen al niño (en lugar del padre o entorno) y están diseñadas para cambiar el estado emocional del niño (por ejemplo, la terapia del juego) o los patrones de pensamiento (por ejemplo, la terapia cognitivo-conductual)⁴⁶. Las intervenciones dietéticas, como las dietas de eliminación. Aunque las guías no recomiendan de rutina las dietas de eliminación, si se toma la decisión de probar una dieta de eliminación, la dieta debe ser supervisada por el médico del niño y un dietista para asegurar una ingesta nutricional adecuada. Si el comportamiento mejora durante la dieta de eliminación, los alimentos restringidos se pueden agregar semanalmente, un componente a la vez, para identificar los alimentos problemáticos que deberían ser excluidos de una dieta permanente menos restrictiva^{5,13}. Los suplementos alimenticios como los ácidos grasos esenciales, para niños con TDAH. Algunos estudios han observado disminución de las concentraciones de ácidos grasos en el suero de niños con TDAH⁵⁰. Sin embargo, la evidencia de que la suplementación con ácidos grasos esenciales como Omega 3/6 mejora los síntomas en niños con TDAH es limitada^{51,52}. Además de las dietas de eliminación y la suplementación con ácidos grasos, otras terapias complementarias y alternativas que se han sugerido en el manejo del TDAH incluyen entrenamiento visual, megavitaminas, suplementos herbales y minerales (por ejemplo, hierba de San Juan), neurofeedback / quelación y kinesiología aplicada, estimulación magnética transcraneal entre otros, con eficacia discutible⁵³.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TDAH

El tratamiento farmacológico está indicado en combinación con intervenciones conductuales / psicológicas para la mayoría de los niños en edad escolar (≥ 6 años) y los adolescentes que cumplan los criterios diagnósticos para el TDAH⁵. También es sugerido como un complemento a las intervenciones conductuales para niños en edad preescolar (de cuatro a cinco años) que cumplen los criterios diagnósticos para el TDAH y no responden a las intervenciones conductuales solas. Sin embargo, los valores y las preferencias del paciente y de la familia son factores críticos en la decisión de iniciar o no la medicación. La decisión de las familias que deciden rechazar la medicación debe ser respetada. Las comorbilidades deben tenerse en cuenta al seleccionar un enfoque de tratamiento específico^{5,45,48}.

PRE-REQUISITOS PARA INICIAR TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Antes de iniciar tratamiento farmacológico par el TDAH, debe completarse historia clínica, historia familiar y examen físico completo, centrado en el sistema cardiovascular. Se debe medir la altura, el peso, la presión arterial y la frecuencia cardiaca del niño.

Se deben cumplir ciertos criterios antes de iniciar la farmacoterapia⁵⁴:

- Evaluación diagnóstica completa y diagnóstico de TDAH confirmado.
- El niño tiene seis años o más de edad
- Los padres aceptan la medicación como parte del tratamiento
- La escuela cooperará en la administración y monitoreo
- No existe sensibilidad previa al medicamento elegido
- El niño tiene ritmo cardíaco y presión arterial normal
- El niño está libre de convulsiones
- El niño no tiene síndrome de Tourette
- El niño no tiene un retraso global del desarrollo
- El niño no tiene ansiedad significativa

- El abuso de sustancias entre los miembros del hogar no es una preocupación (para los niños que serán tratados con estimulantes de liberación inmediata)

EDUCACIÓN PRE-TRATAMIENTO

Antes de iniciar la medicación para el TDAH, es importante que el médico programe una visita específicamente para discutir el tratamiento con medicamentos. Los temas a tratar en esta visita incluyen⁵⁵:

- Una explicación (al paciente) que el medicamento ha sido recetado por el médico para ayudar al paciente con el autocontrol y la capacidad de concentración.
- Una explicación de los beneficios y riesgos potenciales de la medicación, haciendo hincapié en la incertidumbre acerca de una asociación causal entre los riesgos cardiovasculares (incluyendo muerte inesperada repentina) y los medicamentos estimulantes para niños con síntomas cardíacos o una historia familiar positiva de enfermedad cardíaca.
- En la discusión de los riesgos potenciales, es importante discutir los efectos secundarios comunes incluyendo anorexia, insomnio, y tics.
- Una explicación del proceso y la duración esperada del tiempo involucrados en la determinación de la mejor medicación, dosis y frecuencia de administración, que incluyen la frecuencia de seguimiento, la información que será necesaria en las visitas de seguimiento o las llamadas telefónicas y el comportamiento que la familia debe monitorear y reportar.

La Asociación Americana de Psiquiatría y la Academia Americana de Psiquiatría Infantil y del Adolescente han desarrollado una guía de tratamiento para el TDAH para ayudar a educar a las familias sobre los medicamentos utilizados para tratar el TDAH⁵⁶.

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Una vez que tanto el médico como los familiares se han decidido iniciar tratamiento farmacológico en los pacientes con TDAH, las guías de tratamiento más usadas coinciden en que se debe iniciar con un agente estimulante como primera línea de tratamiento farmacológico. Los estimulantes son preferidos a otros medicamentos debido a que los estimulantes tienen un inicio rápido de acción y un largo historial de seguridad y eficacia^{5,13,31,32}. Dentro de los fármacos estimulantes con los que se cuenta para el tratamiento de TDAH se encuentran el metilfenidato y los derivados anfetamínicos, ambos parecen tener efectividad similar y un mismo perfil de seguridad⁵⁷⁻⁶². Incluso un meta-análisis encontró que las anfetaminas eran moderadamente más eficaces que el metilfenidato para el tratamiento del TDAH⁵⁷. En base y por la finalidad de éste estudio realizaremos una revisión de la Lisdexanfetamina.

LISDEXANFETAMINA

El dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) es un fármaco para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad que experimenta el mayor volumen de investigación en los últimos años⁶³, que ofrece una alternativa de tratamiento, con un potencial bajo de abuso y un perfil de tolerabilidad similar a otros fármacos estimulantes⁶⁴.

FARMACODINAMIA DE LISDEXANFETAMINA

La LDX es un profármaco de anfetamina, que comprende un aminoácido de lisina unido covalentemente a dextroanfetamina (d-anfetamina). La d-anfetamina es una amina simpaticomimética estimulante del sistema nervioso central; Sin embargo, se desconoce su mecanismo de acción preciso para mejorar los síntomas del TDAH. Como agonista indirecto de dopamina y norepinefrina, la d-anfetamina facilita la acción de estos neurotransmisores al inhibir su recaptación en la hendidura sináptica, facilitando su liberación e inhibiendo la actividad catabólica de la monoamina oxidasa⁶⁵.

FARMACOCINÉTICA DE LISDEXANFETAMINA

Absorción: después de la administración oral de LDX, la biotransformación de d-anfetamina se puede detectar rápidamente en la circulación portal, que indica un rápido metabolismo de LDX a d-anfetamina. La absorción de LDX a nivel intestinal no parece ser modificada con la administración en conjunto con alimentos, o bien con alteraciones en el pH gastro-intestinal.

Biotransformación: la biotransformación de la LDX ocurre sólo en los eritrocitos quienes tienen la capacidad hidrolítica para realizar esta reacción, incluso con hematocrito bajo, por lo tanto, la velocidad de liberación de d-anfetamina parece estar controlada por el proceso de biotransformación, y no por la disolución de LDX intacta. Con una concentración plasmática máxima media (C_{max}) de 90.1ng/ml y un tiempo medio de C_{max} de 3.7 horas. Además, a diferencia de otros fármacos, LDX no es metabolizado por enzimas del citocromo P-450, por lo que tiene un bajo potencial de interacción con otros fármacos⁶⁶.

Eliminación: la LDX es eliminada en un 96.4% por vía renal en un periodo de 120 horas, siendo el 2.2% solo de LDX que se elimina sin metabolismo, la eliminación por heces fecales es mínima. La vida media de eliminación es de 10.1 horas⁶³. La duración de la acción terapéutica de LDX es más larga que la informada para cualquier otra medicación estimulante de acción prolongada y se extiende por lo menos a 13 horas post-dosis en niños y 14 horas en adultos con TDAH⁶⁶.

Efectos adversos: en la mayoría de los estudios en donde se evaluaron efectos adversos con el uso de LDX, la pérdida de apetito es el más común, hasta en un 25% de los pacientes tratados, independientemente de su edad, la pérdida de peso se presenta en el 9% de los niños y adolescentes, la anorexia en el 10.8% de los pacientes, el insomnio es común en todos los grupos de edad ocurriendo hasta en el 11-19% de los pacientes. El dolor de cabeza se presenta en poco más del 10% de los pacientes que reciben LDX y la sequedad de boca se presenta en el 7% de los niños y adolescentes⁶³⁻⁶⁸. Otros efectos adversos menos frecuentes son estreñimiento, ansiedad, diarrea, hiperhidrosis, vómito, parestesias, prurito, dolor

abdominal, incremento de energía, infección del tracto urinario, pesadillas, inquietud y dolor orofaríngeo^{69,70}.

Dosis para el tratamiento de TDAH: La dosis inicial recomendada es de 30 mg una vez al día por la mañana en pacientes de 6 años o más. La dosis se puede ajustar en incrementos de 10 mg o 20 mg aproximadamente a intervalos semanales hasta la dosis máxima de 70 mg/día⁶⁹.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los productos de anfetamina o a cualquier amina simpaticomimética; uso simultáneo de un inhibidor de MAO(mono amino oxidasa), o dentro de 14 días de la última dosis de inhibidor de MAO. Hipertensión moderada a grave, tics motores o síndrome de Tourette, glaucoma, estado de agitación o ansiedad, historial de abuso de drogas⁷⁰.

Presentación comercial: En México la LDX se comercializa con el nombre de Vyvanse®, que fue autorizada por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) desde el 16 de mayo de 2014 para su uso en niños, adolescentes y adultos con TDAH y se inició su venta en mayo de 2016⁷¹. La formulación se vende en cápsulas de 30, 50 y 70mg⁶⁹.

ANTECEDENTES

El dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) es un fármaco para el TDAH que experimenta el mayor volumen de investigación en los últimos años, que ofrece una alternativa de tratamiento, con un perfil de seguridad y tolerabilidad similar a otros estimulantes. No obstante, sobre la base de datos disponibles, la LDX no tiene aún estudios que demuestren la experiencia en una población infantil y adolescente latinoamericana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como ya se comentó el TDAH es uno de los trastornos del neurodesarrollo más comunes, con una prevalencia global estimada de alrededor del 5% en edad escolar. Pero que varía en niños de 2 a 18% según los criterios diagnósticos y la población estudiada. En México no se cuenta con una cifra reciente sobre la prevalencia de TDAH en nuestra población, aun así es uno de los principales motivos de consulta neurológica, en la consulta externa de neurología pediátrica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se tiene asignado el día miércoles de cada semana para el seguimiento y tratamiento de los pacientes que cuentan con éste diagnóstico. En nuestro país tenemos varios medicamentos para el manejo de estos pacientes, donde el MTF en sus diferentes presentaciones así como la ATM son los más utilizados; sin embargo, a pesar de su gran eficacia existe un número de pacientes que no responden a ellos o que pueden no tolerarlos (que pueden llegar hasta un 30% de los pacientes dependiendo del primer tratamiento iniciado)^{72,73}, desde mayo de 2016 se cuenta con lisdexanfetamina en nuestro país, por lo que tener una nueva opción farmacológica amplía el arsenal terapéutico ayudando al médico a tener más opciones para el manejo de los pacientes con TDAH, favoreciendo tener un mejor control de los síntomas y el enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es la lisdexanfetamina eficaz y seguro para el tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad en pacientes escolares y adolescentes en la evidencia bibliográfica disponible?

JUSTIFICACIÓN

La LDX fue aprobada por la FDA en febrero 2007 para el tratamiento del TDAH en niños de 6 a 18 años⁶⁹. En México la LDX (Vyvanse®) fue autorizada por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) desde el 16 de mayo de 2014 para su uso en niños, adolescentes y adultos con TDAH y se inició su venta en mayo de 2016, por lo cual es un fármaco que puede ser recetado en pacientes que cumplan con los criterios diagnóstico de TDAH y esté indicado el tratamiento farmacológico⁷¹. Como ya se comentó desde los primeros estudios hasta las revisiones más recientes se ha visto que LDX es más eficaz que el placebo en la reducción de los síntomas principales del TDAH. No obstante, la LDX no tiene aún estudios que demuestren la experiencia en una población infantil y adolescente latinoamericana, por lo que ahora que se tiene la posibilidad de su uso en población mexicana desde mayo del 2016 se decidió la realización de esta revisión siendo la primera tras la llegada de esta nueva formulación al país con el fin de determinar su eficacia, así como tolerabilidad y efectos adversos en la población infantil y adolescente con TDAH. Por lo que en base a los ensayos clínicos más relevantes sobre la eficacia y seguridad de lisdexanfetamina para el TDAH pediátrico se intenta proporcionar evidencia para mejorar la práctica clínica y la planificación de la investigación posterior del tratamiento del TDAH en nuestro hospital.

OBJETIVOS

GENERAL

Revisar la evidencia sobre la efectividad, tolerabilidad y seguridad de lisdexanfetamina en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

ESPECÍFICOS

- Revisar la evidencia sobre la eficacia de lisdexanfetamina para el control de los síntomas principales en pacientes con trastorno de déficit de atención con hiperactividad.
- Identificar efectos adversos de la lisdexanfetamina en los pacientes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad en la evidencia disponible.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en PubMed y se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, o abiertos en los que se utilizó lisdexanfetamina a cualquier dosis para el tratamiento de niños y adolescentes (entre 6 y 17 años) con diagnóstico de trastorno de déficit de atención con hiperactividad de acuerdo a los criterios del DSM-IV, DSM-V o equivalente. Se incluyeron estudios que involucraron pacientes sin comorbilidades (trastorno generalizado de ansiedad, trastorno oposicionista desafiante, depresión, trastorno de la conducta, discapacidad intelectual), con otros diagnósticos psiquiátricos (autismo, esquizofrenia, trastorno bipolar) o bien enfermedades sistémicas (cardiovasculares). Se excluyeron todos los estudios en donde se utilizó otra anfetamina diferente a la lisdexanfetamina, estudios en los cuales se compara con un control activo (metilfenidato, atomoxetina, etc.) que no fuera placebo, estudios en pacientes mayores de 17 años o adultos o que no cumpliera con los criterios de inclusión mencionadas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio no tiene implicaciones éticas y se llevó a cabo de acuerdo al Título quinto, capítulo único de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

RESULTADOS

Se revisaron 4 estudios, 2 ensayos a corto plazo (<6 meses) aleatorizados, y controlados con placebo y 2 ensayos a largo plazo, abiertos y multicéntricos.

En estos estudios la eficacia al tratamiento fue evaluada por cambios en los síntomas principales del TDAH (inatención, hiperactividad, impulsividad), según una escala validada calificada por los niños, los padres, los profesores, los médicos o los evaluadores, como la escala revisada Conners para padres (Conners 1998), la escala revisada de Conners para maestros (Conners 1998a), o la escala de clasificación del TDAH (ADHD-RS), así como por medio de la escala de Impresión Clínica Global (CGI-I) de la gravedad de los síntomas y el deterioro funcional. Los efectos adversos se evaluaron como cualquier evento clínico referido por los padres y con un impacto sobre los pacientes, independientemente si se puede asociar o no con la medicación.

Ensayos a Corto Plazo

Biederman y colaboradores realizaron un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos en niños de 6 a 12 años de edad (N = 290) que cumplieron con los criterios del DSM-IV para el TDAH (sin importar el predominio de presentación). Los pacientes fueron asignados al azar (201 niños, 89 niñas, edad media de 9 años) para recibir dosis finales de 30 mg, 50 mg o 70 mg de lisdexanfetamina o placebo una vez al día por la mañana durante un total de cuatro semanas de tratamiento. Todos los pacientes que recibieron lisdexanfetamina se iniciaron con 30 mg durante la primera semana de tratamiento. Los pacientes asignados a los grupos de dosis de 50 mg y 70 mg se titularon 20 mg por semana hasta que alcanzaron la dosis asignada. De los 290 pacientes asignados al azar, 230 completaron el ensayo (LDX 30 mg, n = 56, LDX 50 mg, n = 60, LDX 70 mg, n = 60 y placebo n = 54). Las razones más comunes para la interrupción del estudio (n = 60) fueron la falta de eficacia (LDX 30mg, 1%; LDX 50mg, 0%; LDX 70mg, 1%; y placebo, 17%) y eventos adversos (LDX 30 mg, 9%, LDX 50 mg, 5%, LDX 70mg, 14%, y placebo, 1%). Se observaron mejoras significativas en las puntuaciones de ADHD-RS con todas las dosis de LDX

comparadas con placebo (todas $P < 0,001$) y en las puntuaciones los efectos se mantuvieron a lo largo del día basándose en las calificaciones de los padres y medida con la escala de calificación para padres de Conners con todas las dosis de LDX versus placebo ($P < 0,001$ para todas las comparaciones). La eficacia se observó en la primera semana de tratamiento, y se observaron mejoras a lo largo del día hasta las 6 pm. Todos los grupos de dosis de lisdexanfetamina fueron superiores al placebo en el resultado de eficacia primario. Los efectos medios en todas las dosis fueron similares; sin embargo, la dosis más alta (70 mg/día) fue numéricamente superior a ambas dosis más bajas. Las reacciones adversas más frecuentes entre los pacientes tratados con LDX fueron típicas de los productos anfetamínicos: disminución del apetito (39% con LDX vs 4% con placebo), insomnio (19% vs 3%), dolor abdominal (12% vs 6%), cefalea (12% vs 10%), irritabilidad (10% vs 0%), vómitos (9% vs 4%), disminución de peso (9% vs 1%) y náuseas (6% vs 3%); La mayoría fueron leves a moderados y ocurrieron en la primera semana. Se concluyó que en esta población de niños con TDAH, el tratamiento una vez al día con el profármaco LDX a dosis de 30 a 70 mg parecía ser eficaz y tenía un perfil de tolerabilidad similar al de los estimulantes de liberación prolongada comercializados⁶¹.

Findling y colaboradores realizaron un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos en adolescentes de 13 a 17 años ($N = 314$) que cumplieron con los criterios del DSM-IV para el TDAH y que fuera de intensidad moderada ($ADHD-RS \geq 28$). En este estudio, los pacientes fueron asignados al azar en una proporción 1:1:1:1 a una dosis diaria de lisdexanfetamina (30 mg/día, 50 mg/día o 70 mg/día) o un placebo durante un total de cuatro semanas de tratamiento. Todos los pacientes que recibieron lisdexanfetamina se iniciaron con 30 mg durante la primera semana de tratamiento. Los pacientes asignados a los grupos de dosis de 50 mg y 70 mg se titularon 20 mg por semana hasta que alcanzaron la dosis asignada. El resultado de eficacia primario fue el cambio en la puntuación total desde la línea de base hasta el punto final en las calificaciones de los investigadores en la escala de clasificación del TDAH ($ADHD-RS$) y la escala de Impresión Clínica Global ($CGI-I$) de la gravedad de los síntomas

y el deterioro funcional. El punto final se definió como la última semana de tratamiento después de la aleatorización (es decir, las semanas 1 a 4) para las que se obtuvo una puntuación válida. En total, 314 participantes fueron asignados al azar; 309 estaban en análisis de eficacia y 49 se retiraron (11 debido a efectos adversos y el resto por falta de eficacia al tratamiento). El cambio medio y la desviación estandar desde la línea de base en el puntaje final total de ADHD-RS fue de -18.3 (1.25), -21.1 (1.28), -20.7 (1.25) para LDX de 30, 50 y 70 mg respectivamente; y -12.8 (1.25) para el placebo ($p \leq 0.0056$ versus placebo para cada uno). Las diferencias en las puntuaciones totales de ADHD-RS favorecían todas las dosis de LDX versus placebo en todas las semanas ($p \leq 0,0076$). En la CGI-I, el 69,1% de los participantes recibieron una valoración “mucho mejor” en el punto final con LDX todas las dosis versus placebo (39,5%) ($p < .0001$). El número de participantes que reportaron efectos adversos con LDX (todas las dosis) fue de 160 (68,7%) en comparación con 45 (58,4%) con placebo. Los efectos adversos más comunes ($\geq 5\%$) con LDX fueron disminución del apetito (33.9%), cefalea (14.6%), insomnio (11.2%), disminución de peso (9.4%) e irritabilidad (6.9%). Los reportados con placebo fueron cefalea (13%), infección del tracto respiratorio superior (7.8%) y vómitos (5.2%). Pequeños aumentos medios en el pulso y la presión arterial así como cambios en el electrocardiograma se observaron con LDX pero no fueron clínicamente significativas. El porcentaje de participantes que interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos fue ligeramente mayor con LDX en todas las dosis (4,3%) versus placebo (1,3%). Por el contrario, los pacientes que interrumpieron el tratamiento por falta de eficacia fue con placebo (5,1%) frente a LDX todas las dosis (2,6%). Debido a que todos los grupos de dosis de lisdexanfetamina fueron superiores al placebo en el resultado de eficacia primaria, se concluyó que la LDX es eficaz y seguro en adolescentes con TDAH⁶⁸.

Ensayos a Largo Plazo

Findling y colaboradores realizaron un estudio abierto, multicéntrico, de un solo brazo que incluyó a niños de 6 a 12 años que cumplieron con los criterios del DSM-IV para el TDAH. Después de 1 semana de cribado, los sujetos fueron tratados con LDX 30, 50 ó 70 mg/día durante 4 semanas en forma ascendente y

se dejaron en tratamiento de mantenimiento durante 11 meses. La mejoría se evaluó por medio de la escala de evaluación del TDAH (ADHD RS) y la escala de Impresión Clínica Global (CGI-I) de la gravedad de los síntomas y el deterioro funcional. De los 274 participantes inscritos, 272 recibieron tratamiento con LDX. De los 272 sujetos que recibieron LDX, 147 (54%) completaron el estudio y 125 (46%) interrumpieron antes de completar el estudio; Las razones principales de la interrupción incluyeron el retiro del consentimiento (15,1%), la pérdida de seguimiento (13,6%), efectos adversos(9,2%), la falta de eficacia (4,0%), la decisión del médico (1,8%), violación al protocolo (1,1%), decisión del patrocinador (0,4%), y otros (0,8%). La dosis de LDX más frecuentemente prescrita fue de 50 mg/día (225 sujetos), con una media de 122,4 días. Además, 133 sujetos recibieron LDX 70 mg/día durante una media de 175,7 días, y 272 sujetos recibieron LDX 30 mg/día para una media de 71,8 días. En total, los 272 sujetos recibieron LDX durante una media de 259 días. En cuando a los resultados en la eficacia; comparando con la línea de base, hubo una mejora significativa en la puntuación total ADHD-RS al final de estudio. En el punto final, el promedio de la puntuación total ADHD-RS fue de $-27,2 \pm 13,0$ puntos en la población de intento de tratamiento, con $> 60\%$ de cambio de acuerdo a línea de base ($P < .0001$). En cuanto a la escala CGI-I, el 81,1% del total de los participantes se calificaron como mejorados al final del estudio. El porcentaje de sujetos que mejoraron aumentó semanalmente durante el período de titulación de la dosis de 4 semanas (51,5% en la semana 1, 75,7% en la semana 2, 84,6% en la semana 3) hasta el 90,0% en el momento de la estabilización de la dosis en la semana 4. Después, El porcentaje de sujetos que mejoraron se mantuvo en $\sim 90\%$ para cada evaluación mensual y fue de 95.9% para los sujetos que completaron 12 meses de tratamiento. El 78% de los pacientes presentó cualquier efecto adversos, siendo los más frecuentes en general e independientemente de la dosis, disminución del apetito (33%), cefalea (18%), pérdida de peso (18%), insomnio (17%), dolor abdominal (11%), infección del tracto respiratorio superior (11%), e irritabilidad (10%), nasofaringitis (10%), vómito (9%), tos (7%), influenza (6%). La mayoría de los eventos adversos fueron leves a moderados y ocurrieron durante las primeras

4 semanas. Por lo que se concluyó que a LDX a largo plazo de 30, 50 y 70 mg/día fueron generalmente bien toleradas y eficaces en niños con TDAH⁷⁹.

Un segundo estudio realizado por Findling y colaboradores pero que solo incluyeron a pacientes adolescentes, fue un estudio multicéntrico abierto que incluyó a participantes elegibles después de su participación en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 4 semanas en adolescentes con TDAH⁶⁸. Después de una fase de optimización de dosis de 4 semanas, los participantes se mantuvieron en tratamiento hasta ~ 48 semanas con la dosis óptima previamente titulada. Las evaluaciones de seguridad incluyeron eventos adversos emergentes del tratamiento, signos vitales, hallazgos de laboratorio y electrocardiogramas. Las medidas de efectividad incluyeron la escala de valoración del TDAH IV (ADHD-RS) y la escala de Impresión Clínica Global (CGI-I). Hubo 269 participantes del estudio antecedente⁶⁸ que se inscribieron en el presente estudio, de los cuales 265 (98,5%) fueron incluidos por encontrarse en la población de seguridad y efectividad. 198 (73.6%) había recibido LDX en el estudio previo y 71 (26.4) había recibido placebo. 113 (42%) pacientes descontinuaron el estudio, 18 (7%) por efectos adversos, 16 (6%) por violación al protocolo, 31(11%) se rehusaron a seguir, 25 (9%) perdieron seguimiento, 5 (1%) por falta de eficacia, y 18 (7%) por otros motivos. Por lo que 156 (58%) de los participantes concluyó el estudio. En el punto final con tratamiento con LDX, el cambio en la puntuación total de la ADHD-RS desde la línea de base del estudio previo fue de -26,2 ($p < 0,001$); Mejoró el 87,2% de los participantes de acuerdo a la escala CGI. Al final del estudio los efectos adversos comunes ($\geq 5\%$) con LDX incluyeron infección del tracto respiratorio superior (21,9%), disminución del apetito (21,1%), cefalea (20,8%), disminución del peso (16,2%), irritabilidad (12,5%), insomnio (12,1%), nasofaringitis (7,2%), gripe (6,8%), mareos (5,3%) y sequedad de boca (5,3%). En el punto final, para todas las dosis de LDX en la población general de seguridad, el aumento medio de la presión arterial sistólica fue de 2,3 mm/Hg, la presión arterial diastólica fue 2,5 mm/Hg y la frecuencia del pulso fue de 6,3 LPM. No se observaron electrocardiogramas clínicamente significativos ni cambios en los signos vitales. Como conclusión LDX demostró un

perfil de seguridad a largo plazo similar al de otros psicoestimulantes de acción prolongada y fue eficaz, como lo indican las mejoras en los síntomas de adolescentes con TDAH.⁸⁰

DISCUSIÓN

El TDAH es el padecimiento neuropsiquiátrico más frecuente que se observa en niños y adolescentes y una causa común de consulta⁷⁴. Esto genera repercusiones en todos los ámbitos de la vida de los pacientes que la padecen y se requiere de un tratamiento multimodal donde la piedra angular es el tratamiento farmacológico. En nuestro país tenemos varios medicamentos para el manejo de estos pacientes, donde el MTF en sus diferentes presentaciones así como la ATM son los más utilizados; sin embargo, a pesar de su gran eficacia existe un número de pacientes que no responden a ellos o que pueden no tolerarlos (que pueden llegar hasta un 30% de los pacientes dependiendo del primer tratamiento iniciado), por lo que tener una nueva opción farmacológica amplía el arsenal terapéutico ayudando al médico a tener más opciones para el manejo de los pacientes con TDAH, favoreciendo tener un mejor control de los síntomas^{72,73}.

Desde 2009 en el algoritmo de tratamiento multimodal para Escolares Latinoamericanos recomendó, posterior a la primera maniobra de tratamiento que es la psicoeducación básica; el inicio de un manejo farmacológico, en la etapa 1, y dentro de los fármacos recomendados el uso de estimulantes ya sea MTF o anfetamina quedó establecida como la primera línea de tratamiento³¹. La LDX es un medicamento que actualmente se considera según las diferentes guías como un manejo de primera línea para escolares y adolescentes con TDAH junto con otros estimulantes^{5,13,31,32}. Este medicamento llegó a nuestro país desde mayo del 2016, el cual ha demostrado tener un perfil de eficacia y seguridad similar y en algunas publicaciones superior al MTF⁵⁷⁻⁶². Sin embargo; es muy importante poder evaluar la respuesta por idiosincrasia de nuestros pacientes mexicanos, ya que sabemos que cada grupo o región puede tener una respuesta diferente, sobre todo porque la LDX no tiene una ponderación por mg/kg/día sino sólo por mg/día, a diferencia del resto de los fármacos que se utilizan para TDAH. Las dosis de

LDX recomendadas de inicio a nivel internacional son de 30 mg/día tratando de alcanzar dosis promedio entre 30 y 50 mg/día⁷⁵.

De esta manera, generamos esta revisión sobre la eficacia y seguridad de Lisdexanfetamina en la población de niños y adolescentes con TDAH en la evidencia bibliográfica disponible y de calidad, por lo que solo se incluyeron los estudios en donde se valora LDX en estudio aleatorizado, doble ciego, en comparación con un placebo o bien en estudios abiertos a largo plazo en donde se evaluó la eficacia de LDX con herramientas convencionales para TDAH. Cabe destacar que las especificaciones de estos tipos de estudios son escasos, ya que la mayoría compara LDX con otros estimulantes u otros no estimulantes para el tratamiento del TDAH, o bien LDX con otro tipo de anfetaminas para el TDAH con las cuales no se cuenta en nuestro país, motivo por el cual se descartaron estos estudios.

La eficacia fue demostrada en todos los estudios revisados en donde se utilizaron herramientas convencionales para catalogar la gravedad y medir posteriormente la respuesta a un tratamiento establecido como lo son la escala revisada Conners para padres y maestros, o la escala de clasificación del TDAH (ADHD-RS), así como por medio de la escala de Impresión Clínica Global (CGI-I) de la gravedad de los síntomas y el deterioro funcional. Por otro lado, se observa que los efectos secundarios son muy parecidos a los de otros estimulantes⁶², siendo el insomnio, la pérdida de apetito y la cefalea de los más frecuentes. Tabla 2 y 3

Es importante poder advertir que dentro de los pacientes que suspendieron el tratamiento, en todos los estudios están dentro de la frecuencia para cualquier otro grupo de tratamientos, lo que sugiere que no existe un incremento de suspensiones con LDX por algún efecto específico del medicamento^{76,77}.

CONCLUSION

Los resultados obtenidos en este estudio indican que el tratamiento con LDX es una excelente opción farmacológica con un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable no menor a lo esperado que con otros psicoestimulantes.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En base a los estudios revisados, la interpretación de los datos de seguridad y tolerabilidad de los ensayos clínicos de LDX requiere que se consideren varias limitaciones. Como el número relativamente pequeño de pacientes inscritos en ensayos clínicos de duración relativamente corta significa que es poco probable que se detecten efectos adversos graves. Además, es importante señalar que los individuos con trastornos psiquiátricos comórbidos, u otras condiciones neurológicas y cardiovasculares fueron excluidos de los ensayos clínicos, y todos los pacientes estaban en general buena salud. Pero aun así se evidencia que a pesar de un tratamiento continuo de por lo menos 1 año en los estudios a largo plazo, la frecuencia y el tipo de efectos adversos no cambia de forma significativa

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD/MES	04/16	05/16	06/16	07/16	08/16	09/16	10/16	11/16	12/16	01/17	02/17	03/17	04/17	05/17	06/17
Diseño del protocolo															
Revisión bibliográfica															
Análisis de estudios															
Presentación de resultados															
Presentación de Tesis															

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- American Psychiatric Association. Attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013. p.59.
- 2.- Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry*. 2007;190:402.
- 3.- Polanczyk G, Silva de Lima M, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. Worldwide prevalence of ADHD. *Am J Psychiatry*. 2007;164:942–948.
- 4.- Polanczyk G, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol*. 2014; 43:434-42.
- 5.- American Academy of Pediatrics. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007-22.
- 6.- Froehlich TE, Lanphear BP, Epstein JN, Barbaresi WJ, Katusic SK, Kahn RS. Prevalence, Recognition, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in a National Sample of US Children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(9):857-864.
- 7.- Agency for Healthcare Research and Quality. Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical Focus. Rockville, MD, October 1999. www.ahrq.gov/clinic/tp/adhddtp.htm
- 8.- Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, et al. Trends in the Parent-report of Health Care Provider Diagnosed and Medicated ADHD: United States, 2003-2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Jan; 53(1): 34–46.e2.

- 9.- Visser SN, Zablotsky B, Holbrook JR, et al. Diagnostic experiences of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. National health statistics reports; no 81. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2015.
- 10.- Tandon M, Pergjika A. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Preschool-Age Children. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2017 Jul;26(3):523-538. doi: 10.1016/j.chc.2017.02.007.
- 11.- Cortese S. The neurobiology and genetics of attention-deficit/ hyperactivity disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16:422-433.
- 12.- Goodman R, Stevenson J. A Twin Study of Hyperactivity—II. The Aetiological Role of Genes, Family Relationships and Perinatal Adversity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 1989; 30: 691–709.
- 13.- National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. National Clinical Practice Guideline number 72 (Internet). London, UK. 2008. (update 2016 Feb) Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg72/resources/attention-deficit-hyperactivity-disorder-diagnosis-and-management-975625063621>.
- 14.- Hechtman L. Families of children with attention deficit hyperactivity disorder: a review. *Can J Psychiatry*. 1996;41(6):350.
- 15.- Sharma A, Couture J. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Ann Pharmacother*. 2014 Feb;48(2):209-25.
- 16.- Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2010;33:159-80.

17.- Cherkasova MV, Hechtman L. Neuroimaging in attention- deficit hyperactivity disorder: beyond the frontostriatal circuitry. *Can J Psychiatry* 2009;54:651-64.

18.- Giedd JN, Rapoport JL. Structural MRI of pediatric brain development: what have we learned and where are we going? *Neuron* 2010;67:728-34.

19.- Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61:1361-9.

20.- Durston S, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Buitelaar JK, Steenhuis MP, Minderaa RB, et al. Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:332-40.

21.- Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, et al. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:540-9.

22.- Shaw P, Gilliam M, Liverpool M, Weddle C, Malek M, Sharp W, et al. Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2011;168:143-51.

23.- Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008;121(2):e358.

24.- Barrett JR. Diet&nutrition: hyperactive ingredients?. *Environ Health Perspect*. 2007;115(12):A578.

25.- Rojas NL, Chan E. Old and new controversies in the alternative treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2005;11(2):116.

- 26.- Ma CL, Arnsten AF, Li BM. Locomotor hyperactivity induced by blockade of prefrontal cortical alpha2-adrenoceptors in monkeys. *Biol Psychiatry* 2005;57:192-5.
- 27.- van der Kooij MA, Glennon JC. Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:597-618.
- 28.- Prince J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/ hyperactivity disorder: an update. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:S39-45.
- 29.- Del CN, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2011;69:e145-57.
- 30.- Carlson CL, Mann M. Sluggish cognitive tempo predicts a different pattern of impairment in the attention deficit hyperactivity disorder, predominantly inattentive type. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2002;31(1):123.
- 31.- De la Peña F, Barragán E, Rohde LA, Patiños LR, Zavaleta P, Ulloa RE, et al. Algoritmo de tratamiento multimodal para escolares latinoamericanos con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). *Salud Mental.* 2009; 32:S17-S19.
- 32.- Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA): Canadian ADHD Practice Guidelines, Third Edition, Toronto ON; CADDRA, 2011. Disponible en: <https://caddra.ca/pdfs/caddraGuidelines2011.pdf>
- 33.- Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet.* 2016;387(10024):1240.
- 34.- Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Clinical features and diagnosis. UpToDate

- 35.- Collett BR, Ohan JL, Myers KM. Ten-year review of rating scales: V. Scales assessing attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42:1015-1037.
- 36.- Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol* 2006;23:440-55.
- 37.- Monastra VJ. Quantitative electroencephalography and attention-deficit / hyperactivity disorder: implications for clinical practice. *Curr Psychiatry Rep* 2008;10:432-8.
- 38.- Lahey BB, Pelham WE, Loney J, Lee SS, Willcutt E. Instability of the DSM-IV Subtypes of ADHD from preschool through elementary school. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(8):896.
- 39.- Larsson H, Dilshad R, Lichtenstein P, Barker ED. Developmental trajectories of DSM-IV symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder: genetic effects, family risk and associated psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Sep;52(9):954-63.
- 40.- International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10), 10th edition, American Psychiatric Association, 1992.
- 41.- Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics*. 2011;127(3):462.
- 42.- Koolwijk I, Stein DS, Chan E, Powell C, Driscoll K, Barbaresi WJ. "Complex" attention-deficit hyperactivity disorder, more norm than exception? Diagnoses and comorbidities in a developmental clinic. *J Dev Behav Pediatr*. 2014 Nov;35(9):591-7.
- 43.- Jensen CM, Steinhausen HC. Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *Atten Defic Hyperact Disord* 2015; 7: 27–38.

44.- Kraut AA, Langner I, Lindemann C, Banaschewski T, Petermann U, Petermann F et al. Comorbidities in ADHD children treated with methylphenidate: a database study. *BMC Psychiatry*. 2013;13:11.

45.- Reale, L., Bartoli, B., Cartabia, M. et al. Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2017). doi:10.1007/s00787-017-1005-z.

46.- subcommittee on attention-deficit/hyperactivity disorder, steering committee on quality improvement and management ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007-1022. doi:10.1542/peds.2011-2654.

47.- American Academy of Pediatrics, National Initiative for Children's Healthcare Quality. How to establish a school-home daily report card. Disponible en: http://www.nichq.org/toolkits_publications/complete_adhd/12HowToEstabSchlHomeDailyRepCa.pdf

48.- Kaplan A, Adesman A. Clinical diagnosis and management of attention deficit hyperactivity disorder in preschool children. *Curr Opin Pediatr*. 2011 Dec;23(6):684-92.

49.- Law EC, Sideridis GD, Prock LA, Sheridan MA. Attention-deficit/hyperactivity disorder in young children: predictors of diagnostic stability. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):659-67.

50.- Raz R, Gabis L. Essential fatty acids and attention-deficit-hyperactivity disorder: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(8):580-592.

51.- Gillies D, Sinn JK, Lad SS, Leach MJ, Ross MJ. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012.

52.- Barragán E, Breuer D, Döpfner M. Efficacy and Safety of Omega-3/6 Fatty Acids, Methylphenidate, and a Combined Treatment in Children With ADHD. *J Atten Disord*. 2014;21(5):433-441.

53.- Skokauskas N, McNicholas F, Masaud T, Frodl T. Complementary medicine for children and young people who have attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2011 Jul;24(4):291-300.

54.- Hill T, Taylor E. An auditable protocol for treating attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Dis Child* 2001; 84:404.

55.- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter on the use of psychotropic medication in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Sep;48(9):961-73.

56.- The American Psychiatric Association and the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Medication guide for ADHD. 2013. Disponible en: <http://www.parentsmedguide.org>

57.- Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 19:353-64.

58.- Stuhec M, Munda B, Svab V, Locatelli I. Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis with focus on bupropion. *J Affect Disord*. 2015; 178:149-59.

59.- Punja S, Shamseer L, Hartling L, Urichuk L, Vandermeer B, Nikles J, et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2:CD009996.

60.- Punja S, Xu D, Schmid CH, Hartling L, Urichuk L, Nikles CJ, Vohra S (2016b) Amphetamines and methylphenidate for pediatric ADHD: a systematic review and meta-analysis of n-of-1 evidence. *J Clin Epidemiol*, in press. doi:

10.1016/j.jclinepi.2016.03.026.

61.- Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, McGough J, Findling R. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clin Ther.* 2007; 29(3):450-63.

62.- Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(10):1208-1218.

63.- Diaz OU, Fernandez MA, Morillo MD, Climent G. Efficacy of lisdexamphetamine to improve the behavioural and cognitive symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: treatment monitored by means of the AULA Nesplora virtual reality test. *Rev Neurol.* 2016 Jul 1;63(1):19-27.

64.- Steer C, Froelich J, Soutullo CA, Johnson M, Shaw M. Lisdexamfetamine dimesylate a new therapeutic option for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs.* 2012; 26 (8): 691-705.

65.- Blick SK, Keating GM. Lisdexamfetamine. *Paediatr Drugs.* 2007;9(2):129-135.

66.- Ermer JC, Pennick M, Frick G. Lisdexamfetamine dimesylate: prodrug delivery, amphetamine exposure and duration of efficacy. *Clin Drug Investig.* 2016;36:341–356.

67.- Coghill DR, Caballero D, Sorooshian S, Civil R. A Systematic Review of the Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate. *CNS Drugs.* 2014: 28:497–511.

68.- Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50(4):395–405.

69.- Shire US Inc. Vyvanse® (lisdexamfetamine dimesylate) capsules, for oral use (Internet). US prescribing information. 2015. Disponible en: <http://pi.shirecontent.com>

70.- Kaplan G, Newcorn JH. Pharmacotherapy for child and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(1):99-120.

71.- Secretaria de Salud. Cofepris. Comunicado de prensa 07/15 (Internet). México. 2015. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/Documents/NotasPrincipales/25012015.pdf>

72.- Banaschewski, T., Buitelaar, J., Coghill, D.R., Sergeant, J.A., Sonuga-Barke, E., Zuddas, A., Taylor, E. y ADHD European Guidelines Group. (2009). The MTA at 8. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(11), 1120-1124.

73.- Shin, D.W., Yoo, H.J. y Cheon, K.A. (2012). Titrating Optimal Dose of Osmotic-Controlled Release Oral Delivery (OROS)-Methylphenidate and Its Efficacy and Safety in Korean Children with ADHD: A Multisite Open Labeled Study. *Psychiatry Investigation*, 9, 257-262.

74.- Barragán E, Reyna M. Las enfermedades neuropsiquiátricas y sus retos. *Rev Med Hondur.* 2010;78(4):173.

75.- Boellner SW, Stark JG, Krishnan, Zhang Y. Pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate and its active metabolite, d-amphetamine, with increasing oral doses of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a single-dose, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther.* 2010; 32(2):252-264.

76.- Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: Is it an american condition. *World Psychiatry.* 2003 Jun;2(2):104-13.

77.- Castells X, Blanco L, Cunill R, Capellà D, Riera M. Efficacy, safety and treatment discontinuation of pharmacological interventions for children and adolescents with ADHD: a meta-analysis and metaregression study. PROSPERO 2015:CRD42015019045. Disponible en: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015019045

78.- Wang LJ, Yang KC, Lee SY, et al. Initiation and Persistence of Pharmacotherapy for Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Taiwan. Christiansen H, ed. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0161061. doi:10.1371/journal.pone.0161061.

79.- Findling RL, Childress AC, Krishnan S, McGough JJ. Long-term effectiveness and safety of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr*. 2008;13(7):614–620.

80.- Findling RL, Cutler AJ, Saylor K, et al. A long-term open-label safety and effectiveness trial of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(1):11–21.

ANEXO

TABLA 1 ³⁴ . DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL TDAH	
Diagnóstico diferencial del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños y adolescentes	
Métodos para distinguir de TDAH	
VARIACIONES DEL DESARROLLO	
Discapacidad intelectual	Examen psicométrico
Superdotado	Examen psicométrico
Variación normal	Historia clínica
TRASTORNO NEUROLÓGICOS O DEL DESARROLLO	
Trastorno del aprendizaje	Examen psicométrico
Trastorno del lenguaje o la comunicación	Examen psicométrico
Trastorno del espectro autista	Historia clínica, observación estructurada
Síndromes de desarrollo neurológico (por ejemplo, síndrome alcohólico fetal, síndrome de X frágil)	Historia clínica, exploración física, pruebas genéticas
Epilepsia	Historia clínica, electroencefalograma si clínicamente está indicado
Secuelas de infección en Sistema nervioso central o traumatismo craneoencefálico	Historia clínica
Trastorno de la coordinación motora	Historia clínica, exploración física, evaluación de terapia ocupacional
TRASTORNOS EMOCIONALES O DEL COMPORTAMIENTO	
Depresión o trastorno del estado de ánimo	Escala del comportamiento, evaluación de salud mental
Trastorno de ansiedad	Escala del comportamiento, evaluación de salud mental
Trastorno oposicionista desafiante	Escala del comportamiento, evaluación de salud mental
Trastorno conductual	Escala del comportamiento, evaluación de salud mental
Trastorno obsesivo compulsivo	Escala del comportamiento, evaluación de salud mental
Trastorno de estrés postraumático	Escala del comportamiento, evaluación de salud mental
Trastorno de adaptación	Escala del comportamiento, evaluación de salud mental
PROBLEMAS PSICOSOCIALES O AMBIENTALES	
Abuso o negligencia infantil	Historia clínica, historia psicosocial, exploración física
Entorno familiar estresante	Historia psicosocial
Paternidad inadecuada o punitiva	Historia psicosocial
Psicopatología de los padres y abuso de sustancias	Historia psicosocial
Ambiente educativo inapropiado	Los síntomas ocurren en la escuela pero no en casa
Ausentismo escolar	Historia clínica
CONDICIONES MÉDICAS ESPECIALES	
Deterioro auditivo o visual	Pruebas visuales y auditivas
Trastorno del sueño	Historia clínica, estudio del sueño según lo indicado por los hallazgos clínicos
Anemia por deficiencia de hierro	Hemograma completo y otros estudios hematológicos
Intoxicación por plomo	Medición del nivel de plomo en la sangre
Trastorno endócrinos (por ejemplo, enfermedad tiroidea, diabetes mellitus)	Estudios de laboratorio indicados por los hallazgos clínicos
Trastornos cardiacos (por ejemplo, falla cardíaca)	Historia clínica; Ecocardiografía / consulta cardiológica pediátrica
Abuso de sustancias	Historia clínica, perfil toxicológico
Alergia alimentaria	Historia clínica, pruebas alérgicas
Desnutrición	Evaluación de los parámetros de crecimiento
Efectos adversos a medicamentos	Historia clínica

FIGURA 1.- RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE NIÑOS EN SOSPECHA DE TDAH³⁴.

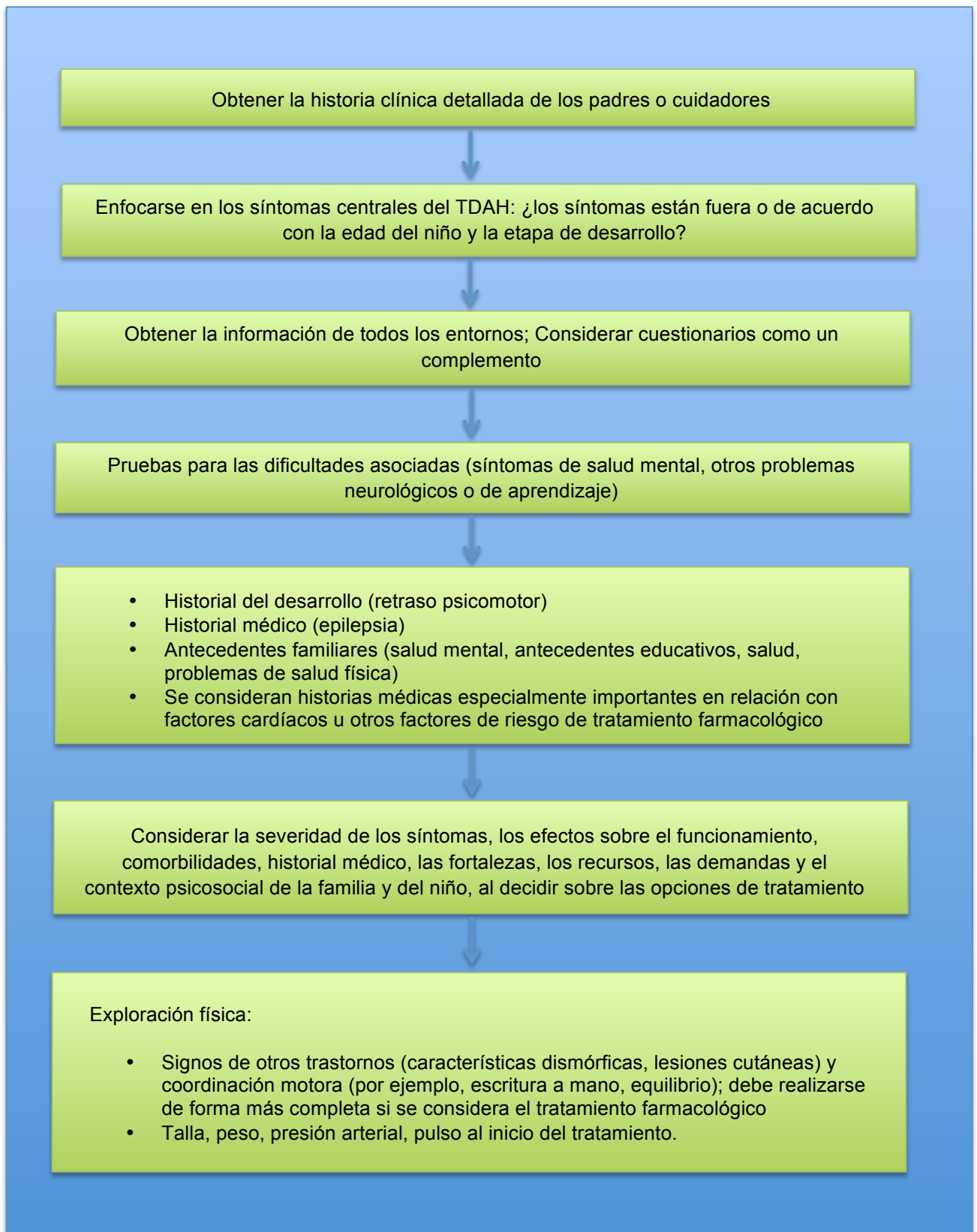


TABLA 2

Efectos adversos en los estudios a corto plazo, aleatorizados, doble ciego LDX vs Placebo				
ESTUDIO	Biederman ⁶¹		Findling ⁶⁸	
	Niños de 6-12 años		Adolescentes de 13-17 años	
TRATAMIENTO	LDX	Placebo	LDX	Placebo
N (Población segura)	218	72	233	77
Cualquier efecto adverso(%)	74.3	47.2	68.7	58.4
Boca seca	4.6	0	4.3	1.3
Cefalea	11.9	9.7	14.6	13
Congestión nasal	1.4	5.6	2.6	1.3
Disminución del apetito	9.2	1.4	9.4	0
Dolor abdominal	11.9	5.6	0	0
Fatiga	0	0	4.3	2.6
Infección del tracto respiratorio superior	0	0	4.3	7.8
Insomnio	18.8	2.8	11.2	3.9
Irritabilidad	9.6	0	6.9	3.9
Nasofaringitis	5.0	5.6	3.0	1.3
Nauseas	6.0	2.8	3.9	2.6
Pérdida de peso	9.2	1.4	9.4	0
Vómito	8.7	4.2	1.3	5.2

TABLA 3

Efectos adversos reportados en los estudios abiertos a largo plazo (>6 meses), con Lisdexanfetamina		
ESTUDIO	Findling ⁷⁹ Niños de 6-12 años	Findling ⁸⁰ Adolescentes de 13-17 años
Periodo de tratamiento	52 semanas	52 semanas
N (Población segura)	272	265
Cualquier efecto adverso(%)	78	87
Boca seca	0	5
Cefalea	18	21
Disminución del apetito	33	21
Dolor abdominal	11	0
Infección del tracto respiratorio superior	11	22
Influenza	6	7
Insomnio	17	12
Irritabilidad	10	13
Mareo	0	5
Nasofaringitis	10	7
Pérdida de peso	18	16
Vómito	9	0