

ARTÍCULO ORIGINAL

Eficacia y seguridad del clorhidrato de atomoxetina en el tratamiento de pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Dr. Eduardo Barragán-Pérez, Dra. Erika Borboa-Arce, Dr. Saúl Garza-Morales,
Dr. Juan Hernández-Aguilar

Departamento de Neurología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., México.

Resumen

Introducción. El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es la psicopatología diagnosticada con mayor frecuencia en la edad pediátrica, la cual consiste en la presencia de grados variables de inatención, hiperactividad e impulsividad. El clorhidrato de atomoxetina es una molécula estable que ofrece una eficacia similar a los estimulantes pero con un patrón de seguridad más amplio para su uso pediátrico. Objetivo: establecer la eficacia y seguridad del clorhidrato de atomoxetina en el tratamiento del TDAH en un grupo de pacientes pediátricos.

Material y métodos. Se seleccionaron pacientes pediátricos de ambos sexos, con TDAH, captados en la consulta externa de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, a los cuales se les inició un tratamiento con clorhidrato de atomoxetina, empezando con una dosis inicial de 0.5 mg/kg/día y realizando ajustes según su evolución.

Resultados. Se evaluaron 67 pacientes (femeninos 21 y masculinos 46). La edad promedio fue de 8 años. El subtipo más frecuente de TDAH fue el combinado, en 54% de la muestra. Un 23% de los pacientes habían utilizado medicamentos previos al inicio del estudio; 78% presentó comorbilidad, la más frecuente el trastorno negativista-desafiante. Con una dosis promedio de atomoxetina a 1.2 mg/kg/día, se observó una eficacia promedio en 78% de los pacientes. Los principales efectos secundarios observados fueron cefalea, náusea y disminución del apetito, los cuales descendieron durante las primeras 4 semanas de tratamiento.

Conclusión. La utilización de clorhidrato de atomoxetina demostró ser efectiva y segura en el control de los síntomas cardinales del TDAH en niños mexicanos.

Palabras clave. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; clorhidrato de atomoxetina; estimulantes.

Este trabajo fue realizado bajo el patrocinio de Eli Lilly de México;
Registro del HIM: 059 2003; Registro SSA: 574.

Solicitud de sobretiros: Dr. Eduardo Barragán Pérez, Departamento de Neurología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Calle Dr. Márquez No. 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C.P. 06720, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 20-07-2005.

Fecha de aprobación: 13-10-2005.

Introducción

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es el trastorno neuropsiquiátrico más común en la población pediátrica, con una prevalencia de 1.7 a 17.8%.¹ En México se considera un problema de salud pública, afecta a 5% de los niños con una proporción hombre-mujer de 3:1, según las poblaciones estudiadas.²

Se caracteriza por la presencia de grados variables de inatención, hiperactividad e impulsividad de forma crónica, impactando de manera importante en el desarrollo del aprendizaje y rendimiento escolar, así como en los procesos adaptativos del individuo a su medio ambiente.^{3,4} Según los síntomas predominantes, se establecen tres subtipos: primariamente inatento, hiperactivo y combinado.

El TDAH raramente se presenta solo, cerca de 70% de los casos están asociados a comorbilidad. Entre los trastornos comórbidos más frecuentes se encuentran el negativista-desafiante (40-60%), disocial (25%), de ansiedad (60%), depresión (18%), específicos del aprendizaje (35%) y alteraciones en los procesos de coordinación motriz (37%), que van a influir en la evolución y respuesta al tratamiento.^{1,5}

En la etiología del TDAH se conoce la existencia de una disfunción en la regulación neurobioquímica, principalmente en los circuitos dopaminérgicos y su regulación por circuitos norepinefrínicos. Estas alteraciones pueden estar relacionadas con los receptores o sus transportadores, principalmente de origen genético. Están implicados algunos genes como el transportador de la dopamina (DAT1) en el cromosoma 5p15.3 o el receptor de la dopamina (DRD4) en el cromosoma 11p15.5 que codificaría un receptor postsináptico disfuncional.⁶

Las indicaciones de uso del medicamento en el TDAH se relacionan con las propuestas de los mecanismos neurobioquímicos que se desarrollan en la fisiopatología de este trastorno. La elección primordial son los niños y adolescentes que presentan problemas que afectan el aprendizaje o dificultan el desarrollo de sus relaciones sociales.⁷

Los medicamentos más usados en el TDAH son los estimulantes, de los cuales únicamente existe en México el clorhidrato de metilfenidato (de acción corta o sostenida), con un alto índice de eficacia (65-75%). Su farmacocinética se caracteriza por una rápida absorción, baja unión a proteínas y rápido metabolismo extracelular. Sin embargo, algunos de sus efectos secundarios y comorbilidad generan la necesidad de buscar alternativas de tratamiento.^{8,9}

Se cuentan con otras alternativas de tratamiento como los antidepresivos tricíclicos, los agonistas alfa adrenérgicos (clonidina), y los estimulantes de la alerta (modafinil); sin embargo, éstos no han mostrado niveles altos de efectividad y no carecen de efectos secundarios importantes.⁸⁻¹⁰

El clorhidrato de atomoxetina, un derivado de la fenoxipropilamina, es el (-) isómero del análogo orto-metilfenoxi de nisoxetina y actúa como un potente inhibidor del transportador pre-sináptico de la norepinefrina, incrementando las concentraciones extracelulares de ésta y de dopamina en la corteza prefrontal. Los reportes preliminares han establecido patrones adecuados de eficacia y tolerabilidad.¹¹⁻¹³ Cabe mencionar que recientemente en Estados Unidos de Norteamérica la Food and Drug Administration informó de los resultados del análisis de 11 ensayos clínicos con 2 200 pacientes, donde se encontró que 0.4% de los sujetos tratados con atomoxetina reportaron ideación suicida. Si bien esta proporción es mínima y de dudosa significación clínica, hay que considerarla en el seguimiento de los pacientes tratados con este fármaco.¹⁴

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la eficacia y seguridad del clorhidrato de atomoxetina en un grupo de pacientes pediátricos con TDAH.

Material y métodos

Se procedió a evaluar a niños de ambos sexos, en edades comprendidas entre los 6 y 14 años, en el Departamento de Neurología del Hospital Infantil

de México, en el período comprendido entre octubre de 2003 y junio de 2004. Los pacientes presentaban síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad y cumplían los requisitos clínicos propuestos por el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR, 2003) DMS-IV (18 ítems) para el diagnóstico de TDAH. Estos pacientes no presentaban comorbilidad o asociación con enfermedades psiquiátricas u orgánicas que pudieran modificar el tratamiento sugerido (evaluado a través de una entrevista semi-estructurada para enfermedades mentales, versión en español-KDSADS,VE). Posterior a realizar una historia clínica completa y un examen físico detallado, se procedió a aplicar una escala clínica global para TDAH (versión corta) para padres (ADHD-RS) y el cuestionario de escala global de mejoría clínica realizada por el investigador (CGI-C).

De manera abierta, se procedió a iniciar el tratamiento con clorhidrato de atomoxetina, a una dosis inicial de 0.5 mg/kg/día, realizando un incremento a 1.2 mg/kg/día en la primera semana de manejo, si existía una adecuada tolerancia a la dosis. Se valoró ésta durante un par de semanas, evaluando la remisión de las manifestaciones. De persistir con síntomas, se incrementó la dosis a 1.8 mg/kg/día y se mantuvo durante un período de seis meses, con una evaluación mensual a partir del primer mes.

Se evaluaron con signos vitales, somatometría, examen físico, realización del ADHD-RS para padres y del CGI-C, así como las manifestaciones de efectos secundarios. Se consideró que el tratamiento era eficaz cuando existía una reducción en más de 25% de los síntomas del ADHD-RS y una disminución de más de dos puntos en la escala CGI.

Resultados

Se evaluaron un total de 67 pacientes, 21 femeninos (31%) y 46 masculinos (69%). La edad promedio fue de ocho años (límite entre 6 y 14

años). Los tipos de TDAH fueron el de predominio inatento en 33%, de predominio hiperactivo 13% y combinado en 54% de la muestra. El subtipo más frecuente en los varones fue el combinado, mientras que en las mujeres fue el inatento (Cuadro 1).

Los motivos de consulta principales fueron: bajo rendimiento escolar, problemas en la socialización con sus compañeros de clase y dificultad para seguir las instrucciones dadas en la casa. En los varones se observaron más problemas conductuales y de socialización, en las mujeres había más alteraciones en la organización de sus actividades diarias.

Un 23% de los pacientes habían utilizado medicamentos previos al inicio del estudio (más utilizados por las mujeres), y de entre éstos los más comunes fueron los multivitamínicos y antiepilepticos (carbamazepina, ácido valproico).

Posterior a la realización de la historia clínica se hizo una entrevista semiestructurada avalada para niños (KDSAD-VE), para detectar la comorbilidad más frecuente, 78% de los pacientes tenían por lo menos un trastorno asociado, como el negativista en 17 casos (25%), disocial en 4 (6%), específico del aprendizaje en 15 (22%), de ansiedad en 11 pacientes (16%) y trastornos de la coordinación motriz en 10 (15%) de la muestra. Existió un índice mayor de comorbilidad entre los varones, y en ellos el trastorno disocial y los del aprendizaje fueron los más representativos. En el grupo femenino, los trastornos internalizados (ansiedad) fueron los más frecuentes (Cuadro 2).

De los 67 pacientes estudiados, la gran mayoría tenía un índice de Conners por arriba de los 38 puntos, y un índice de la escala global de mejoría inicial (CGI-I) por arriba de los cinco puntos. De manera indirecta, cuando se les preguntó dónde existía un mayor impacto (casa o escuela), 56% refirió que el principal problema eran las presiones escolares, 33% las provocadas en casa y 11% consideraron manifestaciones parecidas en ambos ambientes.

Cuadro 1. Evaluación de los pacientes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

| Características | Núm. | Porcentaje |
|-------------------------------------|----------|------------|
| Total de pacientes | 67 | |
| Edad promedio | 8 años | |
| Sexo (fem/masc) | 21 /46 | 31/69 |
| | | |
| Tipo de TDAH (fem/masc) | | |
| 1 Inatento | 22/16-6 | 33/76-13 |
| 1 Hiperactivo | 9/2-7 | 13/10-13 |
| 1 Combinado | 36/3-37 | 54/ 14-74 |
| 1 Med. estimulantes | 2-5 | 40-27 |
| | | |
| Núm. de Med. utilizados previamente | 23/ 5-18 | 34/12-78 |

fem/masc: femenino/masculino

Med.: medicamentos

Posterior a la evaluación se inició un tratamiento abierto con atomoxetina, empezando con una dosis inicial promedio a 0.5 mg/kg/día, y después de una semana, si existía una adecuada tolerancia al medicamento y no había una reducción significativa de los síntomas, se hacía un reajuste a la dosis a 1.2 mg/kg/día. Se midió la mejoría en base a la reducción del puntaje de las escalas de DMS-IV, del ADHD-RS para padres y del CGI. Si posterior a la primera evaluación (al mes) no había una reducción significativa de síntomas, entonces se hacía un reajuste de la dosis a 1.8 mg/kg/día. De manera paralela, se midieron los signos vitales, somatometría y efectos secundarios durante seis meses.

En el cuadro 3 se resumen los hallazgos y la evolución de los síntomas durante el seguimiento a seis meses. En el análisis inicial, los CGI-I y el ADHD-RS para padres mostraron puntuaciones altas al inicio, y posterior al primer mes de tratamiento se evaluó la mejoría. Existió una disminución de 2 puntos en el CGI y de 12 puntos promedio en el Conners.

Después del primer mes de tratamiento, con una dosis promedio de 1.2 mg/kg/día se observó la disminución en 75% de los pacientes mayor a 40% de los puntajes en las escalas. En el resto, se hizo un incremento a 1.8 mg/kg/día, se realizó una evaluación un mes después y se observó que en 78% de estos pacientes se logró la remisión de los síntomas (Figs. 1, 2 y 3). Dos de los pacientes no terminaron el seguimiento, el primero al mes de tratamiento y el segundo a los dos meses, ambos por falta de eficacia.

Los padres refirieron que independientemente de la mejoría en los síntomas cardinales del TDAH, se inició una recuperación en los procesos de organización y socialización en la mayoría de los pacientes. Incluso, aunque no se pudo evaluar de forma objetiva, refirieron mayor facilidad para el control de los hábitos diarios, como organizar las cosas por la mañana o disposición para sentarse a comer.

Los efectos secundarios se evaluaron a través de la medición de signos vitales, somatometría, y una tabla de efectos secundarios. En el cuadro 4 se

Eficacia y seguridad del clorhidrato de atomoxetina en el tratamiento de pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

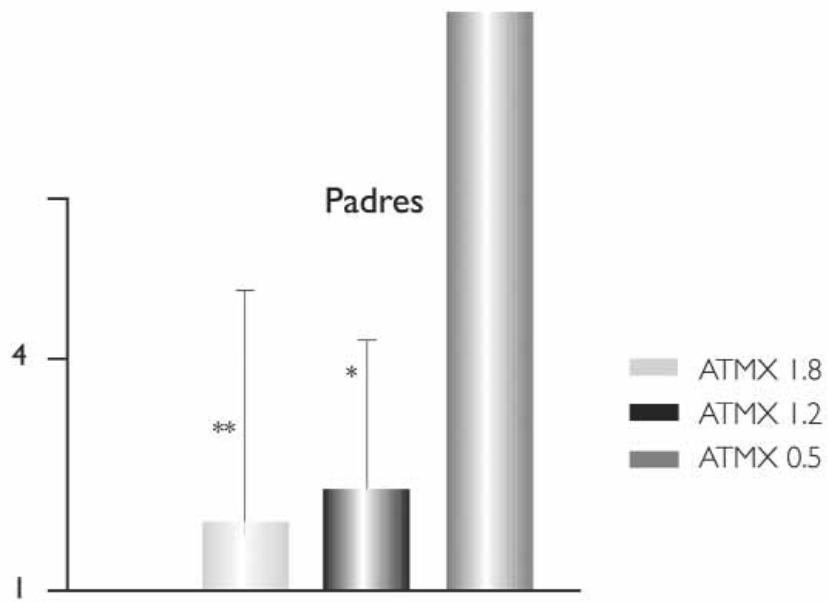


Figura 1. Estudio dosis respuesta, mejoría global.

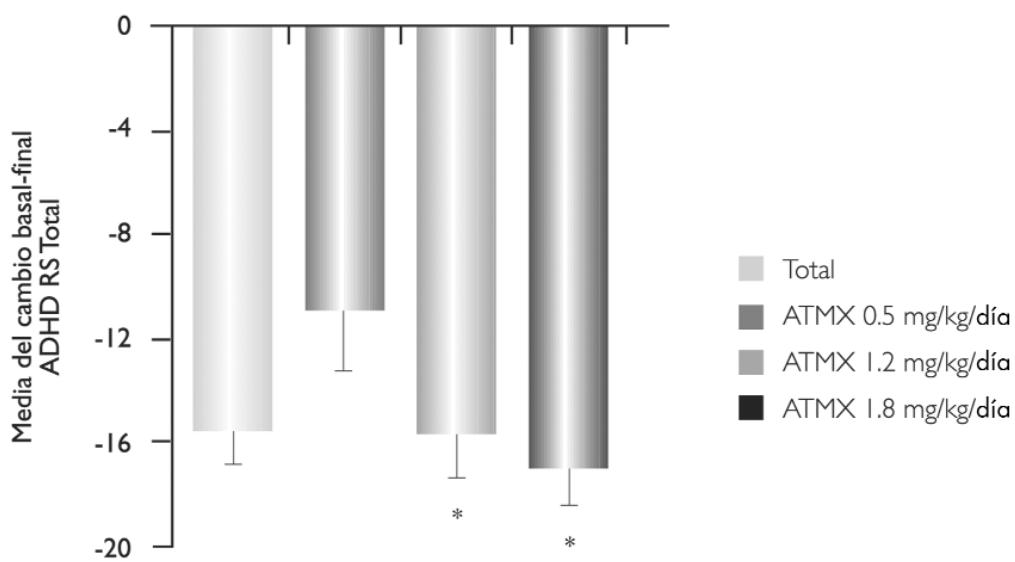


Figura 2. Experiencia clínica con atomoxetina.

consignan los principales efectos secundarios: cefalea, náusea y disminución del apetito fueron los más frecuentes durante el primer mes de tratamiento. Durante los primeros seis meses de tratamiento se observó que la náusea, la disminución del apetito y las alteraciones en el comportamiento (sensibilidad) se mantuvieron en un tercio de los pacientes.

La tolerancia de los sujetos a los efectos secundarios se reportó adecuada después del primer mes de tratamiento: 96% de la muestra terminó el estudio posterior a seis meses de tratamiento, con una mejoría adecuada.

Discusión

El TDAH es la causa más frecuente de problemas neuropsiquiátricos en la niñez y afecta el rendimiento académico y social. El impacto que causa sobre los procesos de adaptabilidad y sus repercusiones sobre la personalidad de los pacientes hace necesario ofrecer un plan terapéutico que facilite la rehabilitación a su medio familiar, social y académico.

El tratamiento debe ser multidisciplinario y la piedra angular del tratamiento es el apoyo farmacológico. Aunque los estimulantes continúan siendo los fármacos de primera elección, es necesario contar con alternativas farmacológicas efectivas.

El clorhidrato de atomoxetina es una nueva molécula que ha demostrado tener eficacia y adecuada seguridad en los estudios iniciales. Incluso, se ha planteado en algunos organismos (Academia Americana de Psiquiatría Infantil y del Adolescente) que podría ser un medicamento de primera línea. De ahí la importancia de observar la eficacia del medicamento en población mexicana.

En este estudio, los resultados fueron similares a lo reportado en la literatura mundial, con una mayor incidencia de TDAH en varones, y entre éstos del tipo combinado. De igual manera, las mujeres tuvieron una mayor incidencia del tipo inatento, siendo el tipo hiperactivo el menos frecuente.

De igual manera, se pudo observar que el trata-

Cuadro 2. Comorbilidad del trastorno por déficit de atención e hiperactividad

| Comorbilidad de TDAH | (%) |
|--------------------------------------|---------|
| 1 Comorbilidad única o múltiple | 39 (58) |
| 1 Trastorno oposicionista desafiante | 17 (25) |
| 1 Trastorno de conducta | 4 (6) |
| 1 Trastorno por ansiedad | 11 (16) |
| 1 Tics | 6 (1) |
| 1 Trastornos de aprendizaje | 15 (22) |
| 1 Trastornos de la coordinación | 10 (15) |

miento logró una eficacia similar a la que producen los estimulantes, además de tener un adecuado perfil de seguridad con efectos secundarios tolerables, lo cual se puede inferir por la baja incidencia de pérdida de pacientes. La mayoría de los inconvenientes aparecieron al inicio del control de los síntomas, a la tercera o cuarta semana de haber empezado el tratamiento. Sin embargo, es importante mencionar que, previo al control adecuado de los síntomas cardinales del TDAH, los padres notaron una mejoría en los procesos de organización global en las actividades diarias de los niños, lo cual favoreció la integración de éstos a sus procesos de adaptación al medio ambiente.

Dentro de los efectos secundarios, los más frecuentes fueron a nivel gastrointestinal, específicamente la disminución del apetito y náuseas. Sin embargo, éstos fueron disminuyendo paulatinamente a lo largo de las semanas siguientes, con una baja incidencia de los mismos posterior a tres meses de tratamiento. Algunas de las manifestaciones secundarias más persistentes fueron las modificaciones en el apetito y la labilidad emocional. No obstante, estos cambios no impidieron la continuación del tratamiento.

Las características de esta muestra de pacientes

Eficacia y seguridad del clorhidrato de atomoxetina en el tratamiento de pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

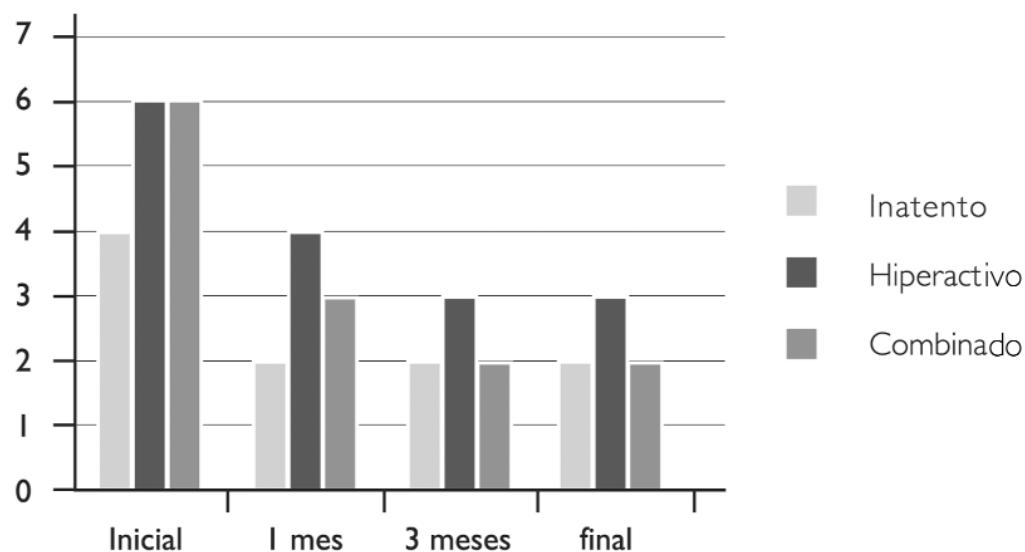


Figura 3. Experiencia clínica durante el tratamiento con atomoxetina.

Cuadro 3. Hallazgos y síntomas evolutivos durante el seguimiento a 6 meses

| Medicamento | Inicio | 1 mes | 3 meses | 6 meses |
|-------------------------|--------|-------------|-----------|---------|
| Atomoxetina | | | | |
| CGI-S | 5 | 3 | 2 | 2 |
| K-SADS | | | | |
| Padres | 40 | 28 | 15 | 17 |
| EEG | NORMAL | | | |
| Efectos adversos (ESRS) | 0 | +++ (leves) | + (leves) | 0 |
| Tolerancia | 0 | +//+ | ++/+++ | +++ |

Cuadro 4. Experiencia clínica con atomoxetina, efectos secundarios

| Atomoxetina n=67 | I mes (%) | 3 meses (%) | Final (%) |
|-----------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|
| Cefalea | 18 (26) | 4 (6) | 1 (2) |
| Insomnio | 03 (4) | 1 (2) | 0 (0) |
| Náusea | 23 (34) | 6 (8) | 2 (3) |
| Disminución del apetito | 27 (39) | 14 (23) | 9 (13) |
| Irritabilidad | 06 (8) | 0 (0) | 0 (0) |
| Mod. afecto | 06 (8) | 4 (6) | 5 (2) |
| Mareo | 09 (13) | 2 (3) | 0 (0) |
| Somnolencia | 13 (19) | 6 (8) | 3 (5) |

con TDAH son similares a las consignadas en otros estudios. Hubo diferencias en la comorbilidad encontrada, ya que aquí se detectaron más trastornos específicos del aprendizaje, de la coordinación motriz e hipotonía, tal vez debido a que en este hospital se atiende población pediátrica y no psiquiátrica.

Por otro lado, el clorhidrato de atomoxetina

demonstró tener una eficacia y seguridad adecuadas para el tratamiento de los pacientes con TDAH en cualquiera de los subtipos descritos. Esto amplía las opciones de tratamiento farmacológico en estos pacientes. Aun así, se plantea la necesidad de hacer estudios controlados doble ciego para confirmar los datos encontrados en el presente estudio.

EFFICACY AND SAFETY OF ATOMOXETINE FOR THE TREATMENT OF THE ATTENTION DEFICIT DISORDER IN A PEDIATRIC POPULATION

Introduction. Attention deficit consists of the presence of variable grades of inattention, hyperactivity and impulsivity disorder and is one of the most frequent psychopathologic disorders seen in pediatric population. Atomoxetine is a new molecule that offers a similar efficacy to other available drugs but with a broad safety for pediatric use. Objective: to establish the efficacy and safety of the atomoxetine for the treatment of the attention deficit disorder in a pediatric population.

Material and methods. Pediatric patients of both sexes, with attention deficit/hyperactivity disorder, seen in the department of neurology of the Hospital Infantil de Mexico in the period between 2003-2004 were

selected, prior written informed consent by parents or guardians. The initial doses of atomoxetine were 0.5 mg/kg/day, and adjusting the doses depending on evaluation. The evaluation was made with a clinical and a functioning scale like ADHD-RS, KDSAD-S and CGI. The temporally related adverse effects were measure by anthropometry, and vitals signs.

Results. A total of 67 patients, 21 females and 46 males with a mean age of 8 years. The more frequent subtype was the combined in (54%) of the population. Twenty three percent of the patients had been previously treated for ADHD. A 78% had some type of comorbidity, the most frequent being the defiant-oppositional disorder. The average dose of atomoxetine was 1.2 mg/kg/day, with an efficacy of 78%. The major secondary effects observed were headache, nausea and decreased of appetite, which diminished by the fourth week of treatment.

Conclusions. In these open clinical study, the atomoxetine demonstrated efficacy and safety in the control of the cardinal symptoms of ADHD in pediatric patients.

Key words. Attention deficit disorder with hyperactivity; atomoxetine.

Referencias

1. Menéndez I. Trastorno de déficit de atención con hiperactividad: clínica y diagnóstico. Rev Psiquiatr Psicol Niño Adolesc. 2001; 4: 92-102.
2. Elia J, Ambrosini PJ, et al. Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. N Engl J Med. 1999; 340: 780-8.
3. Barragán E. El niño y el adolescente con trastorno por déficit de atención, su mundo y sus soluciones. 2da ed. México: Editorial Altius; 2003.
4. Conners CK. Clinical use of rating scales in diagnosis and treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. Pediatr Clin North Am. 1999; 46: 857-75.
5. Hechtman L. Predictors of long-term outcome in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. Pediatr Clin North Am. 1999; 46: 1039-49.
6. Swanson J, Castellanos FX, Murias M, et al. Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. Curr Opin Neurobiol. 1998; 8: 263-71.
7. Committee on children with disabilities and committee on drugs. Medication for children with attentional disorders. Pediatrics. 1996; 98: 301-4.
8. Steven R. Pliszka, Lawrence L. Greenhill, et al. The Texas children's medication algorithm project: Report of the Texas consensus conference panel on medication treatment of childhood attention-deficit-hyperactivity disorder. Part I. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000; 39: 908-26.
9. Adesman AR, Morgan AM. Management of stimulant medications in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. Pediatr Clin North Am. 1999; 46: 945-63.
10. Geller B, Reising D, et al. Critical review of tricyclic antidepressant use in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1999; 38: 513-6.
11. Simpson D, Perry CM. Atomoxetine. Pediatr Drugs. 2003; 5: 407-15.
12. Michelson D, Douglas F, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit-hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled, dose-response study. Pediatrics. 2001; 108: 83.
13. Michelson D, Allen AJ, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled study. Am J Psychiatry. 2002; 159: 1896-901.
14. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/atomoxetine.htm>