

Farmacoterapia en síndrome de déficit de atención e hiperactividad: prescribir con seguridad y monitorizar los resultados



Autor:

Harlan R. Gephart, MD

Profesor, Clínica de Pediatría en la Universidad de Washington, School of Medicine en Seattle y miembro de la junta editorial de Contemporary Pediatrics.

Trabajó además como consultor médico para Eli Lilly & Co., Cephalon, Inc., y Pfizer Inc., y es miembro del equipo de voceros de Eli Lilly & Co. y McNeil.

Laurel K. Leslie, MD, MPH

Profesor asistente de medicina y pediatría en la Tufts University School of Medicine, Boston.

Equipo de editores: Karen Bardossi, Editor senior, y John Baranowski, Editor Contemporary Pediatrics.

Resumen

Las claves para el uso óptimo de medicamentos estimulantes y no-estimulantes en los casos de déficit de atención e hiperactividad son el tamizaje cuidadoso de los pacientes, regulación de dosis adecuada, y más importante aún, monitoreo de cerca de los resultados adversos así como de los positivos.

El uso de medicamentos para tratar el trastorno de hiperactividad y déficit de atención se inició en 1937 con el trabajo pionero de Bradley, quien notó que en los niños que recibieron benzedrina exhibían menores conductas hiperactivas¹.

Diez años después, los primeros estudios clínicos fueron conducidos usando dextroanfetamina. Desde que el metilfenidato fue introducido a comienzos de los 50, y hasta la introducción de atomoxetina en 2003, el metilfenidato, la dextroanfetamina, y una mezcla de sales de anfetamina –formulaciones orales de acción corta, intermedia o larga, y recientemente, un parche cutáneo– han constituido los elementos esenciales de la farmacoterapia para este trastorno².

Efectos adversos comunes de alteraciones del sueño y del apetito son usualmente benignos, y responden a leves modificaciones³. Los estimulantes por lo tanto han sido prescritos para millones de pacientes en los últimos 50 años, y nosotros hemos alcanzado un alto nivel de conformidad usándolos. ¿Está justificada esta

conformidad? ¿Hemos revisado las consecuencias serias o significativas a largo o corto plazo derivadas del uso de estos medicamentos? ¿Los datos disponibles son adecuados para responder a las anteriores preguntas? ¿Cómo deberíamos monitorear su uso? Recientes discusiones en el marco de la FDA de USA han examinado estos asuntos. En este artículo discutimos los hallazgos y conclusiones de las audiencias de febrero y marzo de 2006 de la FDA dedicadas a los eventos adversos asociados con los medicamentos usados para tratar el trastorno de hiperactividad y déficit de atención y sus implicaciones para los médicos pediatras. Seguiremos las recomendaciones acerca de inicio, titulación, y administración del uso de medicamentos psicotrópicos para el tratamiento de este trastorno en niños.

CONCLUSIONES DE LA AUDIENCIA DE LA FDA

Desde su comienzo en 2003, el FDA Pediatric Advisory Committee ha examinado las cuestiones de eficacia y seguridad de las drogas y dispositivos médicos en los

niños. Sus recomendaciones, referidas a los medicamentos usados para tratar trastornos en la salud mental de los niños, han resultado en la llamada "caja negra de advertencias" acerca de los antidepresivos más nuevos y la atomoxetina refiriéndose a la ideación suicida, y solo con atomoxetina refiriéndose a daño hepático reversible. En junio de 2005, el Pediatric Advisory Committee revisó los reportes sobre eventos adversos asociados con Concerta (metilfenidato HCl) que ocurren durante el periodo de exclusividad pospediátrica durante un año. Dos aspectos de seguridad—eventos adversos psiquiátricos y cardiovasculares— fueron identificados. La variabilidad de titulación entre los medicamentos usados para este trastorno llevaron a los miembros del comité a hacer un llamado para revisar estos efectos por un lado entre los estimulantes, y la atomoxetina. En febrero de 2006, el Drug Safety and Risk Management Advisory Committee de la FDA, cuando fue interrogado acerca de qué investigación se requería para examinar una relación causal existente entre estos medicamentos y los efectos adversos raros, ellos recomendaron, en una decisión de 7/8 votos, que una advertencia tipo "caja negra" acerca de muerte súbita debería colocarse en los empaques de los estimulantes⁴.

Luego se le solicitó reexaminar los aspectos de seguridad, entonces el FDA Pediatric Advisory Committee concluyó que existía insuficiente evidencia para sugerir una relación causal entre los eventos adversos cardiovasculares y el consumo de estimulantes en niños sin anomalías cardíacas subyacentes. Sin embargo, el comité encontró evidencia suficiente para sugerir mayor atención respecto de los eventos adversos psiquiátricos. Aunque se opuso a una advertencia de caja negra, el comité unánimemente recomendó que los pacientes y padres deben ser provistos con un manual de riesgos, beneficios, y efectos adversos potenciales por el uso de estos medicamentos⁵. (Detalles de estos procedimientos están disponibles en Internet a través de www.fda.gov/cder/drug/advisory/adderall.htm.)

Eventos adversos cardiovasculares. Los datos revisados por el FDA Committee revelaron que la incidencia anual de muerte súbita (MS) en niños y adolescentes es en extremo baja: 0.6 a 6 por 100.000 (la rata entre adultos es de 1 por 1000 por año)^{6,7}. El origen cardíaco, más debido a defectos estructurales, se presume es la causa en la mayoría de casos de MS en niños y adolescentes⁷. El FDA's Adverse Event Reporting System revela que entre 1999 y 2003 hubo 25 reportes de MS en pacientes usando estimulantes: ocho metilfenidato (siete niños y un adulto), y 17 anfetamina (12 niños y 5 adultos)⁸. Los resultados para el cálculo de una relación de riesgo de ratas de MS producida revelaron ratas ajustadas de 0.16 para metilfenidato y 0.53 para anfetamina por millón de prescripciones pediátricas. Se solicitó al comité que determinara si la preocupación acerca de la relación entre MS y los medicamentos para el trastorno de hiperactividad y déficit de atención eran reales. La investigación en pacientes sin defectos cardíacos conocidos han mostrado que los estimulantes causan un incremento

significativo estadísticamente, pero no clínicamente, en la presión sanguínea (2 a 4 mmHg en la PS y de 1 a 3 mmHg en la PD) y en la frecuencia cardíaca (3 a 5 pulsaciones por minuto)^{9,10}.

Sin evidencia de cambios electrocardiográficos significativos, tales como conducción auricular, conducción ventricular, o repolarización; aunque el tono adrenérgico aumentado que se relaciona con estos medicamentos podría, teóricamente, ser asociado con arritmias¹¹. Basados en la incidencia en extremo baja de MS en niños, más aún con la incidencia extremadamente baja reportada en aquellos bajo terapia estimulante, y con la falta de datos confirmatorios de cambios psicológicos significativos, es probable, aunque no está comprobado, que el riesgo de la terapia estimulante en niños con este trastorno es extremadamente baja. El comité determinó que aunque la incidencia de eventos no sea la reportada, los datos disponibles son insuficientes para determinar una relación causal. Los eventos adversos cardiovasculares no fatales reportados a la FDA en la cual estos medicamentos pueden tener algún papel incluyen arritmias, síncope, paro cardíaco, infarto del miocardio, y accidentes cerebrovasculares. Las variables como la edad de los pacientes y la existencia de enfermedades subyacentes o anormalidades complican la valoración de una relación causal entre estos eventos y el uso de los medicamentos. ¿Cómo debería integrar esta información en mi práctica clínica con niños con trastorno de hiperactividad y déficit de atención THDA? El bajo riesgo de MS debe ser equilibrado contra el riesgo de no tratar el THDA, como discutiremos más adelante en este artículo. Las guías de la American Heart Association (AHA) acerca del uso de medicamentos psicotrópicos en niños y adolescentes resaltan la importancia de una adecuada valoración antes de iniciar el tratamiento. El Pediatric Advisory Committee de acuerdo con la AHA determinó que en todo niño es importante examinar acerca de la historia familiar de MS, y síntomas cardiovasculares (síncope, dolor torácico, intolerancia al ejercicio), pero que EKG de rutina no está indicado. ¿Cuáles son los riesgos de usar un estimulante en niños con anormalidad cardíaca conocida? Aún no tenemos toda la respuesta a esto. De las 19 muertes reportadas en niños que recibían estimulantes, algunos tenían una anormalidad cardíaca documentada, y otros no. La historia cardíaca y familiar no fue obtenida para el total de los pacientes. Hasta reunir más datos en un mayor número de pacientes, los estimulantes deben ser evitados en pacientes con anormalidad cardíaca conocida o historia familiar o cardíaca positiva. Al menos no hasta que sean adecuadamente valorados y aprobados por cardiología. Interesantemente, la FDA no ha determinado una opinión final a este respecto, el rótulo para el parche de metilfenidato (Daytrana) reciente aprobado, contiene la siguiente advertencia: *"Muerte súbita ha sido reportada en asociación con el tratamiento con estimulantes del SNC en dosis usuales en niños con anormalidades cardíacas"*

estructurales. Aunque algunas anomalías cardíacas estructurales solas pueden conllevar un riesgo de muerte súbita incrementado, los productos estimulantes no deben ser usados en niños, adolescentes o adultos, con anomalías cardíacas conocidas.” Esa advertencia ha sido determinada para todos los medicamentos aprobados por la FDA en el tratamiento de la THDA, tanto estimulantes como no estimulantes.

Eventos adversos psiquiátricos. El comité también revisó las tasas de eventos adversos psiquiátricos –psicosis y manía, ideación y eventos suicidas, y agresión –posiblemente asociados con los medicamentos usados en el THDA en niños y adolescentes. Dos tipos de datos estaban disponibles para el comité: los reportes de eventos adversos recolectados durante estudios de drogas pediátricas realizados por compañías farmacéuticas, y los reportes de eventos adversos hechos a la FDA o a las compañías farmacéuticas o reportadas en la literatura desde enero 1 de 2000. Dos series de casos publicados sugieren que la frecuencia de eventos psicóticos y maniacos pueden promediar alrededor del 6 y el 7%, una tasa más alta que las que actualmente sugieren los rótulos.^{12,13} De forma interesante, muchos de los pacientes no tenían factores de riesgo para psicosis o manía, y los eventos incluían alucinaciones táctiles o visuales de insectos, serpientes, o gusanos en niños pequeños. El comité aceptó que la rotulación incluyendo datos acerca de eventos psiquiátricos debe ser reglamentada, y además indicar la importancia de detener el tratamiento en cualquier paciente si desarrollan signos o síntomas de psicosis, manía, o ambos mientras usan estos medicamentos para el THDA. Examinando las tasas de eventos e ideación suicida, el comité no encontró suicidios completos entre los datos. El riesgo de suicidio, un aspecto de seguridad para atomoxetina, es indicado en el rótulo actual. El comité determinó que una relación causal entre los otros medicamentos usados para THDA y el riesgo suicida no puede ser descartado, y se requiere de futuros estudios.

Por último, el comité evaluó las tasas de agresión y hostilidad en niños usando medicamentos para el THDA. Aunque estos datos son más difíciles de evaluar por las altas tasas de desórdenes desafiantes oposicionales coexistentes con THDA, el comité presentó los datos de acuerdo a un nuevo inicio o empeoramiento de agresión en jóvenes sin factores de riesgo específicos. El rótulo más reciente para atomoxetina incluye una precaución acerca de conductas agresivas y hostilidad, aunque en la actualidad no lo incluyen los rotulos de anfetamina/dextroanfetamina y metilfenidato; se espera revisar la necesidad de que sí lo sea.

RECOMENDACIONES ACERCA DE LA PRESCRIPCIÓN SEGURA

Las audiencias de la FDA nos recordaron deternernos y considerar cómo estos medicamentos apuntan a nuestros objetivos de tratamiento.

Los medicamentos no curan el THDA pero son efectivos en el manejo de los síntomas principales y las asociadas dificultades en las relaciones interpersonales, y los síntomas usualmente retornan prontamente después de discontinuarlos. Ninguna droga resuelve muchos de los problemas relacionados con el THDA, tales como pobres habilidades organizacionales y deficiencias académicas. Y no todos los niños pueden, o tendrán padres que quieran que los niños usen un medicamento a largo plazo.

¿Qué podemos esperar al completar el tratamiento de THDA? Nuestros objetivos principales con el tratamiento son:

- Aliviar los síntomas centrales del THDA: hiperactividad, falta de atención, y conducta impulsiva.
- Conductas de compañía reducidas, conductas oposicionales y problemas de adaptación.
- Ayudar a los niños a alcanzar relaciones familiares por demás normales.
- Mejorar los resultados académicos, aumentando la atención y el rendimiento, reconociendo y remediando los problemas de aprendizaje.
- Reconocer y tratar las condiciones coexistentes que interfieren con el tratamiento.
- Mejorar las habilidades organizacionales y el funcionamiento del desempeño ejecutivo.
- Aumentar la autoestima.
- Preparar al niño para su funcionamiento exitoso y competente. y de la forma de afrontar como adulto los retos que se le presentan con su enfermedad.

Estos objetivos son imposibles de obtener con el medicamento solo. Las medidas multimodales suman otras modalidades de tratamiento a la farmacoterapia, incluyendo educación de los padres, intervenciones educativas, y terapias conductuales. (Para más detalles visite: “Where we are, and how well we can succeed, at treating ADHD” Contemporary pediatrics Diciembre 2003.) <http://www.contemporarypediatrics.com/contpeds/article/articleDetail.jsp?id=111815>

¿Por qué usar psicoestimulantes si están disponibles otros tratamientos? Tanto el metilfenidato como la anfetamina mejoran los síntomas de THDA en al menos un 70% de los niños con este diagnóstico³. Si son usados exitosamente (si no funciona cámbielo a otro) la tasa de éxito puede ser de 90% o mayor³. La atomoxetina, un no estimulante, es también un medicamento de primera línea muy efectivo¹⁴. Además, los medicamentos ayudan a reducir algunos de los problemas coexistentes en los niños con THDA, tales como las conductas oposicionales o agresividad, que hacen que el niño se adapte a sufrir esta enfermedad. El uso de las drogas también puede ayudar al niño y su familia a integrarse en las otras modalidades del tratamiento. Las tablas 1 y 2 listan los medicamentos disponibles actualmente para usar en el THDA.

Tabla 1. Medicamentos de liberación inmediata aprobados por la FDA para tratar el TDAH

Ingredientes activos	Marca comercial y forma	Dosificación	Duración del efecto conductual
Sales combinadas de anfetamina (dextroanfetamina/levoanfetamina)	Adderall Tableta: 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 20 y 30 mg	Empiece en 5mg, una o 2 veces al día; aumente 5mg/sem. hasta que se alcance el control DOSIS RECOMENDADA MÁXIMA: 40mg	Aproximadamente 4 – 6 h, dependiendo de la dosis
Dextroanfetamina	Dexedrina Tableta: 5 mg Dextrostat Tableta: 5 y 10 mg. Genérico de liberación extendida en cápsulas de: 5, 10 y 15 mg	Tableta: empiece con 2.5 mg, 1 o 2 veces por día; aumente 2.5mg/sem hasta alcanzar el control DOSIS RECOMENDADA MÁXIMA: 30mg	Tableta: 4 – 6 horas
Metilfenidato	Ritalin Tableta: 5, 10 y 20 mg Focalin Tableta: 2.5, 5 y 10 mg Methylin Solución oral: 5 mg/10mL y 10 mg/10mL Tableta: 5, 10 y 20 mg Tableta masticable: 2.5, 5 y 10 mg	Empiece con 5mg c/12h antes de comidas; aumente 5-10mg/sem hasta alcanzar el control. DOSIS RECOMENDADA MÁXIMA: 30mg Tableta: empiece con 2.5 mg, 1 o 2 veces por día; aumente 2.5mg/sem hasta alcanzar el control. DOSIS RECOMENDADA MÁXIMA: 30mg Empiece con 5mg c/12h antes de comidas; aumente 5-10mg/sem hasta alcanzar el control. DOSIS RECOMENDADA MÁXIMA: 60mg	3 - 4 horas 4 – 5 horas 4 – 8 horas

Tabla 2. Medicamentos de liberación sostenida aprobados por la FDA para tratar el TDAH

Ingredientes activos	Marca comercial y forma	Dosificación	Duración del efecto conductual
Sales combinadas de anfetamina (dextroanfetamina/levoanfetamina)	Adderall XR Cápsula: 5, 10, 15, 20, 25 y 30 mg	Empiece en 5mg en la mañana; aumente 5mg/sem hasta que se alcance el control DOSIS RECOMENDADA MÁXIMA: 30 mg	8-12 horas
Dextroanfetamina	Dexedrine Spansule Espansula: 5, 10 y 15 mg	Empiece en 5mg en la mañana; aumente 5mg/sem hasta que se alcance el control DOSIS RECOMENDADA MÁXIMA: 45 mg	6 - 10 horas
Metilfenidato	Ritalin-SR Tableta: 20 mg, liberación sostenida	Empiece en 20mg en la mañana; aumente 20mg/sem hasta que se alcance el control DOSIS RECOMENDADA MÁXIMA: 60 mg	6 – 8 horas
	Metadate ER Tableta: 10 y 20 mg	Empiece en 10mg en la mañana; aumente 10mg/sem hasta que se alcance el control DOSIS RECOMENDADA MÁXIMA: 60 mg	4 – 8 horas
	Methylin ER Tableta: 10 mg, liberación sostenida	Empiece en 10mg en la mañana; aumente 10mg/sem hasta que se alcance el control DOSIS RECOMENDADA MÁXIMA: 60 mg	4 – 8 horas
	Metadate CD Cápsula: 10, 20 y 30 mg Liberación extendida	Empiece en 20mg en la mañana; aumente 20 mg/sem hasta que se alcance el control DOSIS RECOMENDADA MÁXIMA: 60mg	4 – 8 horas
	Ritalin LA Cápsula: 10, 20, 30 y 40 mg	Inicie titulando dosis con Ritalin de corta acción, después a Ritalin LA DOSIS RECOMENDADA MÁXIMA: 60 mg	4 – 8 horas
	Concerta Cápsula: 18, 27, 36 y 54 mg	Empiece en 18mg en la mañana; aumente 18mg/sem hasta que se alcance el control DOSIS RECOMENDADA MÁXIMA: 72 mg	8-12 horas
	Daytrana Parche: 10, 15, 20 y 30 mg	Empiece en 10mg ; aumente 5 - 10 mg/sem hasta que se alcance el control DOSIS RECOMENDADA MÁXIMA: 30 mg	12 horas
	Focalin XR Cápsula: 5, 10, 15 y 20 mg	Empiece en 2,5 mg una o dos veces al día; aumente 2.5mg/sem hasta que se alcance el control DOSIS RECOMENDADA MÁXIMA: 30 mg	8 – 12 horas
Atomoxetina	Strattera Cápsula: 10, 18, 25, 40, 60, 80 y 100 mg	Para niños y adolescentes con peso <70 kg, Empiece en 0,5mg/kg/día; aumente 1.2 mg cada 3 días hasta que se alcance el control DOSIS RECOMENDADA MÁXIMA: 1.4 mg/kg/día Para niños y adolescentes con peso >70 kg, Empiece en 40 mg; aumente a 80 mg al menos cada 3 días en dosis única o dos veces al día hasta que se alcance el control DOSIS RECOMENDADA MÁXIMA: 100 mg/kg/día	18-24 horas

Tabla 4. El panorama de los efectos adversos de los estimulantes para TDAH**Efectos adversos temporales***

Dolor de estómago

Cefalea

Otros efectos adversos y estrategias[†]**Apetito disminuido**

- Dosis con o después de las comidas
- Ofrecer snacks frecuentes y comida en la noche
- Intentar otros medicamentos
- Intentar un descanso en el medicamento
- Dar Carnation Instant Breakfast y otros suplementos calóricos

Alteraciones del sueño

- Establecer una rutina al acostarse
- Reducir la dosis o sumar una dosis de noche (o ambas)
- Mover el regimen a las horas de la mañana
- Restringir o eliminar la cafeína
- Ocasionalmente, el medicamento en la noche ayuda al sueño de los niños
- Intentar otros medicamentos
- El medicamento hipnótico es el último recurso

Rebote conductual

- Intentar los medicamentos de liberación sostenida
- Añadir dosis reducida en la tarde
- Superponer dosis estimulantes
- Intentar otro estimulante o clase de medicamento

Mareo, síncope (raros)

- Revisar historia familiar y personal de los síntomas cardíacos
- Monitorear la presión arterial y pulso
- Motivar la hidratación adecuada
- Si está asociado solo con los efectos pico, intentar las preparaciones de larga acción
- Si los eventos cardiovasculares adversos ocurren, reportar eventos adversos a la FDA o entidad de control de su país

Irritabilidad

- Disminuir dosis o cambiar a formulaciones de larga acción si es el efecto pico
- Intentar otros medicamentos
- Considerar condiciones coexistentes especialmente depresión y ansiedad

Exacerbaciones de tics (raro)[†]

- Observe si no altera al niño
- Reducir dosis
- Intentar otros medicamentos
- Considerar terapia adyuvante con otros medicamentos
- Si los tics aparecen subitamente después de dolor de garganta o sinusitis, considere tics asociados a Strept. Sp y trate con antibióticos apropiados

Alucinaciones táctiles (raras)

- Detenga el tratamiento con estimulantes
- Intente otros medicamentos
- Reporte a la FDA
- Refiera al psiquiatra si los cambios de dosis no traen resolución del problema

Psicosis, euforia, manía, depresión severa, ansiedad, agresión (raro)

- Partir siempre de establecer una línea de base
- Detener el tratamiento con estimulantes si hay inicio nuevo o empeoramiento de los síntomas preexistentes
- Referir al psiquiatra

Sedación extrema

- La sobredosis puede causar sedación paradójica

Rash (daytrana solo)

- Si una área eritematosa se desarrolla en el sitio del parche, considerar la irritación e intentar alterando la ubicación
- Si se sospecha sensibilización descontinuar medicamentos y realice un test de alergia estimulantes orales
- Reporte a la FDA

Peso o pérdida de peso²⁻⁵

- Pérdida de 3 o 4 libras durante el inicio es común
- Puede "adelgazar" pero manteniendo el percentil de peso
- Pérdida de estatura debe ser mínima durante toda la vida
- Si la pérdida de estatura es significativa notoria, detener medicamentos

Convulsiones⁵

- Los estimulantes no están contraindicados si las convulsiones están controladas
- Establecer línea de base y monitoreo

* Usualmente resuelto durante las dos primeras semanas de terapia

† Si un estimulante no funciona o produce demasiados efectos adversos, probar un estimulante diferente antes de cambiar a otra clase de medicación

Referencias: 1. Tourette's Syndrome Study Group: Treatment of ADHD in children with tics: A randomized controlled trial. *Neurology* 2002;58:527. 2. Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, et al: Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:527. 3. MTA Cooperative Group: National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow-up: Changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics* 2004;113:762. 4. Pliszka SR, Matthews TL, Braslow KJ, et al: Comparative effects of methylphenidate and mixed salts amphetamine on height and weight in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1006;45:520. 5. Charach A, Figueroa M, Chen S, et al: Stimulant treatment over 5 years: Effects on growth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:415. 6. Gross-Tsur V, Manor V, van der Meer J, et al: Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr* 1997;139:670.

Tabla 5. Perfil de efectos adversos de Atomoxetina**Efectos adversos temporales**

Dolor de estómago

Constipación

Boca seca

Cansancio

Efectos adversos raros (y estrategias)**Vertigo, síncope**

- Revise historia personal y familiar de síntomas cardíacos
- Tome presión arterial y pulso
- Motive la hidratación adecuada

Adormecimiento diurno

- Intente dosis en la tarde durante los primeros 30 días, luego pase a la mañana; si el adormecimiento persiste, use las dosis de la noche o dos veces al día

Disfunción sexual

- En última opción recurra a medicamentos

Ictericia

- Suspenda la atomoxetina
- Monitoree la disminución de los síntomas
- Reporte a la FDA
- Intente otra clase de medicamentos

Ideación suicida

- Suspenda la atomoxetina
- Reporte a la FDA
- Refiera el paciente al psiquiatra

Agresividad, hostilidad

- Determine si hay inicio reciente o empeoramiento de este síntoma no está relacionado con otras causas. Si se relaciona, suspenda la atomoxetina
- Reporte a la FDA
- Refiera el paciente al psiquiatra

- Visitas de seguimiento con el médico deben ser programadas a intervalos de 3 o 4 meses para niños menores de 12 años, y al menos cada 6 meses para niños mayores de 12 años.
- Estatura, peso, frecuencia cardíaca, y presión sanguínea deben ser registradas en cada visita
- Si el uso es exitoso (si la respuesta no es favorable con un medicamento se intenta con un segundo o un tercero), los medicamentos para el THDA alcanzan o exceden una efectividad del 90%. Considere intentar todos los tipos antes de retirar los estimulantes como terapia.

Atomoxetina como terapia de primera línea. Si la escogencia entre el médico y la familia fue atomoxetina como tratamiento de primera línea, recomendamos dar el medicamento antes de acostarse durante el primer mes, luego cambiar a la dosis de la mañana, lo cual parece prevenir el letargo durante el día. Si este efecto adverso persiste, regrese a la dosis antes de dormir o intente la dosis dos veces al día.

Los síntomas pueden no responder al medicamento hasta 3 o 4 semanas después de iniciado el tratamiento, y el niño puede no sentir cambios, particularmente si él (ella) tiene una historia de exposición a estimulantes. En tales casos, es importante realizar otras medidas de

mejoría clínica, tales como rendimiento académico o sus relaciones con pares o familiares.

REPORTAR EVENTOS ADVERSOS A LA FDA

Es importante resaltar las limitaciones de los datos disponibles en el Pediatric Advisory Committee y hacia la FDA. Los estudios de eficacia y seguridad de los medicamentos y dispositivos son conducidos típicamente en pequeños grupos de pacientes durante un periodo breve, y raros eventos adversos ocurren durante estos estudios.

Un reporte por año se le solicita a las compañías farmacéuticas acerca de los eventos adversos. Aunque muchas compañías eligen continuar monitoreando los eventos adversos después del primer año, la FDA confía en los reportes espontáneos y voluntarios de los consumidores y profesionales de la salud. Los datos revisados son tan buenos como los datos recibidos. Recomendamos por lo tanto que los pediatras suministren un reporte a la FDA o al ente de control en su región, toda vez que algún paciente experimente algún evento adverso. Esta información ayudará a los investigadores a determinar si hay evidencia suficiente para sugerir que un medicamento causa un evento adverso, y puede ayudar a prevenir la morbilidad y franca mortalidad en el futuro. Para reportar en línea a la FDA, visite www.fed.gov/medwatch/ o consulte con el centro de control de medicamentos de su región.

REFERENCIAS

1. Bradley C: The behavior of children receiving Benzedrine. *Am J Psychiatry* 1937; 94:577
2. Brown RT, Amler RW, Freeman WS, et al: Treatment of attention deficit hyperactivity disorder. Overview of the evidence. *Pediatrics* 2005;115:e749
3. Goldman LS Genel M, Bezman RJ, et al: Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA* 1998;279:1100
4. Gorman RL: FDA panel recommends black box warning on ADHD stimulant medications. *AAP News* 2006;27:16
5. The Pink Sheet. F-D-C Reports, Chevy Chase, Md., March 27, 2006 p. 3
6. Wren C: Sudden death in children and adolescents. *Heart* 2002;88:426
7. Berger S, Kugler JD, Thomas JA, et al: Sudden cardiac death in children and adolescents: Introduction and overview. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:1201
8. Nissen SE: ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2006;354:1445
9. Wilens TE Biederman J, Lerner M, et al: Effects of once-daily osmotic release methylphenidate on blood pressure and heart rate in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Results from a one-year follow-up study *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:36
10. Weisler RH, Biederman J, Spencer TJ, et al: Short and long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended-release in adolescents with ADHD. *CNS Spectr* 2005;10(Suppl):35
11. Biederman J, Lopez FA, Boellner SW, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group study of SLI 381 in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002;110:258
12. Cherland E, Fitzpatrick R: Psychotic side effects of psychostimulants: A 5-year review. *Can J Psychiatry* 1999;44:811
13. Henderson TA, Hartman K: Aggression, mania, and hypomania induction associated with atomoxetine. *Pediatrics* 2004;114:895
14. Michelson D Faries D, Wernicke J, 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:e83
15. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, et al: Does stimulant therapy of attention deficit hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 2003;111:179