

**P Vidal Pérez<sup>1</sup>, M Vallejo Valdivieso<sup>2</sup>, R Molina Ruiz<sup>3</sup>, I Saiz Pérez<sup>4</sup>, A López Villarreal<sup>5</sup> y A Fernández Jaén<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> Médico Adjunto de Psiquiatría del niño y del adolescente, Hospital Universitario HM Puerta del Sur (CINAC)

<sup>2</sup> Médico Adjunto de Psiquiatría, Fellow psiquiatría niño y adolescente, Clínica Universitaria de Navarra.

<sup>3</sup> Médico Adjunto de Psiquiatría del Hospital Universitario Fundación Alcorcón de Madrid

<sup>4</sup> Médico Adjunto de Psiquiatría del niño y del adolescente del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca

<sup>5</sup> Médico Adjunto de Psiquiatría del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca

<sup>6</sup> Médico Especialista en Neurología Infantil, Unidad de Neurología Infantil, Hospital Universitario Quirón Madrid

### **Correspondencia:**

Pablo Vidal Pérez, Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario HM Puerta del Sur  
Dirección: Av. Carlos V, 70, 28938 Móstoles, Madrid.  
Número teléfono: 678853037, vidpablo36@gmail.com

*Nuevos tratamientos farmacológicos en el TDAH. A propósito de un caso clínico*

*New pharmacological treatments for ADHD. A case report*

### **RESUMEN**

El Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos del neurodesarrollo más prevalentes en la infancia que frecuentemente se mantiene en la adolescencia y edad adulta.

Los psicoestimulantes son generalmente el tratamiento farmacológico de primera línea para el TDAH, aunque alguno de estos pacientes no consiguen una remisión sintomática completa, especialmente los que tienen comorbilidad con el Trastorno Negativista Desafiante (TND). En estos casos, hay cada vez una mayor evidencia de que la combinación de psicoestimulantes y medicamentos no específicos para manejar el TDAH puede ser útil.

La Guanfacina de liberación prolongada (GXR, Guanfacine Extended Release), un nuevo fármaco no psicoestimulante que actúa como agonista alfa 2 adrenérgico, ha sido aprobado recientemente por la

Agencia Europea de Medicamentos como un nuevo tratamiento para el TDAH. En España se ha empezado a comercializar a finales de enero 2017.

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y tolerabilidad de la GXR administrada conjuntamente con dimesilato de lisdexanfetamina en un paciente con Trastorno por Déficit de atención e Hiperactividad (TDAH) y Trastorno Negativista Desafiante (TND).

**Palabras clave:** Alfa-2A. Guanfacina. No-estimulantes. Psicoestimulantes. Trastorno Negativista Desafiante (TND). Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

### **ABSTRACT**

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most prevalent neurodevelopmental disorders in childhood, which shows diagnostic persistence and morbidity into adulthood.

Psychostimulants are generally first-line pharmacotherapy for ADHD, but some patients do not achieve symptomatic remission, especially those who have Oppositional Defiant Disorder (ODD) comorbidity. In those cases, there is growing evidence that a combination of psychostimulants and nonscheduled medications to manage ADHD, may be useful.

The alpha-2 adrenergic agonist guanfacine extended release (GXR), a non-stimulant treatment, has recently been approved by the European Medicines Agency (EMA) as new therapeutic option for ADHD. In Spain it has been available from the end of January 2017.

The aim of this study is to test the efficacy and tolerability of a combined therapy of psychostimulant (lisdexamfetamine) and GXR in a patient with ADHD and ODD.

**Keywords:** Attention Deficit Hyperactivity disorder (ADHD), Guanfacine Extended Release (GXR), Psychostimulants, Non-stimulants, Oppositional Defiant disorder (ODD).

## INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos del neurodesarrollo más frecuentes en la infancia, con una prevalencia estimada en la edad infantil del 5.29% (1).

Se caracteriza por unos niveles inapropiados para la edad evolutiva de inatención, hiperactividad y/o impulsividad que interfieren en el funcionamiento social, emocional y cognitivo (2), impacto que se mantiene en la edad adulta hasta en un 65% (3,4).

Los síntomas del trastorno negativista desafiante (TND) como la ira, hostilidad, irritabilidad y el rechazo a cumplir con las normas establecidas por los adultos son comunes en los niños con TDAH (5) presentando un mayor deterioro en el ámbito académico, social (6) y una respuesta diferente al tratamiento (7). En estos pacientes, es frecuente el tratamiento combinado de psicoestimulantes y medicamentos no específicos para el tratamiento del TDAH, a pesar de no existir una evidencia científica probada, hasta el momento actual, que apoye esta práctica clínica habitual.

En agosto de 2015 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado la comercialización de

INTUNIV® (8), Guanfacina de liberación prolongada (GXR, Guanfacine Extended Release), para el tratamiento del TDAH y desde enero del 2017 se ha empezado a comercializar en España.

El interés de este caso tiene como objetivo mostrar la potencial efectividad, seguridad y tolerabilidad del uso combinado de lisdexamfetamina y guanfacina, tal y como recogen recientes publicaciones, en un paciente con TDAH y TND comórbido en condiciones de la práctica clínica habitual.

## CASO CLÍNICO

Se trata de un niño varón de ocho años que acude a la consulta de la Unidad de Psiquiatría del niño y del adolescente desde que tiene dos años por problemas de comportamiento y sintomatología de inatención, hiperactividad e impulsividad.

Antecedentes médicos no psiquiátricos: No enfermedades médicas ni quirúrgicas de interés. No alergias medicamentosas conocidas.

Antecedentes personales: Padres se separan cuando el niño tenía seis meses. La madre ejerce su guarda y custodia. El niño no mantiene ningún tipo de contacto con su padre biológico. Desde que era un bebé, la madre inicia una nueva relación sentimental, con el que convive de forma intermitente y de la que tiene un nuevo hijo. Se encuentra actualmente embarazada.

Antecedentes familiares médicos psiquiátricos: Antecedente paterno de consumo de tóxicos y problemas de conducta. Antecedentes maternos de ansiedad. Antecedentes familiares de segundo grado de clínica depresiva.

Desarrollo evolutivo: Embarazo controlado sin incidencias aunque la madre manifiesta haber presentado ansiedad y bajo estado de ánimo. Parto por cesárea, a término, sin incidencias. Peso 2,900kg. Lactancia artificial. No intolerancia ni alergias alimentarias. Desarrollo psicomotor normal. Comenzó a dormir solo a los cuatro años. Control de esfínteres sin incidencias.

Escolarización: Inició la guardería a los nueve meses donde comenzó a presentar mal comportamiento con heteroagresividad física hacia compañeros y profesores que han interferido notablemente en su aprendizaje. Varios cambios de colegios en relación a su conducta.

Socialización: Con la familia los primeros años de vida era cariñoso, alegre y muy travieso. Desde que inicia educación infantil, aunque es sociable y se intenta acercar y relacionar con su grupo de iguales, presenta problemas de aceptación debido a su baja tolerancia a la frustración y descontrol de impulsos que le originan episodios repetidos de agresividad.

La clínica principal a lo largo de estos años ha sido hiperactividad, impulsividad, trastornos graves en el comportamiento y conductas oposicionistas con su grupo de iguales, adultos y en todos los ambientes tanto familiar, escolar y social. Precisó ingreso en Unidad de Hospitalización en Marzo de 2014 por conductas disruptivas.

Ha sido diagnosticado de TDAH y TND.

#### **EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS**

**EEG** normal.

**RMN cerebral** sin alteraciones.

**Cariotipo y X frágil** negativos.

**Analítica: Prolactina** 33,67 ng/ml, resto sin alteraciones.

**WISC-IV:** No se pudo realizar debido a la falta de colaboración del niño. No impresiona tener una discapacidad intelectual.

#### **EVOLUCIÓN**

La evolución clínica no ha sido favorable a lo largo de estos años. La mejoría se ha limitado a escasos meses, sin remisión completa de síntomas, a pesar de la supervisión familiar, apoyos psicopedagógicos, psicológicos y médicos.

A nivel farmacológico se han empleado diferentes y numerosos fármacos (estimulantes en sus diferentes formas de liberación, no estimulantes como la atomoxetina y fármacos de segunda línea como la clonidina; además de risperidona, aripiprazol, paliperidona y oxcarbamacepina).

Dada la escasa respuesta a los diferentes tratamientos, se inicia tratamiento en Julio de 2015 con GXR junto con risperidona (1,5 mg/día) sin presentar efectos secundarios, mejorando parcialmente la sintomatología y manteniéndose estable durante alrededor de un año precisando un ajuste de dosis de GXR hasta 4 mg/día. Desde finales de agosto de 2016 la madre refiere un

aumento de episodios de alteraciones conductuales con heteroagresividad verbal y física y conductas oposicionistas en el ámbito familiar. En el entorno escolar presenta varios episodios de alteraciones conductuales siendo expulsado del colegio a principio de este curso. Se le administran diferentes escalas en Septiembre de 2016: ODD (Weiss Symptom Record): 22; ADHD Rating Scale IV: Total: 44/54, Inatención: 24, Hiperactividad + Impulsividad: 20; CGI -Severity of Illness: 5.

Se decide añadir lisdexanfetamina (30 mg/día de forma progresiva) al tratamiento farmacológico con GXR (4 mg/día), sin presentar efectos secundarios y se disminuye de forma progresiva el tratamiento con risperidona. Durante las semanas y meses posteriores, presenta una mejoría a nivel conductual en el ámbito escolar y en el domicilio, sin presentar conductas disruptivas, con un mejor control de impulsos y una mayor tolerancia a la frustración. Acude a las consultas de salud mental presentando una conducta adecuada, buena resonancia afectiva sin clínica depresiva o ansiosa con una disminución significativa de episodios de alteración conductual o descontrol de impulsos en el ámbito escolar y familiar. Se repiten las escalas en Enero y Mayo 2017: ODD (Weiss Symptom Record): 12, ADHD Rating Scale IV: Total: 25/54, Inatención :14, Hiperactividad + Impulsividad: 11, CGI-Improvement: 2.

#### **DISCUSIÓN**

La etiología del TDAH es desconocida, existiendo múltiples factores genéticos y del entorno que crean un estado de vulnerabilidad caracterizada por una disfunción catecolaminérgica: dopamina (DA) y noradrenalina (NA), a nivel central y fundamentalmente en la corteza prefrontal (CPF). Esta disfunción es la diana fundamental para su tratamiento farmacológico (9).

La GXR es el primer fármaco aprobado para el tratamiento del TDAH que actúa de forma directa y selectiva como agonista de los receptores alfa-2A postsinápticos en la CPF, favoreciendo su conectividad y funcionalidad para regular la atención, conductas y emociones de forma más efectiva (8).

Se ha sugerido que la combinación de agonistas alfa2-adrenérgicos y psicoestimulantes tiene un efecto sobre la neurobiología subyacente del TDAH a través de

mecanismos diferentes pero potencialmente sinérgicos (10). Según se recoge en la evidencia clínica actual, en los diferentes estudios comparados con placebo, la administración en monoterapia o conjunta de GXR y psicoestimulantes mejora la sintomatología de TDAH (10,11) y de los síntomas oposicionistas en pacientes con TDAH y TND (12,13).

Debido a la alta comorbilidad de trastornos de conducta en los pacientes con TDAH, existe un aumento creciente del uso de antipsicóticos típicos y atípicos, no exentos de importantes efectos secundarios, a los que el niño es más sensible que el adulto, como los efectos adversos extrapiramidales en los antipsicóticos típicos y la sedación excesiva, el aumento de peso y efectos endocrinometabólicos en los antipsicóticos atípicos.

Son necesarios estudios adicionales que exploren el papel de la GXR coadyuvante o en monoterapia, en la práctica clínica habitual, para ayudar a identificar aquellos pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de este nuevo tratamiento, particularmente en aquellos con ciertas comorbilidades.

## BIBLIOGRAFIA

1. Alda JA, Soutullo C, Ramos-Quiroga JA, Quintero J, Hervás A, Hernández-Otero I, et al. Expert Recommendation: contributions to clinical practice of the new prodrug lisdexamfetamine dimesylate (LDX) in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Actas Esp Psiquiatr* 2014; 42 (supl 1): 1-16.
2. Escobar R, Hervás A, Soutullo C, Mardomingo MJ, Uruñuela A, 83. Gilaberte I. Attention deficit/hyperactivity disorder: burden of the disease according to subtypes in recently diagnosed children. *Actas Esp Psiquiatr* 2008; 36: 285-94.
3. Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 2006; 36: 159-65.
4. Biederman J, Mick E, Faraone S V. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: Impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 816-8.
5. American Psychiatric Association. Disorders usually first diagnosed in infancy, childhood and adolescence. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000: 85-93.
6. Steiner H, Remsing L, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 126-41.
7. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1215-20.
8. Alamo C, López-Muñoz F, Sánchez-García J. Mechanism of action of guanfacine: a postsynaptic differential approach to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Actas Esp Psiquiatr* 2016; 44: 107-12.
9. López-Muñoz F, Álamo C, Quintero-Gutiérrez FJ, García-García 536 P. A bibliometric study of international scientific productivity in attention-deficit hyperactivity disorder covering the period 1980-2005. *Eur Child Adolesc Psychiatr* 2008; 17: 381-91.
10. McCracken JT, McGough JJ, Loo SK, Levitt J, Del'Homme M, Cowen J, Sturm A, et al. Combined Stimulant and Guanfacine Administration in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Controlled, Comparative Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016; 55: 657-666.
11. Wilens TE, Bukstein O, Brams M, et al. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 74-85.
12. Connor DF, Findling RL, Kollins SH, Sallee F, López FA, Lyne A, et al. Effects of guanfacine extended release on oppositional symptoms in children aged 6-12 years with attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs* 2010; 24: 755-68.
13. Findling RL, McBurnett K, White C, Youcha S. Guanfacine extended release adjunctive to a psychostimulant in the treatment of comorbid oppositional symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; 24: 245-52.

El Dr. Alberto Fernández Jaén ha recibido apoyo de Janssen, Eli Lilly, Rubio, Juste, Shire y Otsuka para asistir a cursos y congresos; ha recibido honorarios de Janssen, Eli Lilly, Rubio, Juste y Shire como ponente; ha realizado actividades de consultoría para Janssen, Eli Lilly y Shire; ha recibido honorarios o becas para estudios de Janssen, Eli Lilly, Rubio y Shire; es miembro del Comité Científico de la Federación de Ayuda al TDAH en España (FEAADAH), y colaborador/asesor de la Asociación de Niños con Síndrome de Déficit de Atención/Hiperactividad de Madrid (ANSHDA).

El resto de los autores no declaramos ningún conflicto de intereses.