

Óscar Herreros (1), Francisco Díaz Atienza (1,2), Xavier Gastaminza (3), Josué Monzón (4), Belén Rubio (4), A. Muñoz (5).

(1) Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil, Complejo Hospitalario Universitario de Granada; (2) Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Granada; (3) Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona; (4) Hospital Clínico Universitario de La Laguna, Tenerife; (5) Departamento Médico, Shire Pharmaceuticals Ibérica

Correspondencia:

Óscar Herreros
oherreros@gmail.com

LISDEXANFETAMINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH): una revisión sistemática global.

LISDEXAMFETAMINE IN ATTENTION-DEFICIT / HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD) CHILDREN AND ADOLESCENTS: a systematic global review.

RESUMEN

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos más frecuentes en Psiquiatría Infanto-Juvenil, y muy habitualmente requiere tratamiento farmacológico dentro de su plan terapéutico. Dentro de estos, desde hace cerca de un año se dispone en España de la lisdexanfetamina, novedoso tanto por ser una anfetamina como por ser un profármaco. **Objetivo:** revisar y resumir la evidencia existente sobre lisdexanfetamina y su uso en niños y adolescentes afectos de TDAH. **Método:** búsqueda bibliográfica exhaustiva en PubMed con los siguientes términos: lisdexamfetamine, OR lisdexamphetamine, OR lisdexanfetamina. **Resultados:** la lisdexanfetamina es un profármaco seguro, con un perfil de efectos adversos similar al de los otros tratamientos farmacológicos del TDAH conocidos, y muy eficaz para su tratamiento en niños y adolescentes, con un bajo potencial de abuso y uso inadecuado, y una respuesta clínica estable y prolongada a lo largo del día. **Limitaciones:** Aunque es un fármaco con eficacia y seguridad conocida en sus casi 9 años de comercialización en EEUU y su principio activo fue uno de los primeros en usarse para el tratamiento del TDAH,

precisa llevar a cabo estudios prospectivos con horizontes temporales más amplios que los actuales, que contemplen seguridad y eficacia a largo plazo, eficacia frente a otros tratamientos en TDAH, y su uso en el paciente real.

Palabras clave: lisdexanfetamina, niños, adolescentes, TDAH, farmacocinética, farmacodinámica, seguridad, tolerabilidad, eficacia.

ABSTRACT

Attention Deficit Disorder Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common disorders in Child and Adolescent Psychiatry, and very often requires pharmacological intervention in its treatment plan. Among these, lisdexamfetamine is available in Spain since about one year ago, new both as being an amphetamine and as a prodrug. **Objective:** To review and summarize the evidence on lisdexamfetamine and its use in ADHD children and adolescents. **Method:** A comprehensive literature search in PubMed was done with the following terms: lisdexamfetamine, OR lisdexamphetamine, OR lisdexanfetamina. **Results:** Lisdexamfetamine is a prodrug with a safety profile similar to other known

Óscar Herreros
Francisco Díaz Atienza
Xavier Gastaminza
Josué Monzón
Belén Rubio
A. Muñoz

Lisdexanfetamina en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): una revisión sistemática global.

8

ADHD pharmacological treatments, and very effective for ADHD treatment in children and adolescents, with a low potential for abuse or misuse, and a stable clinical response extended along the day. **Limitations:** Although it is a drug with a known profile of efficacy and security along its nearly 9 years of marketing in the US, it should be necessary to conduct longer-term prospective studies to show more data about its safety and efficacy, efficacy related to other ADHD treatments, and its use in the real patient.

Keywords: lisdexanfetamina, children, adolescents, ADHD, pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, tolerability, efficacy.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- TDAH: generalidades

El Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH a partir de ahora) es el término por el que se conoce un síndrome psiquiátrico caracterizado por tres grupos de síntomas nucleares: inatención, hiperactividad, e impulsividad, aunque no siempre están presentes conjuntamente, ya que existen distintas presentaciones dentro de esta entidad nosológica (1).

Es uno de los trastornos más importantes dentro de la Psiquiatría Infanto-Juvenil, constituyendo cerca del 50% de su población clínica, y también es, posiblemente, el más estudiado de todos ellos. Es un trastorno del neurodesarrollo crónico, que puede cambiar sus manifestaciones desde la infancia hasta la edad adulta con el desarrollo, que interfiere en muchas áreas del funcionamiento diario, y cuyos síntomas persisten en hasta un 50-80% de los casos en la edad adulta. Constituye así un problema clínico y de salud pública muy importante, generador de gran morbilidad y desajuste en niños, adolescentes y adultos (2).

Un reciente meta-análisis de los estudios epidemiológicos realizados en España sobre TDAH en la infancia y adolescencia concluye una prevalencia para este trastorno del 6,4% (IC 4,9-8,8), es decir, unos 361.580 (IC 260.550-467.927) niños y adolescentes (3). Y, si bien los estudios referidos a población adulta son más bien escasos, cabe destacar el citado carácter crónico, arraigado en el neurodesarrollo, del TDAH, y la muy frecuente afectación de múltiples aspectos de la vida del paciente, determinando tanto la presencia habitual de comorbilidades como el deterioro del normal desarrollo de las más diversas facetas de la vida del paciente:

personal, familiar, académica y laboral, social... Estos dos aspectos, su carácter de trastorno del neurodesarrollo (1) y la afectación de múltiples aspectos de la vida del paciente (2), determinan su frecuente continuidad en la vida adulta, bien por su persistencia sintomática, bien por la persistencia de sus consecuencias.

La comorbilidad está presente en cerca de dos terceras partes de los niños remitidos a consulta por TDAH: más del 50% trastorno oposicionista desafiante (TOD), 30 a 50% trastorno de conducta (TC), 15 a 20% trastornos afectivos, y 20 a 25% trastornos de ansiedad. El síndrome de Tourette y el trastorno de tics crónico también se presentan muy frecuentemente como comórbidos. En adolescentes, también pueden aparecer abusos de sustancias. Recientes estimaciones de trastornos del aprendizaje en TDAH los sitúan en un 10-25%, dependiendo de la población y de los criterios usados. Los retrasos del habla y del lenguaje son también comunes (4). Este alto grado de comorbilidad no se encuentra sólo en los niños remitidos a consultas. Un gran estudio epidemiológico comunitario en Nueva Zelanda encontró que, de los niños con hiperactividad, un 47% también tenían un TOD o un TC, y un 26% ansiedad o trastornos fóbicos. Un 18% tenían dos o más comorbilidades (5). El Ontario Child Health Study encontró que, en niños entre 4 y 11 años, un 53% de los chicos y un 42% de las chicas que tenían TDAH (DSM-III), tenían al menos otro diagnóstico del eje I. Para las edades de 12 a 16 años, la prevalencia de sujetos con TDAH y al menos otro diagnóstico fue del 48% para niños y del 76% para niñas (6,7).

Una de las más importantes consecuencias de todo esto en la infancia y adolescencia es la aparición de problemas escolares y de rendimiento académico, incluyendo el obtener menos puntuación de la esperada en tests de inteligencia y de habilidades debido a vacíos en el aprendizaje, pobres habilidades de organización y estudio, dificultades en los exámenes por la inatención y la impulsividad, fallos para completar o entregar las tareas para casa, pérdida progresiva de la motivación para el estudio y, finalmente repetición de cursos y fracaso escolar temprano. Además, las dificultades conductuales relativas al TDAH o a la combinación con otras comorbilidades suele llevar a conflictos con estudiantes, compañeros, profesores y padres. El resultado puede ser ocupar lugares especiales en clase, suspensiones o la expulsión. Los compañeros frecuentemente rechazan al

niño con TDAH debido a las agresiones, la impulsividad y el no someterse a las normas (sociales, en los juegos...).

Todas estas dificultades a lo largo del desarrollo pueden acabar determinando una importante limitación en el nivel de formación y, por tanto, menores oportunidades laborales (y más pobres) en la vida adulta, el establecimiento de relaciones disfuncionales con sus iguales o la adscripción a grupos de relación de riesgo, la aparición de una percepción personal y del lugar que ocupan en su mundo de incapacidad o de inferioridad, y, a la postre, una gran limitación de sus oportunidades de éxito y la aparición de otros trastornos mentales secundarios a todo esto (ansiedad, depresión, abuso de sustancias...).

Teniendo en cuenta que, en general, el pronóstico vendrá determinado en gran medida por la gravedad de los síntomas y la existencia de problemas y trastornos coexistentes, se considera que un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado e igualmente precoz influirán de forma determinantemente positiva en su evolución (8), ayudando a prevenir los problemas asociados previamente descritos y reduciendo el riesgo de aparición de conductas de riesgo en la adolescencia y de deterioro en la calidad de vida de estos pacientes, ya sean niños, adolescentes o adultos.

Actualmente se considera que su óptimo abordaje terapéutico pasa por establecer un plan de tratamiento multimodal (esto es, farmacológico y no farmacológico: psicoeducación, modificación de conducta, intervenciones escolares...) (9). Dentro de esta estrategia multimodal, el tratamiento farmacológico es en buena medida una parte crítica del mismo, y con frecuencia indispensable.

Durante muchos años, los psicoestimulantes (metilfenidato y anfetaminas) en formulaciones de acción inmediata han sido el tratamiento farmacológico de primera línea, sino el único, para el TDAH. De eficacia demostrada, esta se veía lastrada, sin embargo, por la corta duración de su efecto, lo que obligaba a administrar varias dosis a lo largo del día. Esto determinaba múltiples inconvenientes: el estigma asociado, la peor adherencia al tratamiento, las dificultades para la administración fuera del hogar... (10). La respuesta a estos problemas se solventó (al menos parcialmente) con el desarrollo de las formulaciones de acción prolongada, que precisan por lo general una sola administración diaria (en la mañana) para controlar los síntomas del TDAH (11).

1.2.- Historia de las anfetaminas en el tratamiento del TDAH

La efedrina, sintetizada por primera vez en 1887 por el químico rumano Lazar Eledeanu en la Universidad de Berlín, es la molécula de la cual deriva la anfetamina, sintetizada a su vez por primera vez en los años 20 del pasado siglo por G.A. Alles, que buscaba un sustituto de aquella más barato y más fácil de producir. Tras descubrir la capacidad estimulante del Sistema Nervioso Central tanto del sulfato de anfetamina como de su isómero la dextroanfetamina, la empresa farmacéutica Smith Kline & French compra a Alles ambas patentes y las introduce en el mercado farmacéutico a primeros de los años 30 (Benzedrina® y Dexedrina®, respectivamente) por sus efectos broncodilatadores (12).

Poco tiempo después, en Noviembre de 1937, Charles Bradley publica su trabajo ya clásico sobre los efectos de la Benzedrina® en el comportamiento de los niños (13). Y ya en esta primera publicación se destaca que el efecto de los psicoestimulantes sobre el comportamiento no es un efecto paradójico, sino la consecuencia de la estimulación de sistemas inhibitorios del SNC, que reducen la actividad al aumentar el control voluntario.

A mediados de los años 70, Gross (14) demuestra la mayor eficacia del isómero dextro de la anfetamina sobre la atención, convirtiéndose este desde entonces en el derivado anfetamínico de uso común para el tratamiento del TDAH en Estados Unidos. Mientras tanto, en la Europa de los años 60 comienzan a retirarse las dichas anfetaminas de liberación inmediata del mercado farmacéutico, fundamentalmente por su potencial de abuso en usos no médicos, siendo España, en 1983, el último de los países en hacerlo. Cincuenta años después, en Febrero de 2013, la Agencia Reguladora de los Medicamentos británica aprueba nuevamente la comercialización de una anfetamina para el tratamiento del TDAH, el profármaco lisdexanfetamina, aprobación a la que posteriormente se suman otros países europeos (a mediados del 2014 en España).

1.3.- Farmacología de las anfetaminas y sus implicaciones clínicas

La estructura química de la anfetamina (figura 1), similar a la de los neurotransmisores catecolamínicos (y sintetizada años antes del descubrimiento de estos), es crítica a la hora de determinar sus efectos terapéuticos, mediante dos supuestos mecanismos (15):

Óscar Herreros
Francisco Díaz Atienza
Xavier Gastaminza
Josué Monzón
Belén Rubio
A. Muñoz

10

1. La similitud de la anfetamina con las catecolaminas endógenas hace que compitan en la recaptación de estas en el espacio sináptico, lo que resulta en una menor recaptación y un aumento de la concentración de catecolaminas en dicho espacio y, por ende, de su disponibilidad; y,
2. Su presencia en el citosol de la terminal presináptica bloquea el almacenamiento de las catecolaminas endógenas en las vesículas presinápticas, e invierte en cierto modo la dirección de los sistemas de recaptación, empujando a estas catecolaminas endógenas al espacio sináptico.

A estos dos mecanismos probablemente se una un tercero consistente en la inhibición de la monoaminoxidasa en el espacio sináptico, que potencia el efecto de aumento de la concentración de catecolaminas en este espacio al disminuir su catabolismo (16).

Así, el efecto primario de la anfetamina es el aumento de la concentración sináptica de las catecolaminas, lo que potencia la neurotransmisión noradrenérgica y dopaminérgica en el SNC. Y, puesto que el TDAH es el resultado final de una disregulación de los sistemas catecolaminérgicos en el córtex prefrontal y sus conexiones subcorticales, el aumento de dopamina y noradrenalina en el espacio sináptico provocado por la anfetamina mejora los síntomas del TDAH al mejorar dicha disregulación (17).

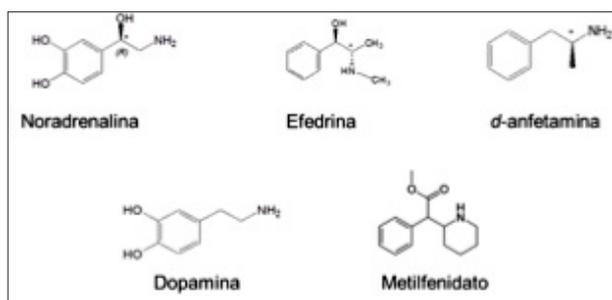


Figura 1. Estructura química de diferentes derivados anfetamínicos. Adaptado de Heal D et al. *J Psychopharmacol* 2013 y Pubchem. Methylphenidate - Compound Summary.

2.- METODOLOGÍA

Se hizo una búsqueda exhaustiva en PubMed con los siguientes términos: lisdexamfetamine, OR lisdexam-

lisdexanfetamina en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): una revisión sistemática global.

phetamine, OR lisdexanfetamina, inicialmente en Octubre de 2014, y posteriormente en Marzo de 2015 para actualizar la redacción inicial. Se obtuvieron 213 entradas en la última búsqueda, de las que se excluyeron las referidas a población adulta y al tratamiento de patologías diferentes al TDAH como objetivo principal del estudio.

3.- FARMACOLOGÍA DE LA LISDEXANFETAMINA

3.1.- Justificación clínica

En general, los psicoestimulantes (tanto el metilfenidato como la anfetamina) se absorben rápidamente, tienen una baja unión a proteínas plasmáticas, y su metabolismo es rápido, si bien su pico plasmático, la duración de su efecto y su eliminación dependen en gran medida de su formulación (18). Todo ello determina que sus efectos clínicos se inicien alrededor de los 30 minutos tras su administración oral, y duren unas cuatro horas. Esto ha llevado a la búsqueda de formulaciones que, bien prolongando su liberación, bien enlenteciendo su absorción, alarguen la duración de su efecto, con el objetivo de alcanzar el efecto óptimo durante el mayor tiempo posible con una sola administración diaria. Más allá de su comodidad, las formulaciones de administración única diaria mejoran la adherencia al tratamiento, evitan la necesidad de administraciones fuera del hogar y el estigma asociado, y resuelven el problema de los valles de eficacia durante el día (los periodos entre tomas de menor o nula eficacia del fármaco) (15).

3.2.- Química general

La lisdexanfetamina dimesilato (LDX) está compuesta por el enantiómero dextro-anfetamina unido por su grupo amino mediante un enlace covalente al aminoácido L-lisina, para formar un éster conjugado soluble en agua (figura 2). Este éster conjugado conforma un profármaco,

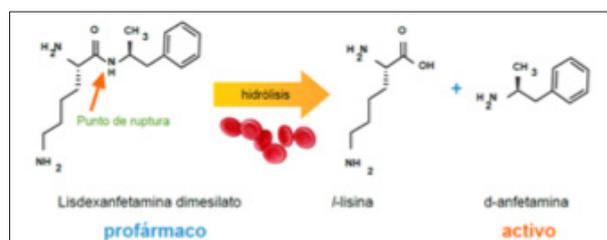


Figura 2. Profármaco lisdexanfetamina dimesilato. Adaptado de Pennick M et al. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 317-327

un compuesto farmacológicamente inactivo que se hará activo en el organismo mediante su conversión metabólica, una hidrólisis enzimática que separa la d-anfetamina de la L-lisina, haciendo así que la primera pueda ser farmacológicamente activa (19).

Un profármaco es, esencialmente, la modificación de un fármaco sin comprometer su afinidad por el receptor. Este tipo de modificaciones, desarrolladas para mejorar alguna propiedad farmacocinética del fármaco (absorción, distribución, metabolismo y/o excreción), modifican el fármaco temporalmente sin afectar su actividad primaria, que podrá desarrollar tras un proceso de biotransformación en el organismo. Así, se puede definir un profármaco como un agente terapéutico inactivo per se, que es transformado in vivo en uno o más metabolitos activos mediante la eliminación de grupos no tóxicos y transitorios que se le han añadido previamente para modificar o eliminar propiedades no deseadas del fármaco (20).

En el caso que nos ocupa, la adición de la L-lisina a la d-anfetamina forma un éster hidrosoluble que posibilita la liberación gradual, estable y prolongada de la anfetamina con escasa variación inter e intraindividual, proporciona concentraciones plasmáticas mantenidas de anfetamina gracias a su forma de bioconversión (hidrólisis enzimática en la membrana de los glóbulos rojos), y dificulta su uso recreativo al ser una molécula inactiva y no manipulable antes de esta bioconversión (21).

3.3.- Farmacocinética

Una vez administrada por vía oral, la LDX se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y alcanza su concentración plasmática máxima alrededor de la hora y media tras su ingesta. Su administración en ayunas o con comida no implica variaciones en su concentración plasmática máxima ni en el área bajo la curva, ni su administración disuelta en agua, pero una ingesta rica en grasas sí puede retrasar el momento en que alcanza su concentración máxima hasta en 1 hora. No obstante este retraso en la T_{max} no se corresponde con un efecto clínico significativo (22).

Mantiene una solubilidad prácticamente constante en un rango de pH de 1 a 8, lo que implica que las variaciones en el pH gastrointestinal no afectan en absoluto a su absorción (23).

Tras su administración vía oral, la exposición plasmática en comparación con la anfetamina de

liberación inmediata hace que se reduzca en un 50% la concentración máxima y que se doble su vida media (24).

Una vez en sangre, el profármaco LDX se escinde en la molécula activa d-anfetamina y el aminoácido L-lisina merced a un proceso de hidrólisis enzimática controlada en el que intervienen enzimas eritrocitarias, con una farmacocinética lineal (hay una relación directa y proporcional entre dosis y área bajo la curva) (25). Carece de primer paso hepático, es decir, no es en absoluto metabolizada por ninguna fracción del citocromo P450, lo que implica un casi nulo potencial de interacción con otros fármacos (26).

La unión de la d-anfetamina a la L-lisina alarga la disponibilidad de la primera en sangre, de modo que la vida media de la LDX en sangre es menor de una hora, pero la de la d-anfetamina está entre 9 y 13 horas. Este efecto es debido a que su hidrólisis tiene una tasa limitante, por lo que solo admite una determinada cantidad de profármaco, lo que enlentece y prolonga el proceso. Por todo esto, el inicio de su efecto se produce dentro de la primera hora tras su administración oral (según se ingiera con o sin comida), la d-anfetamina alcanza su concentración plasmática máxima entre tres y cuatro horas tras su ingesta, y su efecto farmacológico se prolonga hasta las 13 horas (27).

3.4.- Farmacodinámica

La farmacodinámica de la d-anfetamina comprende la inhibición de la recaptación de monoaminas (dopamina y noradrenalina), la estimulación de su liberación en el espacio sináptico, y la inhibición de la actividad catabólica de la monoamino-oxidasa (23). Todo ello determina un aumento de la dopamina y la noradrenalina extracelulares a nivel del córtex prefrontal y los sistemas fronto-subcorticales, compensando la deficiencia de monoaminas en el espacio sináptico que se postula como la vía final común en la etiología del TDAH (28).

3.5.- Toxicología

La LDX es 5 veces menos letal administrada vía oral que la d-anfetamina, debido posiblemente a la saturación de sus procesos de hidrólisis y a la limitación de entrada de sustrato de las enzimas responsables de estos. No se ha demostrado tampoco evidencia alguna de potencial carcinógeno ni teratógeno, ni genotoxicidad (29). Por otra parte, debe tenerse en cuenta que se excreta en leche materna, por lo que no debe emplearse durante

Óscar Herreros
Francisco Díaz Atienza
Xavier Gastaminza
Josué Monzón
Belén Rubio
A. Muñoz

Lisdexanfetamina en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): una revisión sistemática global.

12

la lactancia, y que produce resultados positivos en las pruebas de control de drogas, incluidas las que se hacen en las competiciones deportivas, al igual que ocurre con otros tratamientos utilizados para el tratamiento farmacológico del TDAH.

4.- PERFIL CLÍNICO DE LA LISDEXANFETAMINA: revisión de estudios

4.1.- Justificación clínica

En España, el metilfenidato de liberación inmediata fue durante años el único tratamiento disponible para el TDAH. Hace apenas 10 años comenzó a ampliarse el arsenal terapéutico, primero con formulaciones de metilfenidato de liberación prolongada, y posteriormente, con fármacos no psicoestimulantes (atomoxetina). Si bien las tasas de respuesta a estos tratamientos son altas (cerca de un 70% de los pacientes presentan respuesta clínica, y cerca de un 50% alcanzan la normalización sintomática) (30), se sabe que al menos un 25% de los pacientes que no responden a una molécula psicoestimulante sí lo hacen a otra, lo que implica alcanzar en la clínica una tasa de respuesta cercana al 90% (31). Este altísimo nivel de respuesta sobre el ya de por sí alto nivel de partida justifica sobradamente la presencia de un nuevo psicoestimulante en la clínica, más si pensamos en ese 50% de pacientes que no alcanza la normalización clínica.

4.2.- Seguridad y tolerabilidad de la lisdexanfetamina

4.2.1.- Seguridad y tolerabilidad de la lisdexanfetamina en los estudios a corto plazo

Los efectos secundarios referidos en los estudios realizados con LDX son similares a los de otros psicoestimulantes, tanto en cantidad como en calidad. Los más frecuentemente presentes son: disminución del apetito, disminución de peso, irritabilidad, insomnio, dolor de cabeza, y dolor abdominal. No se han referido cambios clínicamente relevantes en signos vitales, pruebas de laboratorio ni electrocardiogramas.

Uno de los primeros estudios publicados fue el de Biederman et al. (32), un estudio aleatorizado que incluía a 52 niños de entre 6 y 12 años. En este estudio, el insomnio, la disminución del apetito y la anorexia fueron los efectos adversos más frecuentes. Se detectaron cambios en el intervalo QTc del electrocardiograma,

así como en la tensión arterial diastólica y en el pulso, pero ninguno de ellos fue significativo ni clínicamente relevante.

Biederman et al. publican otro estudio aleatorizado el mismo año (33), en el que incluyen 290 niños de entre 6 y 12 años. La mayor parte de los efectos secundarios se refirieron en la primera semana de tratamiento, y en su mayor parte se resolvieron a lo largo de las 4 semanas que duró el estudio. Estos fueron: disminución del apetito, pérdida de peso, insomnio, dolor abdominal, dolor de cabeza, irritabilidad, náuseas, y vómitos. Un 9% de los sujetos se retiró del estudio por su causa. Tampoco en este estudio hubo cambios significativos en el electrocardiograma, el pulso ni la tensión arterial.

En otro estudio con 318 niños de 6 a 12 años, abierto y de 2 meses de duración, también la tolerancia fue buena (34). Los efectos secundarios presentes en más del 10% de los niños fueron: disminución del apetito, disminución de peso, irritabilidad, insomnio, dolor de cabeza, y dolor abdominal. Hubo dos pacientes que presentaron efectos adversos importantes: una niña de 12 años con historia clínica de síncope presentó un episodio sincopal con 60 mg de lisdexanfetamina, pero completó el estudio exitosamente; y un niño de 7 años que tenía un holter implantado tras haber sufrido un casi-ahogamiento presentó una parada sinusal de 6 segundos de duración que, aunque no se relacionó con la LDX, llevó al paciente a abandonar el estudio.

En el año 2010, Wigal et al. publicaron un estudio aleatorizado que incluyó a 117 niños de 6 a 12 años, analizando los resultados según sexo (varón / mujer) y edad (6-9 / 10-12 años). Los efectos secundarios más frecuentes fueron: disminución del apetito, insomnio, dolor de cabeza, irritabilidad, labilidad emocional, y dolor abdominal. Hubo también pequeños incrementos de la tensión arterial (diastólica y sistólica) y el pulso, sin significación clínica. Los niños presentaron más dolor abdominal, dolor de cabeza, labilidad emocional e insomnio, y las niñas, más náuseas y más disminución de peso. La edad sin embargo no determinó perfiles diferenciados de efectos adversos (35).

Wigal et al., en un pequeño estudio abierto con 13 pacientes sin tratamiento previo y 14 pacientes que ya habían tomado algún psicoestimulante, encontraron un perfil cualitativo similar de efectos secundarios en ambos grupos, aunque los pacientes naïve refirieron mayor cantidad de estos (36).

En 2013 se publicó el primer estudio con LDX en población europea, un estudio multicéntrico doble ciego aleatorizado de 7 semanas de duración llevado a cabo en 10 países europeos. Incluyó a 336 pacientes de 6 a 17 años aleatorizados con una razón 1:1:1 en tres grupos de tratamiento: con LDX, con metilfenidato-OROS, o con placebo, y de los cuales 196 completaron el estudio. Un 72% de los pacientes en tratamiento con lisdexanfetamina presentaron algún efecto adverso, frente al 65% con MTF-OROS y al 57% con placebo. Los más frecuentes con LDX fueron: disminución del apetito, dolor de cabeza, insomnio, disminución de peso, náuseas y anorexia. Se produjeron 5 abandonos del estudio en este grupo, por vómitos, anorexia, disminución del apetito, angina de pecho (que se consideró leve y no constituyó un efecto adverso grave), taquicardia, disminución de peso y/o insomnio. Hubo también (tanto en este grupo como en el del MTF-OROS) discretos aumentos de pulso, latidos, y tensión arterial diastólica y sistólica, clínicamente irrelevantes. El perfil y la frecuencia de los efectos secundarios en el grupo en tratamiento con lisdexanfetamina fueron similares a los del grupo con MTF-OROS (37).

Dittmann et al. publicaron en 2013 un estudio aleatorizado multicéntrico de lisdexanfetamina frente a atomoxetina que incluyó 267 pacientes (de 6 a 17 años) de 51 centros de USA, Canadá y Europa. De ellos, 200 completaron el estudio, de 9 semanas de duración. Refirieron efectos secundarios un 72% de los pacientes en tratamiento con LDX y un 71% de los tratados con atomoxetina, con 8 y 10 abandonos respectivamente (en el grupo de LDX por agitación, disminución de peso, escoriaciones, indiferencia, irritabilidad, náuseas, somnolencia y/o tics; en el grupo de atomoxetina por dolor de cabeza, irritabilidad, molestias epigástricas, fatiga, gripe, malestar, náuseas, sedación, somnolencia y/o dolor abdominal). Los efectos secundarios más frecuentes fueron: disminución del apetito, disminución de peso, dolor de cabeza, náuseas, insomnio, fatiga, nasofaringitis, estreñimiento, boca seca, irritabilidad, vómitos, sedación, somnolencia, dolor abdominal, infección del tracto respiratorio alto, y diarrea, con un perfil similar para ambos tratamientos. Se produjeron discretos incrementos de la tensión arterial diastólica y sistólica y del pulso, clínicamente no significativos (38).

El uso de psicoestimulantes siempre ha generado preocupación sobre sus efectos sobre el sueño,

preocupación que ha aumentado con la lisdexanfetamina por la mayor duración de su efecto. Al hilo de esto, Giblin et al. llevaron a cabo un estudio con 24 sujetos de 6 a 12 años, en el cual no encontraron problemas de sueño asociados al tratamiento con LDX con medidas subjetivas ni objetivas (polisomnografía y actígrafo). Incluso los pacientes en tratamiento activo refirieron una discreta mayor eficiencia del sueño que los del grupo placebo (39).

En resumen, LDX ha demostrado una buena tolerabilidad en los estudios a corto plazo en niños (a partir de 6 años) y adolescentes, con un perfil de efectos secundarios (en calidad y frecuencia) similar al del metilfenidato y la atomoxetina. En menores de 6 años, si bien la d-anfetamina tiene un perfil bien estudiado de seguridad y eficacia, no existen a la fecha estudios específicos con LDX.

4.2.2.- Seguridad y tolerabilidad de la lisdexanfetamina en los estudios a largo plazo

En la actualidad ya hay publicados varios estudios sobre el uso de LDX a largo plazo (más de 6 meses), la mayoría estudios abiertos de continuidad de estudios aleatorizados a corto plazo, lo que permite establecer un perfil razonable de seguridad.

Los tres estudios de extensión publicados (40,41,42) presentan unos efectos secundarios similares a los de los estudios a corto plazo: disminución del apetito, pérdida de peso, dolor de cabeza, insomnio, dolor abdominal, infección de tracto respiratorio superior, irritabilidad, nasofaringitis, vómitos, tos y gripe. Determinaron un 9, 6 y 16% de abandonos, respectivamente (por insomnio, agresividad, irritabilidad, disminución del apetito, y/o afecto deprimido). Los cambios en signos vitales (tensión arterial, pulso) y en el electrocardiograma fueron modestos, y sin relevancia clínica.

Hammerness et al. estudiaron los efectos adversos cardiovasculares a largo plazo de la LDX en un estudio abierto retrospectivo con 15 pacientes adultos con TDAH en tratamiento con 70 mg durante 6 meses. Los tests de ecocardiografía transtorácica y ejercicio cardiopulmonar mostraron cambios en la función sistólica y los índices diastólicos en el ventrículo izquierdo en reposo, sin relación con una posible cardiomiopatía ni cambios relevantes en la función cardíaca en máximo rendimiento (43).

Otra preocupación habitual relacionada con el uso

Óscar Herreros
Francisco Díaz Atienza
Xavier Gastaminza
Josué Monzón
Belén Rubio
A. Muñoz

14

prolongado de psicoestimulantes es la posibilidad de que se produzca un retraso en el crecimiento. Faraone et al., en un estudio de seguimiento de 15 meses de 282 niños tratados con LDX, valoraron este efecto mediante el peso, talla, e índice de masa corporal, comparados con las normas del Center for Disease Control, encontrando una disminución estadísticamente significativa en estos tres parámetros respecto a lo esperado por edad, y asociada a los niños con mayor peso y talla, a aquellos que no habían sido expuestos previamente a psicoestimulantes, y a aquellos con mayor exposición acumulada al fármaco (44). Sin embargo, los datos actualmente disponibles no son suficientes para concluir nada en relación con la talla y el peso en la vida adulta, al no proporcionar información referida a la talla final, por lo que cara a la clínica se recomienda seguir durante el tratamiento una cuidadosa monitorización de estos parámetros.

4.2.3.- Seguridad y tolerabilidad de la lisdexanfetamina: datos post-comercialización

Spiller et al. (45) describen los 28 casos de efectos adversos comunicados a alguno de los 5 centros de toxicología de USA en los 10 primeros meses de comercialización del fármaco en dicho país, la mayor parte de los cuales se produjeron en la primera semana de tratamiento. Los efectos relatados fueron: agitación (43%), taquicardia (39%), insomnio (29%), distonía (29%), vómitos (18%), dolor precordial (14%), alucinaciones (11%), y nerviosismo (11%). Se han publicado además casos clínicos únicos de alopecia (46) y de hepatitis eosinofílica (47) en pacientes en tratamiento con lisdexanfetamina, y de corea (48) y síndrome serotoninérgico (49) en ingestas accidentales.

4.2.4.- Potencial de abuso de la lisdexanfetamina

El potencial de abuso es una preocupación común a la hora de trabajar con psicoestimulantes. Este potencial depende, fundamentalmente, de la forma de liberación de cada fármaco y de sus propiedades farmacocinéticas.

La vía de conversión del profármaco inactivo en d-anfetamina activa determina un aumento lento de sus niveles en sangre, lo que implica una baja posibilidad de abuso (50). Puesto que su farmacocinética es prácticamente igual ya se ingiera o se esnife (51), esta baja posibilidad de abuso lo es para su uso por cualquiera de estas vías.

Lisdexanfetamina en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): una revisión sistemática global.

En cuanto a la posibilidad de uso endovenoso, un estudio realizado con 12 adultos toxicómanos por esta vía determinó que la inyección de 50 mg de lisdexanfetamina no era diferente de la de placebo en términos de “agrado” (52).

Los datos de seguimiento del mercado obtenidos en USA confirman los resultados de estos estudios, indicando una bajísima cantidad de referencias sobre uso no médico (figura 3) (53).

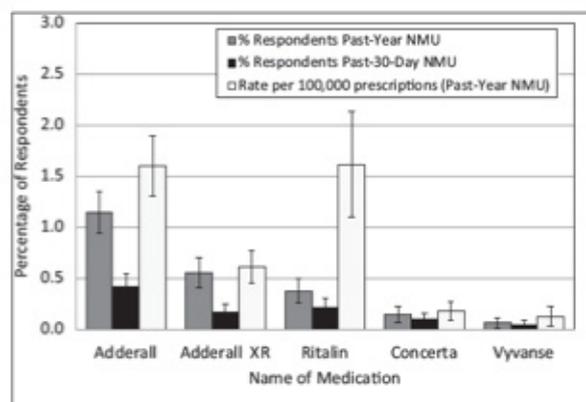


Figura 3. Prevalencia del uso no médico de estimulantes para el tratamiento del TDAH. Adaptado de Cassidy et al. Journal of Attention Disorders 2012 (Vyvanse es el nombre de Elvanse en EEUU).

4.3.- Eficacia de la lisdexanfetamina

4.3.1.- Eficacia de la lisdexanfetamina frente a placebo en los estudios a corto plazo

La eficacia de la lisdexanfetamina se ha evaluado en una importante cantidad de estudios a corto plazo, tanto estudios de registro dentro del programa de desarrollo clínico del fármaco llevado a cabo por Shire, la empresa farmacéutica propietaria, como estudios no desarrollados directamente por dicha empresa.

El primer estudio de lisdexanfetamina publicado fue el de Biederman et al. (33), un estudio controlado de fase III, aleatorizado, de 4 semanas de duración, con dosis forzadas, que incluía a 290 niños de 6 a 12 años repartidos en cuatro cohortes de tratamiento: 1) placebo; 2) 30 mg de LDX durante 4 semanas; 3) 30 mg de LDX una semana y 50 mg las tres semanas restantes; y 4) 30

mg la primera semana, 50 mg la segunda, y 70 mg las dos semanas siguientes. La puntuación obtenida por los pacientes tratados con lisdexanfetamina respecto al grupo placebo en la ADHD Rating Scale de DuPaul (ADHD-RS-IV), la medida primaria de eficacia, disminuyó de forma estadísticamente significativa, desde la primera semana, en los tres grupos, y más a mayor dosis (hasta 4-5 veces en el brazo de 70 mg: -26.7 puntos frente a -6.2 puntos en el grupo placebo). Al finalizar el estudio, el tamaño del efecto calculado para la LDX fue de 1.21, 1.34, y 1.60 respectivamente para 30, 50 y 70 mg. Estos resultados se obtuvieron también con las medidas secundarias de eficacia: la Escala de Conners-revisada para padres y la Escala de Impresión Clínica Global.

También en el año 2007, el mismo grupo investigador publica un estudio aleatorizado de fase II con 52 niños de 6 a 12 años valorados en un entorno escolar simulado (32). Tras un periodo de lavado de 3 días, todos los pacientes se trataron con sales mixtas de anfetamina de liberación prolongada en un proceso de aumento semanal de dosis según respuesta clínica durante tres semanas (10mg – 20mg - 30mg). Tras esta fase, todos los pacientes entraron en una segunda fase aleatorizada cruzada de tres brazos, en la que cada uno recibía durante una semana placebo, sales mixtas de anfetaminas a la dosis previamente determinada para cada uno, o LDX en una dosis equivalente a la de la anterior, de forma consecutiva y en orden aleatorio. Hubo una reducción estadísticamente significativa en la puntuación de la escala para TDAH SKAMP Rating Scale, en la Permanent Product Measure of Performance (PERMP), y en la Impresión Clínica Global (CGI), tanto en el brazo de sales mixtas de anfetaminas como en el de lisdexanfetamina respecto a placebo, y sin diferencia entre ambos brazos de tratamiento activo.

Wigal et al. publican en el año 2009 un estudio abierto de dos fases: una primera abierta de optimización de dosis de lisdexanfetamina de 4 semanas de duración, y una segunda aleatorizada cruzada con dos brazos de una semana de duración cada uno, placebo y LDX a la dosis óptima para cada paciente (todos ellos pasan por ambos brazos de forma consecutiva y aleatoria). Se incluyeron 117 sujetos de 6 a 12 años, evaluados mediante las escalas SKAMP y PERMP a lo largo del último día de cada semana de la segunda fase, en un entorno escolar simulado de una clase con 10 a 16 participantes: llegaban a las 6 am sin haber tomado el tratamiento asignado,

se les evaluaba por primera vez a las 6:30, recibían el tratamiento a las 7 am, y se reevaluaban tras 1.5, 2.5, 5, 7.5, 10, 12 y 13 horas post-dosis. En relación con el placebo, el grupo con tratamiento activo presentó una mejoría estadísticamente significativa en todos los momentos de evaluación y con ambas escalas (54).

En este mismo año, Findling et al. publican un estudio abierto de optimización de dosis de 7 semanas de duración, en el que participan 318 niños de 6 a 12 años, evaluados mediante la ADHD-RS-IV, más la Escala de Impresión Clínica Global (CGI), la Expression and Emotion Scale for Children (EESC), y la Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF). El estudio se inicia desde una dosis de 20 mg de LDX, con incrementos de 10 mg cada semana según respuesta clínica hasta un máximo de 70 mg. Al final del estudio, la mejoría media de la ADHD-RS-IV (desviación estándar) fue de 28.6 puntos (10.9) ($p < 0.0001$). La mayoría de los pacientes (89.9%) se consideraron “mejorados” (CGI de 1 ó 2), y también hubo mejorías estadísticamente significativas en las escalas EESC (tanto en la puntuación total como en cada subescala) y BRIEF (34).

En el año 2010, Wigal et al. publicaron un estudio aleatorizado con 117 niños de 6 a 12 años, analizando los resultados según sexo (varón / mujer) y edad (6-9 / 10-12 años). Tras una primera fase abierta de optimización de dosis (entre 30 y 70 mg/día de lisdexanfetamina), los pacientes pasaron a una segunda fase ciega, aleatorizada y cruzada, con placebo frente a la dosis individual optimizada de 2 semanas de duración (una en cada brazo). La valoración se realizó con las escalas ADHD-RS-IV, SKAMP y PERMP. Todos los grupos (tanto discriminados por edad como por sexo) presentaron mejorías estadísticamente significativas en todas las escalas, con un tamaño del efecto medido según la ADHD-RS-IV total de 1.4 (1.4 para la subescala de atención y 1.3 para la de hiperactividad-impulsividad), sin diferencias por edad ni por sexo (35).

El primer estudio publicado con población exclusivamente europea (37) es un estudio multicéntrico ciego aleatorizado de 7 semanas de duración, con dosis optimizadas (30, 50 ó 70 mg/día de LDX, según respuesta), llevado a cabo en 10 países europeos. Incluyó a 336 pacientes de 6 a 17 años aleatorizados con una razón 1:1:1 en tres grupos de tratamiento: LDX (n=113), MTF-OROS (n=112), o placebo (n=111), de los cuales 196 completaron el estudio. Los abandonos se debieron

Óscar Herreros
Francisco Díaz Atienza
Xavier Gastaminza
Josué Monzón
Belén Rubio
A. Muñoz

Lisdexanfetamina en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): una revisión sistemática global.

16

fundamentalmente a ineficacia de la intervención (11 en el grupo de LDX, 22 en el grupo de MTF-OROS, y 54 en el grupo placebo). Los pacientes se evaluaron mediante la ADHD-RS-IV como medida primaria de eficacia, y la CGI como medida secundaria. La puntuación media de la ADHD-RS-IV disminuyó 24 puntos en el grupo de LDX frente a los 6 puntos en el grupo placebo, siendo la diferencia estadísticamente significativa durante todo el estudio y ya desde la primera semana, lo que supuso un tamaño del efecto de 1.8 (figura 4).

Las diferencias fueron también estadísticamente significativas en cada una de las dos subescalas de la ADHD-RS-IV (inatención, con un tamaño del efecto de 1.72, e hiperactividad-impulsividad, con un tamaño

estudio (55), en el que se analizaban los resultados obtenidos mediante la Conners' Parent Rating Scale-Revised (CPRS-R) completada por los padres en tres momentos del día (tras la administración del tratamiento a las 7 am: a las 10 am, 14 pm y 18 pm), inicialmente en un día del fin de semana anterior a cada visita, aunque posteriormente se modificó el diseño para hacer la valoración sólo en tres momentos del estudio: un día del fin de semana anterior a iniciar el tratamiento, el día 28 (visita 4), y el día 49 (visita 7). El objetivo era valorar la duración del efecto terapéutico del fármaco. A pesar de la modificación a posteriori del protocolo, finalmente se dispuso de los datos de todas las visitas de la mayoría de los pacientes. Los resultados del CPRS-R total en

el grupo tratado con LDX disminuyeron progresivamente a lo largo de todo el estudio, y fueron mejores que los del grupo placebo de forma estadísticamente significativa desde la primera visita de revisión y en todas y cada una de ellas, y en cada momento del día objeto de valoración (con un tamaño del efecto de 1.42 a las 10 am, de 1.41 a las 14 pm, y de 1.30 a las 18 pm).

Se han publicado también algunos estudios realizados específicamente con población adolescente. Findling et al., en un estudio de 4 semanas, doble ciego, de dosis forzadas (30 mg, 50 mg y 70 mg de LDX), valoraron a 314 pacientes de 13 a 17 años, aleatorizados para recibir placebo o entrar en el brazo de dosis forzadas del fármaco activo (56). El cambio medio de la puntuación total

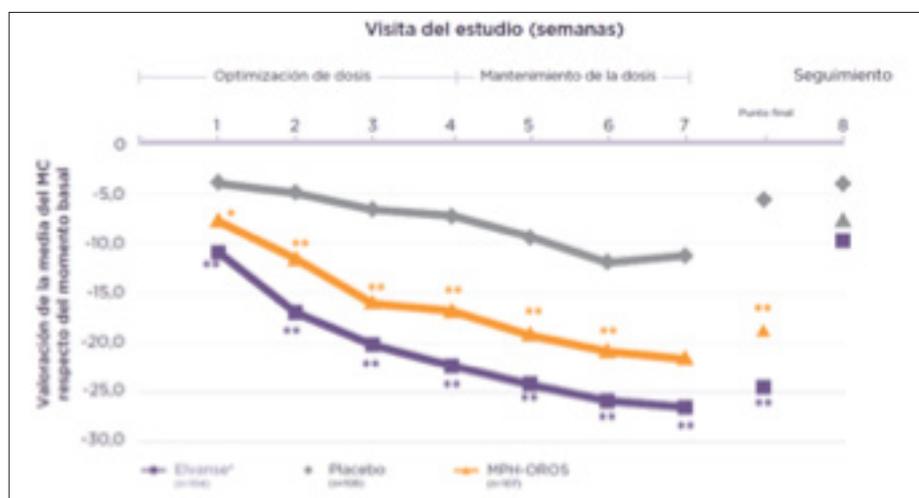


Figura 4. Puntuación en la escala ADHD-RS-IV para cada brazo de tratamiento. Variaciones en la media de MC (\pm EE) en la puntuación total media de ADHD-RS-IV con respecto al momento basal en cada visita del estudio (conjunto de análisis completo). * $p < 0,01$ ** $p < 0,001$ basado en la diferencia en la variación de la media de MC (fármaco activo – placebo). El punto final es la última visita posterior al momento basal durante el tratamiento del período de optimización de la dosis o de mantenimiento de la dosis (visitas 1–7) con una puntuación total de la ADHD-RS-IV válido. La visita 7 se realizó el último día de tratamiento y el intervalo entre las visitas 7 y 8 fue un período de lavado posttratamiento de 1 semana. Una disminución en la puntuación total de la ADHD-RS-IV con respecto al momento basal indica una mejoría en la sintomatología de TDAH.

del efecto de 1.6). En cuanto a la CGI, un 78% de los pacientes del grupo de lisdexanfetamina obtuvo una puntuación de 1 ó 2 al final del estudio, y las puntuaciones fueron mejores de forma estadísticamente significativa respecto a placebo desde la primera semana y en todas y cada una de las valoraciones (semanales).

Se publicó posteriormente un nuevo artículo de este

de la ADHD-RS-IV fue de -18.3, -21.1, y -20.7 para 30, 50, y 70 mg/día de lisdexanfetamina respectivamente, y de -12.8 para el placebo (todas ellas fueron diferencias estadísticamente significativas). Con la CGI-I, el 69.1% de los pacientes con lisdexanfetamina obtuvieron una puntuación de 1 ó 2, frente al 39.5% con placebo ($p < 0.0001$).

DuPaul et al. valoraron la eficacia de LDX en 24 estudiantes universitarios con TDAH (de 18 a 28 años) en un estudio cruzado, doble ciego controlado con placebo, comparándolos además con un grupo similar de 26 estudiantes sin psicopatología (57). LDX se asoció con una notable disminución de los síntomas de TDAH, y con una mejoría en el funcionamiento ejecutivo, aunque este último mantuvo importantes diferencias respecto al de la población control sana.

El primer estudio que valora la respuesta a LDX mediante el criterio de remisión sintomática (definida en el estudio como una puntuación en la escala ADHD-RS-IV de 18 ó menos puntos) es el publicado por Findling et al. en el año 2010 (58). Se trata de un estudio de 4 semanas, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de dosis forzadas, en el que participaron 290 niños de 6 a 12 años aleatorizados en cuatro brazos paralelos: placebo, 30 mg de LDX, 50 mg, y 70 mg (los brazos de dosis mayores recibieron 30 mg la primera semana, con incrementos semanales a 50 mg primero y a 70 mg la siguiente semana los de este último brazo). De los 290 pacientes iniciales, 72 recibieron placebo, 213 LDX, y 5 no fueron finalmente aleatorizados. De estos 213 niños, el 79,3% respondieron al tratamiento (disminución de un 30% o más en la puntuación de la ADHD-RS-IV y CGI de 1 ó 2), y el 67,1% alcanzaron la remisión sintomática.

Un grupo de estudios ha valorado la eficacia de la LDX en niños y adolescentes con TDAH previamente tratados con otros fármacos, analizando los resultados en función del tratamiento previo. Así, Jain et al. (59) realizaron un análisis post-hoc de los datos de un estudio previo (33) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de dosis forzadas, con pacientes de 6 a 12 años, para evaluar la eficacia clínica de LDX según hubieran sido tratados previamente o no con metilfenidato. Los pacientes fueron valorados con las escalas ADHD-RS-IV, CPRS-R, y CGI-I, definiendo la respuesta clínica como una disminución de al menos el 30% en las puntuaciones de la ADHD-RS-IV y una puntuación de 1 ó 2 en la CGI-I, y la remisión sintomática como una puntuación de 18 ó menos en la ADHD-RS-IV. De los 290 pacientes incluidos, 28 estaban recibiendo tratamiento con metilfenidato antes de iniciar el estudio, y 26 fueron clasificados como no respondedores. De estos 26, 19 fueron tratados con LDX y 7 con placebo, y se logró respuesta clínica en 15 (79%) y 3 (42%) pacientes respectivamente. Alcanzaron

la remisión sintomática 12 (63%) y 1 (14%) pacientes respectivamente, con un NNT (Número Necesario para Tratar) de 2.1 en el total de pacientes, y de 2 en el grupo de no respondedores a MTF.

El mismo grupo investigador publicó en 2013 (60) un análisis similar de dos estudios previos realizados en niños de 6 a 12 años (34,54), utilizando los mismos criterios de respuesta clínica y de remisión sintomática que en el precedente. De los 318 pacientes del estudio de Findling et al. (34), 83 habían recibido tratamiento con metilfenidato dentro de los 6 meses previos al inicio del estudio, y su respuesta a LDX fue similar a la del total de pacientes, obteniéndose una respuesta clínica en el 87% de ellos, y la remisión sintomática en el 42%. De los 129 pacientes del estudio de Wigal et al. (54), 67 habían recibido tratamiento con metilfenidato dentro de los 6 meses previos al inicio del estudio, y su respuesta a LDX fue también similar a la del total de pacientes, obteniéndose una respuesta clínica en el 81% de ellos, y la remisión sintomática en el 28%, con un tamaño del efecto de 1.4 para ambos grupos (129 / 67) con la escala ADHD-RS-IV.

En el año 2014, Coghill et al. (61) publican igualmente un análisis post hoc similar a los anteriores sobre los datos de su estudio previo (37,55). De los 317 pacientes aleatorizados, 182 habían recibido tratamiento previo para el TDAH, fundamentalmente metilfenidato (158 pacientes). Ambos subgrupos de pacientes previamente tratados respondieron a LDX de forma similar a la población total del estudio.

Teniendo en cuenta que todos los estudios consideran como no elegibles a aquellos pacientes ya en tratamiento y con una respuesta adecuada, estos datos obtenidos post-hoc indican que el fracaso previo del tratamiento con metilfenidato no predice una peor respuesta a LDX que la obtenida en pacientes naïve, lo que le confiere un considerable potencial terapéutico. No obstante, cabe destacar que en el análisis de Coghill et al. (61), los pacientes previamente tratados y aleatorizados al brazo de MTF-OROS también obtuvieron una respuesta similar a la del total de este subgrupo, lo que sugiere que al menos una parte de los fracasos terapéuticos previos con MTF pudo deberse al empleo de una dosis infraterapéutica (ya fuera por una mala indicación médica, o por problemas de adherencia al tratamiento), cuestión resuelta en el estudio al emplear una estrategia de optimización de dosis y un seguimiento clínico estrecho.

Óscar Herreros
Francisco Díaz Atienza
Xavier Gastaminza
Josué Monzón
Belén Rubio
A. Muñoz

Lisdexanfetamina en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): una revisión sistemática global.

18

Refuerza estos datos el estudio de Gandía-Benetó et al. (31), un estudio observacional prospectivo de pacientes tratados con LDX por mala respuesta previa a metilfenidato en su mayoría (por falta de cobertura o por falta de efecto). Se incluyeron 41 pacientes de 6 a 19 años, evaluados mediante la ADHD-RS-IV, la CGI-I, la escala de evaluación de deterioro funcional de Weiss (WFIRS), y el perfil de salud infantil CHIP-AE. Los sujetos se siguieron clínicamente a lo largo de 9 meses, partiendo de una puntuación basal media previa en la ADHD-RS-IV de 24.54 ± 6.3 . En la valoración a los 6 meses, la puntuación media fue de 17.77 ± 5.9 , y a los 9 meses de 12.01 ± 3.2 , lográndose la remisión sintomática en el 86% de los pacientes. Con la CGI-I se obtuvieron también puntuaciones menores y estadísticamente significativas a los 6 y 9 meses. El resto de las escalas no arrojaron cambios estadísticamente significativos.

4.3.2.- Eficacia de la lisdexanfetamina frente a placebo en los estudios a largo plazo

A pesar de que LDX constituye una relativa novedad terapéutica, sobre todo si se compara con los otros tratamientos disponibles en la clínica, posee ya un cuerpo de estudios de seguimiento a largo plazo publicados sobre el mantenimiento en el tiempo de su eficacia demostrada a corto plazo.

El primero de ellos fue el publicado por Findling et al. en 2008 (40), un estudio de fase III abierto multicéntrico en el que se evaluaba la seguridad, tolerabilidad y eficacia de LDX a lo largo de 12 meses en 272 niños de 6 a 12 años (189 niños y 83 niñas) procedentes de dos estudios a corto plazo doble ciego previos (32,33). Inmediatamente después de finalizar los estudios ciegos, los pacientes entraban en una segunda fase abierta de 11 meses de duración, en la que eran tratados con LDX a la dosis óptima determinada en los estudios previos (aunque el estudio permitía su modificación durante el seguimiento según la respuesta clínica). La evaluación primaria de eficacia se realizó mediante la ADHD-RS-IV, y la secundaria con la CGI. A la finalización del estudio al cabo del año, la puntuación total media de la ADHD-RS-IV mejoró más de un 60% (27.2 puntos) comparada con la basal antes de iniciarse el tratamiento ($p < 0.001$), así como la de sus subescalas de inatención (13.4 puntos, >60%) e hiperactividad-impulsividad (13.8 puntos, 66%) ($p < 0.001$ para ambas). Estos cambios se detectaron desde la visita basal, y se mantuvieron estables

en todas las visitas del estudio (mensuales). En cuanto a las medidas secundarias de eficacia, más de un 80% de los pacientes obtuvieron una puntuación de 1 ó 2 en la CGI-I, de forma consistente en cada visita.

Findling et al. publican en el año 2010 (58) un segundo análisis de los datos del estudio anterior, valorando la respuesta a LDX mediante los criterios de respuesta clínica (disminución de un 30% o más en la puntuación de la ADHD-RS-IV y CGI de 1 ó 2) y de remisión sintomática (definida como una puntuación en la escala ADHD-RS-IV de 18 ó menos puntos). De los 251 pacientes incluidos, un 96% (241 sujetos) habían respondido al tratamiento en la fase ciega, y un 63% (151 sujetos) mantuvieron los criterios de respuesta en todas las visitas de la fase abierta. Además, un 89% (223 sujetos) habían alcanzado la remisión sintomática, y un 46% (102 sujetos) mantuvieron los criterios de remisión en todas las visitas del año de seguimiento.

El estudio doble ciego de 4 semanas de duración con dosis forzadas (30 mg, 50 mg y 70 mg de LDX) de Findling et al. (56) en adolescentes de 13 a 17 años tuvo también una continuación en un estudio abierto multicéntrico de 52 semanas (41), en el que se mantuvieron 265 de los 314 pacientes iniciales de la fase doble ciego. Al final de las 52 semanas, la puntuación total media de la ADHD-RS-IV fue 26 puntos menor que la basal al inicio del estudio doble ciego ($p < 0.001$), y un 87% de los pacientes se consideraron mejorados (ICG-I de 1 ó 2).

En el estudio abierto de extensión (42) de su estudio previo doble ciego con población europea (37), Coghill et al. incluyen 276 pacientes de 6 a 17 años procedentes de dicho estudio en una continuación de 26 semanas de duración, al que siguió una segunda extensión de 6 semanas, doble ciego frente a placebo, de retirada y recaída, en la que entraron los 157 pacientes que completaron la fase abierta. Los abandonos se debieron a: efectos secundarios ($n=44$), retirada del consentimiento ($n=22$), falta de eficacia ($n=21$), pérdida en el seguimiento ($n=11$), no adherencia al protocolo del estudio ($n=7$), y otros factores ($n=5$). Al finalizar las 26 semanas del mantenimiento abierto, la puntuación total media de la ADHD-RS-IV fue 27 puntos menor que la basal al inicio del estudio doble ciego ($p < 0.001$), y un 80% de los 276 pacientes iniciales se consideraron mejorados (ICG-I de 1 ó 2). Tras esta fase, 153 pacientes se aleatorizaron en un ensayo doble ciego de retirada de tratamiento y recaída de 6 semanas de duración, en el

que 76 pacientes se mantuvieron con lisdexanfetamina, y 77 pasaron a placebo. El criterio de recaída fue un aumento de más del 50% en la puntuación total de la ADHD-RS-IV y un incremento en 2 puntos o más en la ICG-I. Completada la fase, recayeron el 16% (n=12) de los pacientes mantenidos con lisdexanfetamina, y el 68% (n=52) de los tratados con placebo ($p < 0.001$), porcentajes que aumentaban si el criterio de recaída era únicamente la puntuación de la ADHD-RS-IV (29% versus 79%).

Por último, el más reciente estudio de Gandía-Beneto et al. (31), un estudio observacional prospectivo de pacientes tratados con LDX por mala respuesta a metilfenidato, siguió a 41 pacientes de 6 a 19 años, evaluados mediante la ADHD-RS-IV, la CGI-I, la escala WFIRS, y el CHIP-AE. Los sujetos se siguieron clínicamente a lo largo de 9 meses, y al cabo de ellos había alcanzado la remisión sintomática completa (ADHD-RS-IV < 18) el 86%.

4.3.3.- Eficacia de la lisdexanfetamina en aspectos no nucleares del TDAH

Uno de los aspectos más importantes en el tratamiento del TDAH es el rendimiento académico del paciente, no necesariamente relacionado de forma directa con la mejoría de sus síntomas nucleares (inatención, hiperactividad e impulsividad). Este aspecto del tratamiento ha sido contemplado en diversos estudios, generalmente como medida secundaria de eficacia.

Biederman et al., en el año 2007 (32), incluyeron a 52 niños de 6 a 12 años en un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo, a los que evaluaron durante 13 horas en un entorno escolar simulado utilizando como medidas secundarias de eficacia, entre otras, los tests Permanent Product Measure of Performance – Attempted (PERMP-A) y PERMP – Corrected (PERMP-C). El test PERMP es una prueba validada de matemáticas que se responde durante 10 minutos, desarrollada para valorar la respuesta a medicación estimulante con una medida objetiva de rendimiento académico. Contiene 400 problemas de matemáticas adaptados a la edad del sujeto, y se puntúa según el número de problemas intentados (PERMP-A) y completados (PERMP-C). Se pasan cada vez versiones diferentes de los problemas a un mismo sujeto, de forma que se evita el efecto aprendizaje, pudiendo administrarse varias veces al día. Las puntuaciones medias obtenidas de las PERMP de los pacientes en tratamiento con LDX fueron notablemente significativas respecto al placebo (PERMP-A: 133.3 con

lisdexanfetamina frente a 88.2 con placebo, $p < 0.0001$; PERMP-C: 129.6 con lisdexanfetamina frente a 84.1 con placebo, $p < 0.0001$) en todos los momentos del día en los que se administraron (1, 2, 3, 4.5, 6, 8, 10 y 12 horas después de la administración de la correspondiente dosis del tratamiento).

Wigal et al. evaluaron, en un estudio aleatorizado cruzado doble ciego de dosis forzadas frente a placebo (54), a 117 niños de 6 a 12 años durante 13 horas en un entorno escolar simulado utilizando como medida secundaria de eficacia, entre otras, los tests PERMP (administrados media hora antes de administrar el tratamiento, y 1.5, 2.5, 5, 7.5, 10, 12 y 13 horas post-dosis). Tanto el PERMP-A como el PERMP-C mejoraron significativamente desde la primera medida post-dosis, y se mantuvieron así en todos los momentos de su administración ($p < 0.0001$ en todos los puntos).

En el año 2010, Wigal et al. publican un estudio aleatorizado con 117 niños de 6 a 12 años, analizando los resultados según sexo (varón / mujer) y edad (6-9 / 10-12 años). Tras una primera fase abierta de optimización de dosis, los pacientes pasaron a una segunda fase ciega, aleatorizada y cruzada con placebo (35). La valoración del rendimiento académico se realizó, una vez más, con los tests PERMP, administrados repetidamente en un entorno análogo a un aula a lo largo de 13 horas. Sus resultados fueron significativamente mejores en el grupo en tratamiento con LDX frente al grupo de placebo, sin diferencias por sexo ni por edad. En relación con sus puntuaciones, se obtuvo un tamaño del efecto de 0.79 para el PERMP-A, y de 0.82 para el PERMP-C.

En un segundo estudio abierto de optimización de dosis, Wigal et al. evaluaron a 26 pacientes de 6 a 12 años mediante la prueba de lectura Gray Oral Reading Test-4, administrada en un entorno escolar simulado tras 4 a 5 semanas en tratamiento con LDX (62), observando una mejoría en la velocidad lectora, pero no en la precisión ni en la comprensión.

Otros aspectos no nucleares en el tratamiento de niños y adolescentes con TDAH, pero no menos importantes que los síntomas nucleares o que el rendimiento académico, son el funcionamiento ejecutivo, la Calidad de Vida, los efectos adversos emocionales del tratamiento, o el ajuste funcional de los pacientes (y, en cierta medida, de sus familiares / cuidadores), aspectos también analizados (aunque en menor medida) en algunos estudios de lisdexanfetamina.

Óscar Herreros
Francisco Díaz Atienza
Xavier Gastaminza
Josué Monzón
Belén Rubio
A. Muñoz

Lisdexanfetamina en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): una revisión sistemática global.

20

Turgay et al. publicaron en 2010 un análisis de la eficacia de LDX sobre el funcionamiento ejecutivo (63) en un estudio previo (34). Incluyeron a 317 pacientes de 6 a 12 años, cuyo funcionamiento ejecutivo se evaluó con el Behavior Rating Inventory of Executive Function, BRIEF (instrumento desarrollado para evaluar el funcionamiento ejecutivo a través de las conductas que este determina, en ocho dominios: inhibición, flexibilidad, control emocional, inicio de tareas, memoria de trabajo, planificación y organización, organización de materiales, y monitorización, y valorados mediante tres índices: índice global de función ejecutiva o GEC, índice de regulación comportamental o BRI, e índice de metacognición o MCI). También se valoraron aspectos emocionales de los pacientes, mediante la escala Expression and Emotion Scale for Children, EESC (escala que valora la expresión emocional mediante tres subescalas: aplanamiento emocional, emociones positivas, y labilidad emocional). Las puntuaciones obtenidas en los tres índices de la BRIEF mejoraron de forma clínica y estadísticamente significativa ($p < 0.0001$), así como las de los ocho dominios, sin diferencias por sexo ni por subtipo de TDAH. El cambio medio en la escala EESC fue de 7.4 puntos ($p < 0.0001$), resultado que, analizado post-hoc en otro estudio (64), demostró que la mayoría de los pacientes en tratamiento con LDX no experimentaron ningún deterioro en la expresión emocional.

Banaschewski et al. evaluaron la respuesta a LDX en términos de Calidad de Vida y resultados funcionales en el grupo de pacientes, de 6 a 17 años, pertenecientes al estudio europeo de Coghill et al. (37), tanto en su fase doble ciego como en la fase de continuación y retirada de tratamiento (65,66). Valoraron la Calidad de Vida mediante el Child Health and Illness Profile – Child Edition: Parent Report Form (CHIP-CE:PRF), y los resultados funcionales mediante la Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parent Report (WFIRS-P). El CHIP-CE:PRF es un cuestionario de 76 preguntas agrupadas en cinco dominios y 12 subdominios asociados: Satisfacción (satisfacción con la salud y autoestima); Bienestar (bienestar físico, bienestar emocional y limitación de actividad); Funciones (rendimiento académico y relación con pares); Resistencia (participación familiar, resolución de problemas y actividad física); y Riesgos (riesgo individual y amenazas a logros). La WFIRS-P es una escala de 50 ítems agrupados en seis dominios (Familia,

Aprendizaje y escuela, Habilidades vitales, Autoconcepto del niño, Actividades sociales, y Actividades de riesgo). En la primera fase doble ciego, los resultados del CHIP-CE:PRF mejoraron de forma estadísticamente significativa en el grupo de LDX respecto al placebo en los dominios Funciones ($p < 0.001$, tamaño del efecto de 1.28), Riesgos ($p < 0.001$, tamaño del efecto de 1.08), Resistencia ($p < 0.01$, tamaño del efecto de 0.42), y Satisfacción ($p < 0.05$, tamaño del efecto de 0.365), y dentro de estos dominios, en todos sus subdominios asociados excepto en actividad física y en autoestima. La mejoría en la puntuación total de la WFIRS-P del grupo con LDX respecto al placebo también fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$, tamaño del efecto de 0.92), así como en la de los dominios Familia, Aprendizaje y escuela, Actividades sociales, y Actividades de riesgo ($p < 0.001$). En la segunda fase de continuación, las puntuaciones de la CHIP-CE:PRF mejoraron significativamente en todos los dominios, y en el periodo de retirada se mantuvo esta mejoría en el grupo de LDX (incluso mejoraron más significativamente el dominio Satisfacción y su subdominio autoestima), y en el grupo de placebo empeoraron todas las puntuaciones de forma estadísticamente significativa (salvo en los subdominios limitación de actividad, participación familiar, y actividad física). Igualmente, la WFIRS-P mantuvo su mejoría en el periodo abierto de mantenimiento, y en el de retirada no cambió significativamente en el grupo de lisdexanfetamina, pero empeoró significativamente en todos los dominios en el grupo placebo ($p < 0.001$).

Childress et al. publican en el año 2014 (67) un análisis post-hoc del estudio de Findling et al. (41), un estudio abierto multicéntrico de 52 semanas de duración que era a su vez continuación de otro estudio, doble ciego de 4 semanas de duración en adolescentes de 13 a 17 años con dosis forzadas de LDX (30 mg, 50 mg y 70 mg) (56), en el que se mantuvieron 265 de los 314 pacientes iniciales de la fase doble ciego. Ya en el estudio inicial doble ciego se evaluó la Calidad de Vida percibida por los pacientes como medida secundaria de eficacia, mediante la escala Youth Quality of Life-Research Version (YQOL-R). Esta escala está validada para comparar la Calidad de Vida de grupos diferentes de adolescentes. Se compone de 56 ítems discriminados en 41 ítems perceptuales (la sección “Evalúa tu vida”), y 15 ítems contextuales (la sección “Describe tu vida”), más una última pregunta exploratoria “Comparado con

las otras personas de mi edad, siento que mi vida es...”). Los ítems perceptuales se agrupan a su vez en cuatro dominios: sentido del yo, relaciones sociales, entorno, y Calidad de Vida general, más una puntuación global. En este estudio inicial, todas las puntuaciones de la YQOL-R mejoraron en todos los grupos de lisdexanfetamina frente a las del placebo y frente a las medidas basales (antes de iniciar el tratamiento) de cada grupo, aunque sin significación estadística en ningún caso. En el estudio de continuación, los pacientes con una Calidad de Vida percibida pobre en el momento basal (n=32) mejoraron sus puntuaciones al final del estudio y en cada visita de revisión, probablemente de forma clínicamente relevante (diferencias mayores de 0.5 desviaciones estándar), pero también sin significación estadística.

4.3.4.- Eficacia comparada de la lisdexanfetamina

En los últimos años se han publicado algunos estudios comparando la eficacia de LDX frente a otros tratamientos habituales del TDAH (MTF-OROS, y atomoxetina). No obstante, debe tenerse en cuenta que los datos de algunos de ellos proceden no de estudios diseñados para hacer estas comparaciones de forma directa, sino de estudios que los incluían como brazo activo de referencia. Por tanto, algunos resultados aquí revisados proceden de análisis post-hoc, es decir, de análisis estadísticos de los bancos de datos obtenidos en estudios no definidos a priori con ese propósito (dragado de datos críticos), lo que limita la validez de sus conclusiones.

4.3.4.1.- ATOMOXETINA

Dittmann et al. llevaron a cabo un estudio diseñado específicamente para la comparación directa de lisdexanfetamina con atomoxetina, aleatorizado doble ciego de fase III, del que han publicado tres análisis: de eficacia y seguridad (38), de respuesta y remisión (68), y de mejoría funcional (69).

Este estudio europeo incluyó a 262 niños y adolescentes de 6 a 17 años que habían demostrado previamente mala respuesta a metilfenidato, en un estudio doble ciego de 9 semanas de duración en el que los pacientes fueron asignados aleatoriamente, con una razón 1:1, a tratamiento con LDX o con atomoxetina. El tratamiento se administraba a las 7 am \pm 2h, en una dosis conforme estipulaban las fichas técnicas de cada producto:

- Para la lisdexanfetamina, con una fase de optimización de dosis (30, 50 ó 70 mg) en las 3

primeras semanas del estudio, hasta alcanzar una dosis “aceptable“ (definida como aquella con la que se obtenía una disminución mayor del 30% en la puntuación basal de la ADHD-RS-IV y una CGI-I de 1 ó 2) con buena tolerancia.

- Para la atomoxetina, los pacientes de menos de 70 kg de peso comenzaban la primera semana con 0.5 mg/kg/día para pasar después a 1.2 ó 1.4 mg/kg/día, y los de más de 70 kg comenzaban con 40 mg/día, para después pasar a 80 mg/día, y posteriormente a 100 mg/día según respuesta clínica.

La medida primaria de eficacia fue la puntuación en la CGI-I, y las medidas secundarias fueron la proporción de respondedores medida con la CGI (el criterio de respuesta era una puntuación de 1 ó 2), y el cambio en las puntuaciones de la ADHD-RS-IV (total y subescalas: inatención, e hiperactividad-impulsividad).

De los 262 pacientes finalmente aleatorizados (127 al grupo de LDX, 135 al grupo de atomoxetina), 200 completaron el estudio (99 y 101, respectivamente). Los abandonos en el grupo de LDX se debieron a: efectos adversos (8), abandono voluntario (8), violación del protocolo del estudio (7), abandono del seguimiento (5), falta de eficacia (2), dificultad para tragar cápsulas (1), consumo de cannabis (1), y no cumplimentación de la visita inicial (1). Los abandonos en el grupo de atomoxetina se debieron a: falta de eficacia (13), efectos adversos (10), abandono voluntario (4), violación del protocolo (2), abandono del seguimiento (1), negativa a tomar el tratamiento (1), mudanza por emergencia familiar (1), y mala adherencia (1).

El tiempo medio que tardaron los pacientes en alcanzar la respuesta clínica (CGI-I = 1 ó 2) fue significativamente menor para LDX (12 días frente a 21, $p = 0.001$), y respondieron significativamente más pacientes tratados con lisdexanfetamina en todas las visitas del estudio ($p < 0.01$), con un resultado al cabo de la semana 9 de 82% de respondedores frente a 64% ($p = 0.001$). En cuanto a las puntuaciones en la ADHD-RS-IV, la puntuación total disminuyó en ambos grupos, con una puntuación media final de 16.3 en el grupo de LDX, y de 22.5 en el de atomoxetina ($p < 0.001$ en todas las visitas del estudio, tamaño del efecto de 0.56), y lo mismo sucedió con las puntuaciones de las dos subescalas ($p < 0.001$, tamaño del efecto de 0.53 para ambas) (Figura 6 y 7). En cuanto

Óscar Herreros
Francisco Díaz Atienza
Xavier Gastaminza
Josué Monzón
Belén Rubio
A. Muñoz

al perfil de tolerancia y efectos adversos, fue similar para ambos tratamientos, aunque cabe destacar una mayor reducción de peso en el grupo de lisdexanfetamina (1.3 kg de cambio medio frente a 0.15, con una reducción de peso, definida como una bajada de peso del 7% o más, en el 27% de los pacientes con LDX frente al 4.5% con atomoxetina).

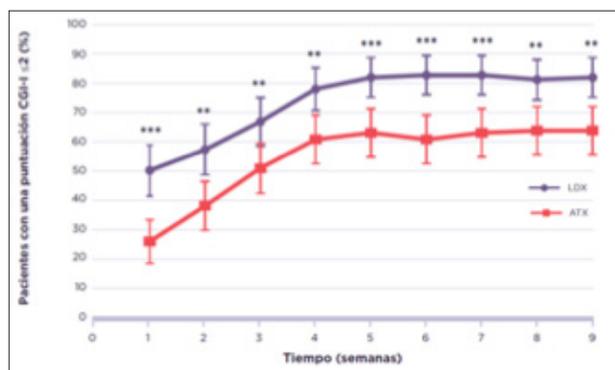


Figura 5. Proporción de pacientes con una respuesta clínica al tratamiento con LDX o ATX (definida como una puntuación CGI-I de 1 ó 2) en cada visita semanal del estudio utilizando la LOCF. Los valores se muestran como la proporción de respondedores \pm intervalo de confianza al 95 % basado en la LOCF. *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$ basado en un test Cochran–Mantel–Haenszel estratificado por país que compara el tratamiento de LDX con ATX. ATX atomoxetina, CGI-I Impresión Clínica Global-Mejora, LDX lisdexanfetamina dimesilato, LOCF, última observación disponible.

En cuanto al análisis de respuesta y remisión (68), se utilizaron tres definiciones de respuesta basadas en las puntuaciones totales de la ADHD-RS-IV (disminución de al menos el 25%, de al menos el 30%, y de al menos el 50%), y dos definiciones de respuesta sostenida (respuesta con la ADHD-RS-IV en todas las visitas desde la 4 a la 9 del estudio, o CGI-I = 1 ó 2 en todas las visitas de la 4 a la 9). Para cualquier definición de respuesta según la ADHD-RS-IV, hubo significativamente más respondedores con lisdexanfetamina que con atomoxetina ($p < 0.05$), y en la semana 9, las proporciones de respondedores con el 25%, 30% y 50% fueron, respectivamente: 90.5%, 88%, y 73% con lisdexanfetamina; y 77%, 74%, y 50% con atomoxetina. También la proporción de respondedores sostenidos, con cualquiera de los dos criterios, fue significativamente mayor para la lisdexanfetamina ($p < 0.05$).

Lisdexanfetamina en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): una revisión sistemática global.

La mejoría funcional, medida con la escala WFIRS-P, fue también mayor de forma estadísticamente significativa con lisdexanfetamina frente a atomoxetina para su puntuación total ($p = 0.046$, tamaño del efecto de 0.27), y para los dominios Aprendizaje y escuela ($p = 0.002$, tamaño del efecto de 0.43) y Actividades sociales ($p = 0.014$, tamaño del efecto de 0.34). No obstante, debe también tenerse en cuenta que al final de la semana 9 ambos tratamientos consiguieron reducciones

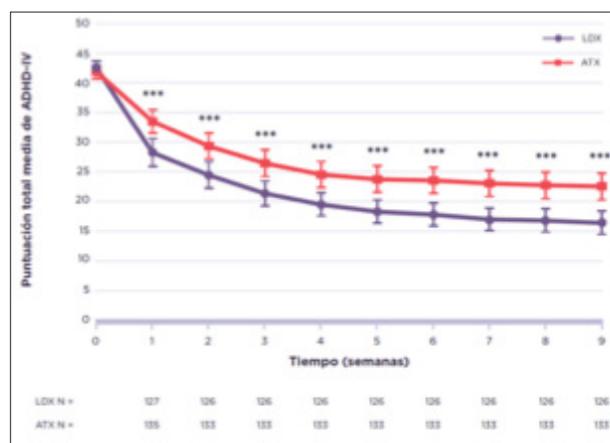


Figura 6. Puntuación media total de ADHD-RS-IV (utilizando LOCF) en pacientes tratados con LDX o ATX. La puntuación media total de ADHD-RS-IV se muestra como \pm intervalo de confianza al 95 % basado en la LOCF. *** $p < 0,001$ para el tratamiento con LDX comparado con ATX basado en un modelo ANCOVA del cambio desde el inicio expresado en mínimos cuadrados incluyendo el grupo de tratamiento (efecto de interés), país (factor de bloqueo) y la correspondiente puntuación inicial total (covariable). TDAH: trastorno de déficit de atención/hiperactividad ADHD-RS-IV: TDAH escala de evaluación IV, ANCOVA: análisis de covarianza, ATX: atomoxetina, LDX lisdexanfetamina dimesilato, LOCF: última observación disponible.

estadísticamente significativas de la WFIRS-P respecto a las puntuaciones basales de sus respectivos grupos de pacientes (69) (figura 8).

Estos resultados apuntan a una mayor eficacia, y más rápida, de la lisdexanfetamina frente a la atomoxetina, al menos en pacientes previamente no respondedores a metilfenidato, si bien debe señalarse que algunos aspectos del estudio como su duración, las dosis máximas permitidas, y su régimen de administración llevadas a cabo conforme las fichas técnicas de los productos, pueden haber lastrado la respuesta obtenida con atomoxetina (en cuanto al régimen de administración, estudios recientes

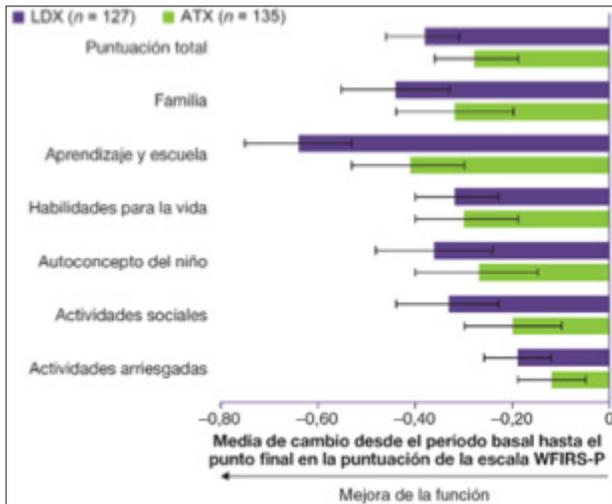


Figura 7. Media del cambio desde el periodo basal hasta el punto final en las puntuaciones de la escala WFIRS-P. Los datos que se muestran son la media del cambio (IC 95 %) en las puntuaciones de la escala WFIRS-P. El punto final se definió como la última visita durante el tratamiento para la que había una puntuación válida de la escala WFIRS-P. Un cambio negativo respecto al periodo basal constituye una mejoría en los criterios de valoración funcional. ATX, atomoxetina; CAC, conjunto de análisis completo; IC, intervalo de confianza; LDX, lisdexanfetamina dimesilato; WFIRS-P, escala de evaluación del deterioro funcional de Weiss (padres) (Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report).

apuntan a una mayor eficacia de la atomoxetina cuando se administra en dos tomas al día) (70).

4.3.4.2.- Metilfenidato-OROS

Los datos de eficacia comparada de lisdexanfetamina frente a MTF-OROS proceden del análisis post-hoc (71) de los resultados del estudio con población europea de Coghill et al., (37) un estudio multicéntrico ciego aleatorizado de 7 semanas de duración, que incluyó a 336 pacientes de 6 a 17 años aleatorizados con una razón 1:1:1 en tres grupos de tratamiento: con LDX(n=113), con metilfenidato-OROS (n=112), o con placebo (n=111). Los pacientes se evaluaron mediante la ADHD-RS-IV como medida primaria de eficacia, y la CGI como medida secundaria. En el estudio original (37), el grupo de MTF-OROS alcanzó una mejoría estadísticamente significativa respecto al placebo medida tanto con la ADHD-RS-IV, en la puntuación total y en la de ambas subescalas, como con la CGI-I.

En el análisis post-hoc de este estudio (71), se detectó una diferencia estadísticamente significativa entre

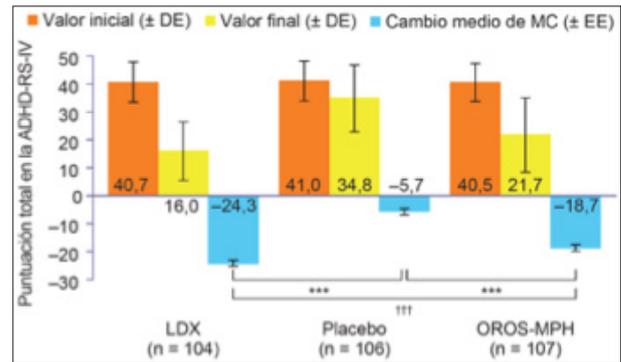


Figura 8. Puntuaciones totales medias de ADHD-RS-IV en la evaluación inicial y final (± DE), y cambio en la media de MC desde el inicio del estudio (CAC, N = 317). ***p < 0,001 fármaco activo frente a placebo; †††p < 0,001 LDX frente a OROS-MPH. Las medias de MC y los valores p se derivan de un análisis de covarianza. MC: mínimos cuadrados; DE: desviación estándar; EE: error estándar.

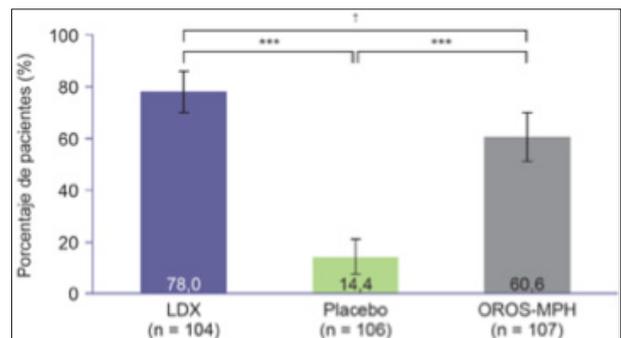


Figura 9. Proporción de pacientes (± intervalo de confianza del 95%) con puntuación de 1 o 2 de CGI-I en el punto final (CAC, N = 317). ***p < 0,001 fármaco activo frente a placebo; †p < 0,05 LDX frente a OROS-MPH. El valor de p se basa en el test Cochran-Mantel-Haenszel.

lisdexanfetamina y MTF-OROS a favor de la primera en el cambio medio de la puntuación total de la ADHD-RS-IV (p < 0.001, tamaño del efecto de 0.54), en el porcentaje de pacientes con una puntuación final de 1 ó 2 en la CGI-I (p < 0.05, NNT = 6), y en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta clínicamente significativa (definida como una reducción de al menos el 30% en la puntuación total de la ADHD-RS-IV más una puntuación de 1 ó 2 en la CGI-I) (p < 0.05, NNT = 6) (figura 9 y 10). Un segundo análisis post-hoc (Coghill et al., 2014b), este de los resultados obtenidos con la Conners' Parent Rating Scale-Revised (CPRS-R) evaluada varias veces al día para estudiar la duración

Óscar Herreros
Francisco Díaz Atienza
Xavier Gastaminza
Josué Monzón
Belén Rubio
A. Muñoz

del efecto del tratamiento, detectó también diferencias estadísticamente significativas a favor de LDX ($p < 0.05$)

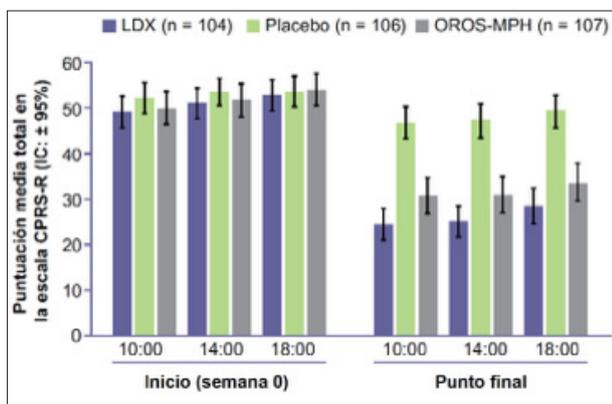


Figura 10. Puntuaciones totales en la escala CPRS-R al inicio y al final (FAS, $n = 317$), datos del estudio SPD489-325 de LDX. CPRS-R: Conners' parent Rating Scale - Revised (escala revisada de Conners, evaluada por los progenitores); FAS, conjunto de análisis completo; IC, intervalo de confianza; LDX, dimesilato de lisdexanfetamina; OROS-MPH, metilfenidato oral con sistema de liberación osmótica

en la puntuación obtenida a las 10 am (tamaño del efecto de 0,39), a las 14 pm (tamaño del efecto de 0,435), y a las 18 pm (tamaño del efecto de 0,38) (figura 11).

Aunque estos datos parecen apuntar a una mayor eficacia de la lisdexanfetamina en tanto no existan estudios de comparación directa, no debe olvidarse que son resultados indirectos, obtenidos de un ensayo clínico que no estaba diseñado con ese propósito.

4.3.4.3.- ADHERENCIA COMPARADA

Setyawan et al. (72,73) analizaron prospectivamente una amplia base de datos estadounidense de pacientes, procedente de seguros sanitarios, de la cual seleccionaron los pacientes diagnosticados de TDAH y que habían iniciado tratamiento farmacológico por esta causa, que discriminaron en cuatro grupos: niños y adolescentes (6-17 años) naïve, niños y adolescentes ya anteriormente tratados, adultos naïve, y adultos ya anteriormente tratados. Definieron la adherencia como una proporción de días cubiertos por el tratamiento mayor o igual de 0,8, y discontinuación como la interrupción del tratamiento durante 30 ó más días. Los pacientes fueron seguidos durante 12 meses, o hasta que se produjera la primera

Lisdexanfetamina en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): una revisión sistemática global.

discontinuación. En cuanto a la adherencia, los niños y adolescentes en tratamiento con LDX tuvieron mejor adherencia al tratamiento que aquellos con cualquier otro tratamiento de los analizados (atomoxetina, MTF-OROS, otros MTF de larga duración, MTF de liberación inmediata, anfetaminas de liberación inmediata, y anfetaminas de liberación prolongada), excepto los naïve con atomoxetina y MTF-OROS (tuvieron la misma adherencia al tratamiento con atomoxetina, y significativamente más con MTF-OROS). En cuanto a las discontinuaciones, los niños y adolescentes tratados con LDX hicieron significativamente menos discontinuaciones, excepto los naïve con atomoxetina y MTF-OROS (no hubo diferencias entre los tratados con lisdexanfetamina y con atomoxetina, y discontinuaron el tratamiento significativamente menos con MTF-OROS).

5.- CONCLUSIONES

El TDAH es uno de los trastornos más importantes dentro de la Psiquiatría Infanto-Juvenil, constituyendo cerca del 50% de su población clínica. Es un trastorno crónico del neurodesarrollo, que con frecuencia persiste en la vida adulta, y que interfiere en muchas áreas del funcionamiento diario. Constituye así un problema clínico y de salud pública muy importante, generador de gran morbilidad y desajuste en niños, adolescentes y adultos, con el consiguiente gasto sanitario (2).

Su tratamiento farmacológico es conocido desde la primera mitad del pasado siglo, y se caracteriza por su alto nivel de eficacia. Sin embargo, las propiedades farmacológicas de muchos de ellos han llevado a la necesidad de encontrar fármacos nuevos, o modificaciones de los ya conocidos, de administración más sencilla y con un perfil de respuesta más estable y prolongado.

Dentro de los tratamientos de primera línea por su seguridad y eficacia, recientemente se ha añadido la lisdexanfetamina, novedoso por su condición de profármaco, lo que de entrada resuelve preocupaciones como el potencial de abuso de las anfetaminas (debe no obstante recordarse que en su aprobación por las autoridades sanitarias en España se ha catalogado como de uso en aquellos pacientes que presentan una respuesta inadecuada a metilfenidato)

Sus características farmacocinéticas le proporcionan una notable estabilidad y una escasa variabilidad de

efecto en las más diversas situaciones, y facilitan su administración oral en niños (al ser completamente soluble en agua o zumo). Se añade además a su perfil de seguridad la casi nula interacción con otros fármacos, al carecer de primer paso hepático.

Los múltiples ensayos clínicos publicados con este nuevo fármaco certifican su seguridad y eficacia a corto plazo y el adecuado mantenimiento de su efecto de forma estable a lo largo del día, apuntan consistentemente al mantenimiento de aquellas en el largo plazo (hasta un año con los datos actuales disponibles), y sugieren su mayor eficacia frente a otros tratamientos ya conocidos.

Así, puede ser un tratamiento de elección en (74)

- Pacientes que pueden alcanzar objetivos más ambiciosos con el cambio de tratamiento.
- Las distintas situaciones clínicas en las que el paciente no responde a metilfenidato o a atomoxetina.
- Pacientes que se beneficien de una mayor duración de la acción (13-14 horas).
- Pacientes que puedan beneficiarse de la mayor uniformidad en su acción.
- Pacientes con mayor intensidad de síntomas.
- Pacientes que requieran dosis altas ajustadas a talla y peso con el tratamiento previo.
- Pacientes que requieran dosis de medicación repetidas.
- Pacientes que no toleran el metilfenidato o la atomoxetina por efectos secundarios.

No obstante todo esto, persisten en la actualidad al menos tres cuestiones clínicas clave a esclarecer:

1. Aunque es un fármaco de eficacia y seguridad conocidas en sus casi 9 años de comercialización en EEUU y su principio activo uno de los primeros en usarse para el tratamiento del TDAH, precisa llevar a cabo estudios prospectivos con horizontes temporales más amplios que los actuales, que contemplen dicha seguridad y eficacia a largo plazo, dado el carácter crónico del TDAH.
2. Su eficacia real frente a otros tratamientos, mediante estudios de comparación ciegos específicamente diseñados con este objetivo.
3. Su eficacia y seguridad reales en el heterogéneo perfil de pacientes habitual en la clínica (con comorbilidades, psiquiátricas o de otro tipo,

discapacidad cognitiva, TDAH secundarios a otras patologías del neurodesarrollo, preescolares...), tan diferente del de los pacientes habitualmente incluidos en los ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. APA (American Psychiatric Association). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5). American Psychiatric Publishing: Washington DC; 2013.
2. Mardomingo MJ. Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH). En: Mardomingo MJ. Tratado de Psiquiatría del niño y del adolescente. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2015. Pp. 579-630.
3. Catalá-López F, Peiró S, Ridaó M, Sanfèlix-Gimeno G, Génova-Maleras R, Catalá MA. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. BMC Psychiatry 2012, 12:168-180.
4. Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. Comorbidity in ADHD: Implications for Research, Practice, and DSM-V. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36: 1065-1079.
5. Anderson JC, Williams S, McGee R, Silva PA. DSM-III disorders in preadolescent children. Arch Gen Psychiatry 1987; 44: 69-76.
6. Offord DR, Boyle MH, Szatmari P et al. Ontario Child Health Study, II: six-month prevalence of disorder and rates of service utilization. Arch Gen Psychiatry 1987; 44: 832-836.
7. Offord DR, Boyle MH, Racine Y. Ontario Child Health Study: correlates of disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1989; 28: 856-860.
8. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/18.
9. CADDRA (Canadian Attention Deficit hyperactivity Disorder Resource Alliance).

- Canadian ADHD Practice Guidelines, third edition, Toronto ON; CADDRA, 2011. Disponible en: <http://www.caddra.ca/practice-guidelines/download>
10. Swanson J. Compliance with stimulants for attention deficit/hyperactivity disorder: issues and approaches for improvement. *CNS Drugs* 2003; 17: 117-131.
 11. Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Castells X, Valero S, Nogueira M, Gomez N et al. Effect of switching drug formulations from immediate-release to extended-release OROS methylphenidate: a chart review of Spanish adults with attention deficit-hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2008; 7: 603-611.
 12. Robledo P. Las anfetaminas. *Trastornos Adictivos* 2008; 10: 166-174.
 13. Bradley Ch. The behaviour of children receiving Bensedrine. *Am J Psychiatry* 1937; 94: 577-585.
 14. Gross MD. A comparison of d-amphetamine and racemic-amphetamine in the treatment of the hyperkinetic syndrome or minimal brain dysfunction. *Dis Nerv Sys* 1976; 37: 14-16.
 15. Heal DJ, Smith ShL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present—a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharm* 2013; 27: 479-496.
 16. Scorza MC, Carrau C, Silveira R, Zapata-Torres G, Cassels BK, Reyes-Parada M. Monoamine oxidase properties of some methoxylated and alkylthio amphetamine derivatives. *Biochem Pharmacol* 1997; 54: 1361-1369.
 17. Barkley RA. Etiologies of ADHD. En: Barkley RA. (ed.). *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. A Handbook for diagnosis & treatment.* New York: The Guilford Press; 2015. Pp. 356-390.
 18. Daughton J, Kratochvil Ch. Stimulants. En: Martin A, Scahill L, Kratochvill ChJ (eds.). *Pediatric psychopharmacology. Principles and practice.* New York: Oxford University Press; 2011. Pp. 251-262.
 19. Boellner SW, Stark JG, Krishnan S, 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: 252-264.
 20. Cabrera S, Diez-Torrubia A. Profármacos: pasado, presente y future. *An Quim* 2010; 106: 207-214.
 21. Pennick M. Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 317-327.
 22. Krishnan S, Zhang Y. Relative bioavailability of lisdexamfetamine 70 mg capsules in fasted and fed healthy adult volunteers and in solution: a single-dose, crossover pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 293-302.
 23. Najib J. The efficacy and safety profile of lisdexamfetamine dimesylate, a prodrug of d-amphetamine for the treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in children and adults. *Clin Ther* 2009; 31: 142-176.
 24. Rowley HL, Kulkarni R, Gosden J, Brammer R, Hackett D, Heal DJ. Lisdexamfetamine and immediate release d-amphetamine - differences in pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships revealed by striatal microdialysis in freely-moving rats with simultaneous determination of plasma drug concentrations and locomotor activity. *Neuropharmacology* 2012; 63: 1064-1074.
 25. Madaan V, Kolli V, Bestha DP, Shah MJ. Update on optimal use of lisdexamfetamine in the treatment of ADHD. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 977-983.
 26. Krishnan S, Moncrief S. An evaluation of the cytochrome p450 inhibition potential of lisdexamfetamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2007a; 35: 180-184.
 27. Jasinski DR, Krishnan S. Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 419-427.
 28. Popovic B, Bhattacharya P, Sivaswamy L.

- Lisdexamfetamine: a prodrug for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66: 2005-2012.
29. Krishnan S, Montcrief S. Toxicity profile of lisdexamfetamine dimesylate in three independent rat toxicology studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007b; 101: 231-240.
 30. Ramos-Quiroga JA, Casas M. Achieving remission as a routine goal of pharmacotherapy in attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2011; 25: 17-36.
 31. Gandía-Benetó R, Mulas F, Roca P, Ortiz-Sánchez P, Abad-Mas L. Cambio en la estrategia terapéutica ante una respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2015; 60 (supl 1): S13-S18.
 32. Biederman J, Boellner SW, Childress A, Lopez FA, Krishnan S, Zhang Y. Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, cross-over analog classroom study. *Biol Psychiatry* 2007a; 62: 970-976.
 33. Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, McGough JJ, Findling RL. 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* 2007b; 29: 450-463.
 34. Findling RL, Ginsberg LD, Jain R, Gao J. Effectiveness, safety, and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label, dose-optimization study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19: 649-662.
 35. Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Adeyi B. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: sex and age effects and effect size across the day. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2010; 4: 32.
 36. Wigal SB, Wong AA, Jun A, Stehli A, Steinberg-Epstein R, Lerner MA. Adverse events in medication treatment-naïve children with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a small, controlled trial of lisdexamfetamine dimesylate. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012a; 22: 149-156.
 37. Coghill D, 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: 1208-1218.
 38. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Bloomfield R, Caballero B et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs* 2013; 27: 1081-1092.
 39. Giblin JM, Strobel AL. Effect of lisdexamfetamine dimesylate on sleep in children with ADHD. *J Atten Disord* 2011; 15: 491-498.
 40. 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: 614-620.
 41. Findling RL, Cutler AJ, Saylor K, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, Childress AC. 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: 11-21.
 42. Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson CS et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. *J Am Acad Child Adolesc Acad* 2014a; 53: 647-657.
 43. Hammerness P, Zusman R, Systrom D, Surman C, Baggish A, Schillinger M et al. A cardiopulmonary

- study of lisdexamfetamine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 299-306.
44. Faraone SV, Spencer TJ, Kollins SH, Glatt SJ. Effects of lisdexamfetamine dimesylate treatment for ADHD on growth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49: 24-32.
 45. Spiller HA, Griffith JR, Anderson DL, Weber JA, Aleguas A. Poison centers detect an unexpectedly frequent number of adverse drug reactions to lisdexamfetamine. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1142-1143.
 46. Brahm NC, Hamilton DR. Alopecia following initiation of lisdexamfetamine in a pediatric patient. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009; 11: 365.
 47. Hood B, Nowicki MJ. Eosinophilic hepatitis in an adolescent during lisdexamfetamine dimesylate treatment for ADHD. *Pediatrics* 2010; 125: e1510-1513.
 48. Ford JB, Albertson TE, Owen KP, Sutter ME, McKinney WB. Acute, sustained chorea in children after supratherapeutic dosing of amphetamine-derived medications. *Pediatr Neurol* 2012; 47: 216-218.
 49. Akingbola OA, Singh D. Dexmedetomidine to treat lisdexamfetamine overdose and serotonin toxidrome in a 6-year-old girl. *Am J Crit Care* 2012; 21: 456-459.
 50. Jasinski DR, Krishnan S. Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers. *J Psychopharmacol* 2009a; 23: 410-418.
 51. Ermer J, Dennis K, Haffey M, Doll WJ, Sandefer EP, Buckwalter M et al. Intranasal versus oral administration of lisdexamfetamine dimesylate: a randomized, open-label, two-period, crossover, single-dose, single-centre pharmacokinetic study in healthy adult men. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 357-370.
 52. Jasinski DR, Krishnan S. Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers. *J Psychopharmacol* 2009b; 23: 419-427.
 53. Sembower MA, Ertischek MD, Buchholtz C, Dasgupta N, Schnoll SH. Surveillance of diversion and nonmedical use of extended-release prescription amphetamine and oral methylphenidate in the United States. *J Addict Dis* 2013; 32: 26-38.
 54. Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Squires L, for the 311 Study Group. A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2009; 3: 17.
 55. Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Zuddas A, Dittmann RW, Otero IH, et al. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate throughout the day in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a randomized, controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014b; 23: 61-8.
 56. Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, Squires L. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50: 395-405.
 57. DuPaul GJ, Weyandt LL, Rossi JS, Vilardo BA, O'Dell SM, Carson KM, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in college students with ADHD. *J Atten Disord* 2012; 16: 202-20.
 58. Findling RL, Adeyi B, Chen G, Dirks B, Babcock T, Scheckner B et al. Clinical response and symptomatic remission in children treated with lisdexamfetamine dimesylate for attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr* 2010; 15: 559-568.
 59. Jain R, Babcock T, Burtea T, Dirks B, Adeyi B, Scheckner B, Lasser R. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with methylphenidate: a post hoc analysis.

- Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2011; 5: 35.
60. Jain R, Babcock T, Burtea T, Dirks B, Adeyi B, Scheckner B et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and recent methylphenidate use. *Adv Ther* 2013; 30: 472-486.
61. Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Zuddas A, Adeyi B, Sorooshian S. Post hoc analyses of the impact of previous medication on the efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a randomized, controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014c; 10: 2039-2047.
62. Wigal SB, Maltas S, Crinella F, Stehli A, Steinhoff K, Lakes K, Schuck S. Reading performance as a function of treatment with lisdexamfetamine dimesylate in elementary school children diagnosed with ADHD. *J Atten Disord* 2012b; 16: 23-33.
63. Turgay A, Ginsberg L, Sarkis E, Jain R, Adeyi B, Gao J, et al. Executive function deficits in children with attention-deficit / hyperactivity disorder and improvement with lisdexamfetamine dimesylate in an open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20: 503-511.
64. Katic A, Ginsberg L, Jain R, Adeyi B, Dirks B, Babcock T, et al. Clinically relevant changes in emotional expression in children with ADHD treated with lisdexamfetamine dimesylate. *J Atten Disord* 2012; 16: 384-397.
65. Banaschewski T, Soutullo C, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Hodgkins P, et al. Health-related Quality of Life and functional outcomes from a randomized, controlled study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2013; 27: 829-840.
66. Banaschewski T, Johnson M, Lecendreux M, Zuddas A, Adeyi B, Hodgkins P, et al. Health-related Quality of Life and functional outcomes from a randomized-withdrawal study of long-term lisdexamfetamine dimesylate treatment in children and adolescents with attention-deficit / hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2014; 28: 1191-1203.
67. Childress AC, Cutler AJ, Saylor K, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, Findling RL. Participant-perceived Quality of Life in a long-term, open-label trial of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; 24: 210-217.
68. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Adeyi B, Caballero B, et al. Treatment response and remission in a double-blind, randomized, head-to-head study of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2014; 28: 1059-1069.
69. Nagy P, Häge A, Coghill DR, Caballero B, Adeyi B, Anderson CS, et al. Functional outcomes from a head-to-head, randomized, double-blind trial of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and an inadequate response to methylphenidate. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015; epub ahead of print.
70. Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 176.
71. Soutullo C, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, et al. A post hoc comparison of the effects of lisdexamfetamine dimesylate and osmotic-release oral system methylphenidate on symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *CNS Drugs* 2013; 27: 743-751.
72. Setyawan J, Hodgkins P, Guérin A, Gauthier G, Cloutier M, Wu EQ, Erder MH. Comparing treatment adherence of lisdexamfetamine and

Óscar Herreros
Francisco Díaz Atienza
Xavier Gastaminza
Josué Monzón
Belén Rubio
A. Muñoz

Lisdexanfetamina en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): una revisión sistemática global.

30

- other medications for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: a retrospective analysis. *J Med Econ* 2013a; 16: 962-75.
73. Setyawan J, Guérin A, Hodgkins P, Gauthier G, Cloutier M, Wu E, Erder MH. Treatment persistence in attention deficit/hyperactivity disorder: a retrospective analysis of patients initiated on lisdexamfetamine vs other medications. *J Med Econ* 2013b; 16: 1275-89.
74. Alda JA, Soutullo C, Ramos-Quiroga JA, Quintero J, Hervás A, Hernández-Otero I, et al. Recomendación de expertos: aportaciones a la práctica clínica del nuevo profármaco lisdexanfetamina dimesilato (LDX) en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). *Actas Esp Psiquiatr* 2014; 42 (supl 1): 1-16.