

M^a T. de Lucas Taracena¹
F. Montañés Rada²

Revisión crítica de la eficacia y seguridad de atomoxetina

1 Centro de Salud Mental Usera (Madrid).
2 Fundación Hospital Alcorcón (Madrid).

Efficacy and safety of atomoxetine: A critical review

Correspondencia:

M^a Teresa de Lucas Taracena
C/ Melilla 29B, 1^o A. 28005 Madrid
E-mail: pacoxmayte@yahoo.es

RESUMEN

La atomoxetina es un fármaco que inhibe la recaptación de noradrenalina, y que se está estudiando para el tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en España. Se han publicado con este fármaco en países anglosajones, diversos estudios pre- y post-comercialización, tanto abiertos como aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en niños y adolescentes y en adultos. Señalamos sus propiedades farmacológicas y sus indicaciones, así como los datos publicados sobre su eficacia en TDAH y trastornos comórbidos, y revisamos críticamente su perfil de efectos adversos y las últimas cuestiones sobre su seguridad.

Palabras clave: atomoxetina, estimulantes, hiperactividad, déficit de atención, comorbilidad, eficacia, tolerancia.

SUMMARY

Atomoxetine is a drug that inhibits the noradrenaline reuptake and that is being studied for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in Spain. So far, a variety of pre- and post-marketing, open-label and randomised, double-blind, placebo-controlled trials have been published, in children and adolescents and in

adults. Its pharmacological properties and indications, and published evidences on efficacy on ADHD and comorbid disorders are presented, and its adverse effects profile and last safety concerns are critically reviewed.

Key words: Atomoxetine, stimulants, hyperactivity, attention-deficit, comorbidity, efficacy, tolerance.

INTRODUCCIÓN

Aunque los estimulantes gozan de una amplia experiencia y eficacia en el trastorno por déficit de atención (TDAH), hay pacientes donde no se logra la eficacia deseada o bien aparecen efectos adversos mal tolerados. Hay publicaciones donde se señala la eficacia en este trastorno de fármacos no estimulantes, como los antidepresivos desipramina^{1,2} y bupropion³. No obstante, con estos fármacos se ha investigado relativamente poco sobre la magnitud de la reducción de síntomas, el mantenimiento de la respuesta en el tiempo, la tolerancia, etc. Por otro lado, ambos tienen efectos adversos que a veces obligan a la retirada del fármaco^{4,5}.

La atomoxetina es el primer fármaco no estimulante aprobado por la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA) para el tratamiento del TDAH y también el primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento del TDAH en adultos. Inicialmente se llamó

inicialmente tomoxetina o LY139603, si bien el nombre se cambió para evitar confusión con el tamoxifeno empleado en el tratamiento del cáncer de mama avanzado⁶. Inicialmente se estudió para ser usada en depresión, pero la investigación se paró debido a que el fabricante vio que la fluoxetina era un tratamiento más prometedor. Asimismo se realizaron ensayos con animales para el tratamiento de la cataplejía y la incontinencia.

Seguidamente intentaremos describir de modo crítico los conocimientos disponibles sobre atomoxetina, tanto desde el punto de vista farmacológico como clínico, si bien antes que nada debemos subrayar que, quizá por llevar escaso tiempo comercializado incluso en Estados Unidos y Australia, por ejemplo, encontramos que la mayoría de lo publicado son estudios auspiciados por la compañía que lo comercializa, mientras que son escasos los estudios llevados a cabo por clínicos independientes.

FARMACOLOGÍA DE ATOMOXETINA

Es un derivado metilfenoxi-bencenopropanamina con acción antidepresiva, que se piensa que mejora la actividad noradrenérgica por inhibición selectiva del transportador presináptico de norepinefrina⁷.

FARMACOCINÉTICA

Los datos publicados desde Lilly, en cuanto a la farmacocinética clínica de la atomoxetina⁸, indican que ésta tiene una alta solubilidad acuosa y atraviesa fácilmente las membranas celulares, lo que facilita su rápida y completa absorción después de la administración oral. La biodisponibilidad oral varía desde el 63% al 94%. Se alcanzan niveles pico 1,83 horas después de la ingesta, en niños y 1-1,5 horas después, en adultos⁷. Los primeros ensayos se llevaron a cabo dividiendo la dosis diaria en dos tomas pero en estudios posteriores se ha visto que es igual de eficaz una toma única diaria⁹. Otro estudio, con 297 pacientes de 8-18 años, encontró que el máximo beneficio terapéutico se lograba con dosis de 1,2 mg/kg/día, con escasa o ninguna ventaja adicional usando dosis mayores y lográndose eficacia intermedia entre el placebo o el fármaco a dosis mínima de 1,2 mg/kg/día, si la dosis de éste era más baja, en el ensayo 0,5 mg/kg/día¹⁰. Se recomienda comenzar con dosis de 0,5 mg/kg y mantenerla 3 días antes de ir aumentando hasta la dosis óptima. En general esta dosis óptima sería 1,2 mg/kg diarios en niños y adolescentes (para pesos menores de 70 kg) y de 80 mg/día en sujetos de más de 70 kg.⁷

En el aclaramiento sistémico de la atomoxetina están involucrados tres vías metabólicas oxidativas: hidroxila-

ción del anillo aromático, hidroxilación bencílica y N-desmetilación. La hidroxilación del anillo aromático produce la formación del metabolito oxidativo primario de la atomoxetina, la 4-hidroxiatomoxetina, que es posteriormente glucuronizada y eliminada por la orina. La formación de 4-hidroxiatomoxetina (y su posterior glucuronización) está mediada principalmente por una enzima expresada polimórficamente: el citocromo P450 2D6. Esto da lugar a dos poblaciones distintas de individuos: los que tienen capacidades metabólicas intactas (metabolizadores rápidos) y los que tienen escasas capacidades metabólicas (metabolizadores lentos), que suponen un 6% de la población y donde el principal metabolito será la N-desmetil-atomoxetina¹¹, ya que las enzimas alternativas para formar hidroxiatomoxetina tienen baja afinidad por el sustrato¹². La biodisponibilidad oral y el aclaramiento de atomoxetina están influidos por la actividad de 2D6 (en metabolizadores rápidos, el fármaco se elimina en 24 horas y en lentos en 72 horas); sin embargo, los parámetros farmacocinéticos en plasma son predecibles en pacientes metabolizadores rápidos y lentos. Tras una dosis oral única, la atomoxetina alcanza la concentración plasmática máxima a las 1-2 horas de la administración. En los metabolizadores rápidos, tiene una vida media plasmática de 5,2 horas, mientras que en los lentos es de 21,6 horas¹³. También se ha descrito una menor vida media en niños que en adultos: en niños la vida media es 3,12 horas tras dosis única y 3,28 en estado de equilibrio¹⁴, por lo que se aconseja en niños el dividir la dosis diaria en dos tomas para mantener el efecto¹⁵. El aclaramiento plasmático sistémico de atomoxetina es 0,35 y 0,03 L/h/kg en rápidos y lentos, respectivamente. Paralelamente, las concentraciones plasmáticas medias en estado de equilibrio son aproximadamente 10 veces mayores en los metabolizadores lentos que en los rápidos. Tras dosis múltiples hay una acumulación plasmática de atomoxetina en los metabolizadores lentos, pero muy poca acumulación en los rápidos. El volumen de distribución es 0,83 L/kg, lo que indica que se distribuye en el agua corporal total tanto en metabolizadores rápidos como lentos. La atomoxetina está muy ligada a la albúmina plasmática (aproximadamente 99% ligada en plasma). Aunque las concentraciones en metabolizadores lentos son mayores que en los rápidos tras la administración de la misma dosis en mg/kg/día, la frecuencia y gravedad de los efectos adversos son similares para los dos fenotipos de 2D6. La administración de atomoxetina no inhibe ni induce el aclaramiento de otros fármacos metabolizados por enzimas del citocromo. En los metabolizadores rápi-

22 dos, los inhibidores potentes y selectivos del 2D6 reducen el aclaramiento de atomoxetina, sin embargo la administración de inhibidores del citocromo a los metabolizadores lentos no tiene efecto en la concentración plasmática en equilibrio de la atomoxetina.

En cuanto a otras formas del citocromo P450: 1A2, 2C9 y 3A, según un trabajo publicado desde Lilly¹⁶, los estudios in vitro demostraron poca inhibición de los dos primeros por la atomoxetina, pero sí una inhibición de la 3A del 56% (y una inhibición del 60% de la 2D6). En cambio, in vivo en sujetos sanos no se vio inhibición de la 2D6 en metabolizadores rápidos, y la inhibición de 3A en metabolizadores lentos fue escasa (16%) y no significativa.

Respecto a los sujetos con daño hepático, en un estudio publicado desde Lilly¹⁷ con 10 adultos con daño moderado (n=6) o grave (n=4), se vio que, respecto a 10 controles, el aclaramiento de atomoxetina se reducía significativamente en los hepatópatas, sin cambios en la concentración máxima pero con mayor exposición (área bajo la curva de concentración-tiempo) y para la hidroxiatomoxetina también aumentaban significativamente ambos parámetros (2 y 7 veces, respectivamente), reduciéndose significativamente de modo paralelo estos parámetros para el metabolito glucuronizado. Los cambios en el aclaramiento se correlacionaron con el descenso en actividad del 2D6. Dado que también se redujo significativamente la unión a proteínas en los sujetos con daño hepático, en esos pacientes se recomienda reducir las dosis iniciales al 25 ó 50% de lo normal (según sea el daño grave o moderado).

MECANISMO DE ACCIÓN

La atomoxetina inhibe selectivamente la recaptación presináptica de noradrenalina con una constante de inhibición de 4,5 nmol. Esta constante se refiere a la capacidad de unión de un compuesto a una enzima, de modo que valores bajos indican mayor afinidad. La noradrenalina parece modular la memoria de trabajo espacial y la atención en corteza prefrontal¹⁸. Otros fármacos con acción noradrenérgica como desipramina¹ y clonidina¹⁹ se ha visto que modifican los síntomas de TDAH y patologías comórbidas.

La acción de la atomoxetina aumentando las concentraciones extracelulares de norepinefrina podría ejercerse en todo el cerebro, ya que se ha demostrado este efecto en corteza prefrontal, occipital, hipotálamo lateral, hipocampo dorsal y cerebelo mientras que el único lugar donde aumenta los niveles de dopamina extracelular es la corteza prefrontal²⁰.

También se ha investigado su papel sobre la transmisión colinérgica, dado que la acetilcolina se asocia con procesos de memoria, atención y motivación, habitualmente alterados en el TDAH. Se ha visto que en ratas, la atomoxetina aumenta los niveles extracelulares de acetilcolina en regiones corticales pero no subcorticales, secundariamente a la activación de receptores alfa-1 de norepinefrina y D1 de dopamina, de modo similar a como lo hacen metilfenidato o reboxetina, y también se encontró que debido a esta acción, mejoraba significativamente los resultados en las pruebas de reconocimiento de objetos y pruebas de laberintos²¹.

Recientemente se ha publicado que el metabolito principal de la atomoxetina, la 4-hidroxiatomoxetina, interactúa con los receptores mu, delta y kappa, funcionando sobre éste último como un agonista parcial²². Los efectos de la atomoxetina en otros receptores son mínimas, por ejemplo las constantes de inhibición para serotonina y dopamina son 152nmol y 658nmol respectivamente.

Otro estudio²³, que valoró los cocientes de glutamato y creatina en 2 niños con TDAH tratados con metilfenidato y 2 con atomoxetina, encontró que el cociente disminuía en el estriado en los 4 niños (media 56,1%) entre las 14 y 18 semanas de tratamiento, pero este cambio sólo se vio en corteza prefrontal en los que recibieron atomoxetina. Esta acción comparativamente más selectiva sobre corteza prefrontal se corrobora en otro trabajo²⁴ donde se encuentran triplicados los niveles de norepinefrina tras la administración de atomoxetina, sin alterar en cambio los niveles de dopamina en estriado ni núcleo accumbens, como sí hacen los estimulantes.

ESTUDIOS PUBLICADOS CON ATOMOXETINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Se han publicado estudios de eficacia en pacientes con 6 años o más con TDAH^{9,10,25-28}. Para medir la eficacia en estos trabajos se ha usado la escala de TDAH administrada por el clínico, que puntúa cada uno de los 18 criterios del TDAH en una escala de 4 puntos de frecuencia (desde nunca a muy a menudo) según la información de padres o cuidadores. Si bien es una medida de frecuencia, se ha usado como índice de gravedad. También se ha usado la escala de Connors. En general la respuesta clínica se ha definido como una reducción del 25% de la puntuación total pre-tratamiento, mejoría que a efectos prácticos puede ser escasa para el clínico, el paciente o su entorno y por tanto limita los resultados de eficacia obtenidos en muchos de los estudios que veremos a continuación.

Se realizaron varios estudios abiertos²⁶⁻²⁸. En el primero de ellos²⁶, con 10 pacientes seguidos durante 10 semanas, la atomoxetina fue eficaz en 7 de los 8 que completaron el estudio (se vieron diferencias significativas en la gravedad de síntomas) y fue bien tolerada salvo anorexia transitoria, el efecto adverso más frecuente (sin repercusiones en el peso). El segundo²⁷ se realizó con 30 niños de 7-17 años, que comenzaron con atomoxetina a dosis de 10-20 mg/día aumentando semanalmente hasta 90 mg en 11 semanas según respuesta y tolerancia, con lo que se alcanzó una dosis final de 1,9 mg/kg/día que fue bien tolerada, lográndose además reducciones significativas de los síntomas de TDAH y más de 75% de casos respondió al fármaco (definida la respuesta como mejoría mínima del 25% en síntomas). Por último, hay un estudio²⁸, multicéntrico (en Europa, Australia, Israel y Sudáfrica) con una muestra de 604 pacientes durante 10 semanas; también aquí se vio un descenso de gravedad (56,7%), con un 69% de pacientes con síntomas leves o nulos, y mejora significativa en variables psicosociales.

Otros ensayos aleatorizados fueron controlados con placebo^{9,10,25}, y reunieron un total de 852 pacientes de 6-16 años, cuyas tasas de respuesta a las 6, 8, 10 ó 12 semanas (según los estudios), estaban en el rango 59-69%, con diferencias significativas (entre tasa de respuesta a atomoxetina y a placebo) de 19% a 39%. Los análisis de subgrupos sugieren eficacia en niños igual que en adolescentes^{29,30}; y también se daría en chicas, según un ensayo controlado con placebo con 51 chicas de 9-13 años³¹.

En cuanto a la duración diurna del efecto, se estudió en un trabajo publicado desde Lilly³², con 197 niños con TDAH de 6-12 años (71% de los cuales eran chicos, 69% pertenecían al subtipo combinado y 35% tenían comorbilidad con trastorno negativista desafiante). En este ensayo, tras 8 semanas de tratamiento con atomoxetina (dosis media final de 1,3 mg/kg/día) en dosis única diaria matutina, se vio una eficacia (significativamente mayor que con placebo), sobre síntomas tanto de inatención como de hiperactividad-impulsividad, que se mantuvo por la tarde y noche hasta la mañana siguiente. Ya se había recomendado la dosis única diaria en un estudio previo con 171 niños de 6-16 años, que comparó la eficacia de atomoxetina tomada cada 12 o cada 24 horas⁹.

Asimismo, desde Lilly se ha señalado que los niños con ADHD que reciben atomoxetina tienen significativamente mejor funcionamiento psicosocial (y calidad de vida) que los que recibieron placebo en estos ensayos, sin diferencias entre tomar una o dos dosis diarias; fueron asimismo predictores de mejoría en calidad de vida: tener

puntuaciones previas bajas de calidad de vida, no tener comorbilidad con trastorno negativista desafiante (TND) y no haber tomado previamente estimulantes³³.

Existe publicado también un trabajo español³⁴, de nuevo dirigido por Lilly, donde se estudian estos temas en una muestra de 36 niños españoles de 6-15 años con TDAH, que recibieron atomoxetina, de modo abierto, durante 10 semanas. Se vieron reducciones estadísticamente significativas en las escalas de gravedad de TDAH y Conners, tanto en el subtipo de pacientes con inatención (respondieron el 87,5%) como combinado (82,14%). No se observaron recurrencias y tampoco hubo abandonos debidos a efectos adversos graves; no hubo cambios significativos en la tensión arterial pero sí un aumento significativo en la frecuencia cardiaca ($p < 0,0001$).

ESTUDIOS EN ADULTOS

Además de la presentación del TDAH en niños y adolescentes, se calcula³⁵ que un 30-50% persisten en la vida adulta (por ejemplo, los síntomas de inatención como dificultad en funciones ejecutivas), lo que supone un 4% de adultos con el trastorno. En cuanto al uso de atomoxetina en adultos, existe un estudio³⁶, multicéntrico, abierto, realizado con 384 pacientes que fueron estudiados durante un máximo de 97 semanas. En ellos, hubo una mejoría significativa con el tratamiento en la puntuación del test de Conners (descenso de 33,2%, desde un 29,2 pre-tratamiento al 19,5 post-tratamiento) ($p < .001$) y lo mismo sucedió con pruebas de eficacia secundarias. Los efectos adversos fueron de tipo noradrenérgico: aumentos en frecuencia cardiaca y tensión arterial y un leve descenso de peso.

Previamente se había realizado otro estudio³⁷ de 3 semanas, controlado con placebo, que fue el primer estudio con atomoxetina en TDAH en humanos. En éste la respuesta se definió como un 30% de reducción en la escala de TDAH durante el tratamiento, y se vio que había significativamente más sujetos respondiendo a una dosis media de 76 mg/día de atomoxetina (11 de 21) que a placebo (2 de 21: diferencia de 40%). La mejoría se reflejó en las puntuaciones en pruebas neuropsicológicas como la capacidad inhibitoria del test de Stroop. Desde Lilly se han publicado³⁸ los resultados de otros dos ensayos controlados con placebo, éstos de 10 semanas de duración, con 536 sujetos (280 en uno, 256 en otro), y en ellos se señala una diferencia significativa en la reducción de las puntuaciones de la escala de Conners para adultos, la gravedad de la impresión clínica global y el

24 test de atención de Wender-Reimherr, diferencia favorable a atomoxetina (con reducciones en la escala de Conners de 28,3% y 30,1% con atomoxetina, frente a 18,1% y 19,6% con placebo). Una fase de extensión de 34 semanas del ensayo mostró continuidad en la eficacia. Con las mismas muestras, otro trabajo³⁹ vio que la mejora era significativamente más probable con atomoxetina que con placebo (probabilidad 0,60) y también⁴⁰ que mejoraban las funciones ejecutivas según el test de Stroop.

MARCADORES DE RESPUESTA

También se ha intentado conocer si se puede predecir la respuesta o no a atomoxetina. En un estudio⁴¹ se midió la onda auditiva P300 en 17 sujetos de 6-17 años, con diagnóstico de TDAH, que participaban en un ensayo abierto con atomoxetina. Diez de ellos tuvieron una buena respuesta al fármaco (definida como un descenso del 60% en las puntuaciones de TDAH), y se vio que la respuesta no tenía correlación con edad, puntuaciones pre-tratamiento ni ningún otro parámetro de la P-300 excepto niveles de amplitud media de la P300 mayores de 6,8 microV, que tenían un valor predictivo positivo de 0,88 y valor predictivo negativo de 0,67.

Otro estudio⁴² intentó determinar si las puntuaciones en escalas de psicopatología (escala de Conners, escala de bienestar, discapacidad de Sheehan) o en pruebas neuropsicológicas (test Stroop) podían predecir la respuesta a atomoxetina. El estudio se realizó con 536 adultos en dos ensayos de 10 semanas, doble ciego controlados con placebo. Los resultados fueron curiosos: se encontró que la mejoría con atomoxetina en el Conners se predecía por la presencia basal de diagnósticos (a lo largo de la vida) de depresión o estrés postraumático, y que la mejoría en bienestar o discapacidad se predecía por variables como edad, género, y por ciertos diagnósticos basales (consumo de alcohol o drogas, además de los ya citados).

CONTINUIDAD DE LA RESPUESTA: DISCONTINUIDAD Y RECAÍDAS

Desde Lilly se han estudiado también las recaídas. En un trabajo⁴³ que las definió como un aumento del 50% en las puntuaciones en la escala de ADHD y un aumento de al menos 2 puntos en la escala (de 7 puntos) de severidad de la Impresión clínica global (ICG-S), se vio que en niños de 6-14 años que habían respondido con atomoxetina, 30% de los que continuaron con dicho tratamiento habían recaído 9 meses después, frente a

53% de los que recibieron placebo ($p < 0,001$). Otro estudio del mismo grupo⁴⁴ se realizó con 416 niños que habían respondido a un ensayo abierto de 12 semanas con atomoxetina y que fueron randomizados luego a continuar con ella o con placebo durante 9 meses; definiendo recaída como un retorno al 90% de la gravedad del TDAH que tenía antes del tratamiento, se encontraron tasas de recaída significativamente mayores ($p = 0,002$) con placebo (37,9%) que con atomoxetina (22,3%) y asimismo la proporción de pacientes que empeoraron un 50% en los síntomas fue significativamente menor con atomoxetina (28,4% frente a 47,6%, $p < 0,001$). En esta misma muestra de 416 niños se vio⁴⁵ que la acción protectora de la atomoxetina era independiente de la presencia o no de trastorno negativista desafiante (TND) asociado, pues no hubo diferencias significativas ni en las tasas de recaída ni en los tiempos transcurridos hasta la recaída.

Otra cuestión es la relacionada con los cambios en neuroregulación que pueda inducir la atomoxetina, y que puede ser relevante en cuanto a la aparición de síndrome de discontinuación al interrumpir el fármaco, y que si bien no es una recaída, sí puede presentar síntomas propios de TDAH. Esto es interesante de cara a las interrupciones terapéuticas que pueden suceder en vacaciones o bien los abandonos relacionados con demandas de control y autonomía en la adolescencia. En un trabajo publicado también desde Lilly⁴⁶ se resumen los resultados de 2 estudios pediátricos y 2 con adultos. Se estudió a chicos de 7-12 años que habían tomado el fármaco 9 semanas, y que lo abandonaron y fueron valorados 1 semana; y adultos que tras tomarlo 10 semanas, lo abandonaron abruptamente, o gradualmente durante 4 semanas, siendo valorados entonces semanalmente. Se definió como discontinuación los síntomas que aparecían por primera vez o bien empeoraban al dejar la atomoxetina. La incidencia de discontinuación fue baja, y sus síntomas leves y bien tolerados, y no hubo diferencias significativas entre los que dejaron abruptamente la atomoxetina y los que continuaron con placebo, por lo que no parece necesaria una reducción gradual de dosis al dejar el fármaco. Esto a pesar de la corta vida media del fármaco; la explicación puede ser que la cinética cerebral sea más lenta que la plasmática. También la especificidad del compuesto por el receptor noradrenérgico podría explicar estos hallazgos. Los síntomas de TDAH empeoraron (en niños, significativamente) al interrumpir la atomoxetina pero ni en niños ni en adultos se volvió al nivel de gravedad pre-tratamiento.

ATOMOXETINA Y OTROS TRATAMIENTOS EN EL TDAH

Aparte de estos estudios abiertos o controlados con placebo, son necesarios trabajos que comparen la eficacia de atomoxetina frente a los tratamientos usuales en TDAH sobre todo teniendo en cuenta la diferencia de costes (en Estados Unidos el coste mensual de atomoxetina es de 90 dólares frente a 25 con los estimulantes). Tras realizar 2 ensayos controlados con placebo, comparando metilfenidato y atomoxetina, pero con muestras pequeñas (con metilfenidato había 18 y 20 pacientes en cada ensayo, respectivamente)⁴⁷; se realizó un estudio bajo los auspicios de Lilly, aleatorizado pero abierto de 10 semanas⁴⁸, con chicos de 7-15 años y chicas de 7-9 años, comparando 184 casos tratados con atomoxetina (dosis final de 1,4 mg/kg/día ó 0,5 mg/kg/día en metabolizadores rápidos o lentos respectivamente, dividida en dos tomas) frente a 44 casos con metilfenidato (dosis final 0,85mg/kg/día dividida en hasta 3 dosis), no hubo tras el tratamiento diferencias significativas en cuanto a gravedad en la escala de TDAH ($p=0,62$) lo que sugería una eficacia similar; tampoco hubo diferencias significativas en la tolerancia o los abandonos ($p=0,18$ y $p=0,38$ respectivamente), ambos aumentaron significativamente el pulso y la tensión arterial pero no alteraron el QTc. Hay que destacar que, si bien entre los grupos no había diferencias significativas de comorbilidad con trastorno negativista desafiante (TND), depresión mayor ni enuresis, en cambio se excluyó, entre otros, a pacientes con historia de tics o refractarios a metilfenidato (que quizá eran casos más graves que la media). Asimismo la diferencia de edades, entre chicos y chicas, limita el estudio, así como la alta proporción de abandonos en ambos grupos.

En otro estudio⁴⁹, en cambio, se encontró que la atomoxetina tuvo escaso valor en los niños que no respondían al tratamiento con estimulantes. Siete niños de 10,5 años, diagnosticados de TDAH, que no habían respondido previamente a estimulantes, recibieron atomoxetina y se vio que los síntomas (valorados según la escala de Conners) no cambiaron significativamente tras el tratamiento ($p=0,72$, intervalo de confianza -0,48 a 0,68).

Sería interesante, asimismo, poder comparar también la eficacia y tolerancia de atomoxetina frente a estimulantes de larga duración¹⁵, ya que por el momento parece que los estimulantes de corta o larga duración tienen una utilidad clínica similar⁵⁰. Las recomendaciones de los expertos⁵¹ son que los preparados de acción larga deberían estar disponibles para su uso, pero sin reemplazar a los

fármacos de acción corta, tratamiento inicial de muchos niños por razones de coste y flexibilidad de dosis; también se recomienda contar con la atomoxetina, y en general la elección dependerá de las circunstancias de cada caso. Uno de los estudios que se han manejado⁵² comparó niños de 6-12 años con TDAH combinado o hiperactivo en un ensayo doble ciego multicéntrico y se vio que la mejoría era mayor para las anfetaminas de acción larga que para atomoxetina tanto globalmente como cada semana, con efectos adversos similares con ambos fármacos. En otro⁵³ se compararon diferentes dosis de ambos (anfetaminas de acción larga y atomoxetina) en un ensayo doble ciego multicéntrico de 18 días con 57 chicas en edad escolar (edad 9 años de media) y de nuevo se encontró que la anfetamina de acción larga era significativamente mucho más eficaz que atomoxetina en cuanto a conducta en la clase, atención y resultados académicos.

En cuanto a los sistemas de liberación osmótica de metilfenidato (Sistema OROS), sí disponibles en España, existe un estudio⁵⁴ abierto multicéntrico de 3 semanas con 1323 niños de 6-12 años con TDAH a los que se dio metilfenidato-OROS o atomoxetina; aunque ambos fármacos lograban mejorías significativas desde el estado basal, al compararlos entre sí era significativamente más eficaz, en todas las evaluaciones semanales, el metilfenidato OROS, y en cuanto a los abandonos por efectos adversos no había diferencias significativas entre los grupos de pacientes con uno u otro fármaco. Dada la ausencia de estudios en minorías étnicas, se realizó un estudio⁵⁵ con diseño similar en escolares afroamericanos, encontrándose similares resultados.

Otra cuestión pendiente es la eficacia y seguridad de la combinación entre estimulantes y atomoxetina, en casos refractarios a la monoterapia, si bien hay 4 casos descritos⁵⁶ donde se usó para aumentar la duración de acción y el número de síntomas que mejoraron, sin efectos adversos intolerables.

EFECTOS ADVERSOS

En general los efectos adversos con atomoxetina son leves y transitorios y en resumen los abandonos atribuidos a efectos adversos han sido menores del 4%²⁸ si bien parecen ser dosis-dependientes, con mayores tasas de abandonos al usar dosis mayores de 1,5 mg/kg/día⁵⁷. Según los datos obtenidos de los ensayos clínicos, los efectos adversos significativamente más frecuentes con atomoxetina que con placebo, en niños, fueron (en orden de frecuencia): dolor abdominal, anorexia con pérdida de peso, náuseas o vómitos, somnolencia, irritabilidad, fati-

26 ga, mareo y dispepsia¹³. En cambio en adultos fueron: boca seca, insomnio, náuseas, anorexia, estreñimiento, retención urinaria, impotencia en hombres, dismenorrea en mujeres, pérdida de libido, mareos y sudoración¹³. Hubo poca diferencia entre atomoxetina y metilfenidato en las tasas de efectos adversos. Vómitos y somnolencia fueron más frecuentes con atomoxetina⁴⁸.

Por otro lado, dado su perfil noradrenérgico se han estudiado cuidadosamente los efectos cardiovasculares. Se han estudiado desde Lilly⁵⁸: a corto plazo en ensayos controlados con placebo de hasta 10 semanas con atomoxetina (n=612) o placebo (n=474) en niños y adultos, y a largo plazo en niños (n=169). Se han visto aumentos pequeños pero significativos en la tensión sistólica en adultos y en la diastólica en niños y adolescentes^{58,59}, y aumento de la frecuencia cardiaca en todos los grupos de edad (este efecto significativamente más frecuente que con placebo, en adultos). Estos efectos surgen al principio del tratamiento y se mantienen hasta que se deja el fármaco. En cambio, no se ha visto que a las dosis usuales prolongue el intervalo QT corregido^{13,58}. Una revisión desde Lilly encontró que no había asociación con arritmias⁶⁰; hubo dos casos de síndrome de Wolf-Parkinson-White que surgieron durante el tratamiento, pero para los autores lo más probable que uno de ellos (si no los 2) tuvieran una patología previa que no se detectara al incluirlos en el estudio.

Por último, atomoxetina (a las dosis usuales!; ver abajo) no ha demostrado efectos adversos en niños con epilepsia⁶¹.

Otro de los problemas relacionados con atomoxetina son los tics. En septiembre de 2004⁶², se informa de la primera serie de casos: 4 chicos que habían desarrollado tics con estimulantes, que reaparecieron o se exacerbaron con atomoxetina, que además cesaron o se mitigaron al abandonar la atomoxetina. El primer chico (9 años), que ya había tenido tics con metilfenidato y anfetamina, empezó con tics de parpadeos al subir a 20 mg/día de atomoxetina, cediendo el tic 1-2 días tras cambiar el fármaco por guanfacina, que controló el TDAH sin que surgieran tics. El segundo caso (14 años), con TDAH fundamentalmente inatento, que había desarrollado un tic de parpadeo con Concerta, que remitió al dejarlo, volvió a tener tic de parpadeo y le surgió un tic vocal (aclararse la garganta); también en este caso desaparecieron los tics y los síntomas de TDAH al cambiar a guanfacina. Los otros dos chicos, de 9 y 15 años, tenían historias de trastornos de tics junto al TDAH, y al tomar 18 y 10 mg desarrollaron un emperoramiento de los tics motores y

vocales, junto a ansiedad (en el primero de ellos) y fatiga e impulsividad, en el segundo; desapareciendo los síntomas al retirar la atomoxetina. La explicación de que los tics se agraven o desencadenen con atomoxetina en personas predispuestas tendría que ver con su perfil noradrenérgico, puesto que este sistema se ha implicado entre otros en el desarrollo de los tics, invocando la sensibilidad de los tics al estrés y los efectos terapéuticos de los agonistas alfa-2 presinápticos⁶³. Sin embargo, según el trabajo de McCracken y cols (2003)⁶⁴, donde se estudió una muestra de 76 niños con TDAH y tics comórbidos, los tics podrían ser dosis-dependientes, ya que se vio que a dosis máximas de 1,5 mg/kg/día no aumentaba la gravedad de los tics. Y efectivamente, se manejaron dosis de atomoxetina entre 0,5 y 1,5 mg/kg/día, en un estudio doble ciego llevado a cabo desde Lilly⁶⁵ comparando chicos con TDAH y tics motores crónicos que tomaban atomoxetina o placebo, y donde no hubo diferencias significativas en las puntuaciones de tics entre uno y otro grupo.

El asunto que ha merecido más atención en los últimos tiempos^{66,67} es la presencia de ideación suicida en sujetos tratados con atomoxetina. Un metaanálisis que revisó 12 estudios con el fármaco, 11 en TDAH y uno en enuresis, de 6-18 semanas de duración, encontró un intento de suicidio en un paciente que tomaba atomoxetina, así como ideación suicida en 5 (0,37%) de los 1357 niños que tomaron atomoxetina pero en ninguno de los 851 que tomaron placebo. Todos los que tenían ideación suicida tenían 7-12 años, ninguno era adolescente (a pesar de suponer un 25% de la muestra) y al analizar los estudios con adultos tampoco hubo diferencia en las tasas de ideación suicida. Se ha concluido que los pacientes con atomoxetina “podrían tener” (?) un riesgo aumentado de ideación suicida, hostilidad, irritabilidad, ansiedad, agitación, trastornos conductuales o variaciones del humor; por lo que, 1) se pide a los cuidadores del paciente que informen de cualquier problema de este tipo al médico, 2) se ha hecho que el laboratorio incluya estas advertencias en ficha técnica, y 3) se pide a quien prescriba el fármaco que evalúe estos síntomas en el momento de la prescripción y de forma regular durante el tratamiento.

En cuanto a otros efectos adversos sobre la salud mental, se ha descrito en 8% de los sujetos tratados con atomoxetina en los ensayos, la aparición de irritabilidad (y en 2-5% cambios de humor), y 1% de los sujetos abandonaron por agresividad o irritabilidad^{9,25}. Por otro lado, al ser los síntomas afectivos un criterio de exclusión para dichos ensayos, probablemente la incidencia de estos

efectos adversos es mayor, sobre todo en niños que previamente ya hayan tenido irritabilidad o variaciones del ánimo con antidepresivos.

En su uso como antidepresivo, existe un caso publicado de un adulto varón que tuvo un cuadro de manía inducido por atomoxetina, que tomó atomoxetina para síntomas depresivos⁶⁸. Al ser comercializado, se han señalado varios casos similares en niños^{69,70}. Uno de ellos⁶⁹ es un chico de 11 años con TDAH, con historia familiar de trastorno bipolar y con episodios previos de rabietas con estimulantes y virajes maniformes con antidepresivos (sertralina, bupropion), que desaparecían al retirar los tratamientos; este chico, al no mejorar con guanfacina 1 mg/12 h, se añadió atomoxetina (25 mg/día, dosis 0,8mg/kg/día), surgiendo entre las 3 y 6 semanas, gradualmente, aumento de actividad, conductas negativistas e impulsivas, insomnio, irritabilidad, y conductas violentas y exhibicionistas que requirieron ingreso. El cuadro cesó a la semana de retirar la atomoxetina. Un estudio más amplio sobre el tema⁷⁰ incluyó 153 pacientes de 10,5±3,74 años, tratados ambulatoriamente con atomoxetina; en 51 (33%) de estos pacientes, se vio irritabilidad extrema, agresión, manía o hipomanía. Es interesante que de estos 51 casos, 61% tenían antecedentes familiares y 80% antecedentes personales de trastornos afectivos (y ambas circunstancias existían en 53% de ellos). Sin embargo, aunque la presencia de antecedentes personales o familiares de cuadros afectivos pueda aumentar el riesgo, no es desdeñable el dato de que 11% de los que desarrollaron tales síntomas maniformes (y 4% de la muestra total) no tenían tales antecedentes, por lo que en los que reciban atomoxetina debe vigilarse con cuidado la aparición de estos síntomas. El diagnóstico de manía o hipomanía no se basó sólo en distraibilidad o hiperactividad, lo más observado fue irritabilidad, agresividad o actitud desafiante-grandiosa, sin hiperactividad. Diez de los casos fueron tan graves como para calificarse de manía; 3 de ellos ingresaron y 3 fueron detenidos. El inicio de los síntomas sucedió a las 6,39±5,36 semanas de tomar atomoxetina, sin diferencias en el inicio entre pacientes que tomaban al tiempo estabilizadores del humor (n=22) o antipsicóticos atípicos (n=26). El tratamiento conjunto con un estimulante no mostró tampoco correlación (32% de los cuadros maniformes ocurrieron en sujetos no tratados con estimulantes). Asimismo, la resolución del cuadro fue independiente de la presencia de otros fármacos (1,72±1,20 semanas). Tampoco la edad de los sujetos era diferente en el grupo que experimentó viraje maniforme o no.

SEGURIDAD

En cuanto a la seguridad de la atomoxetina en caso de sobredosis, hay publicado un estudio de casos de menores de 18 años⁷¹, realizado en 3 centros de toxicología. Los criterios de exclusión fueron polifarmacia y falta de seguimiento. Se incluyó a 40 pacientes (de ellos 63% eran chicos) de 6,1±4,9 años (rango 9 meses a 17 años). Los síntomas encontrados fueron taquicardia, mareo, náusea, hipertensión y vómitos. Un niño que había empezado recientemente tratamiento con atomoxetina, presentó una crisis comicial. No aparecieron arritmias salvo taquicardia sinusal, donde la máxima frecuencia cardiaca era 131±14 latidos por minuto. La dosis más baja que produjo hipertensión fue 480 mg, en una chica de 14 años (TA 136/95 mm Hg). Por tanto, no se requirió intervención cardiovascular. No hubo reacciones graves ni fallecimientos, y se hicieron tres grupos, según no tuvieran problemas tras la ingesta (n=22, dosis 40±32 mg), problemas menores (n=14, 167±221 mg) o moderados (n=4, 249±326 mg). En general la administración de carbón activado y la observación fue suficiente en estos casos. Con esta impresión favorable coinciden Cantrell y Nestor (2005)⁷².

Hay sin embargo un caso publicado⁷³ de sobredosis en un paciente de 19 años, que tomó oxcarbacepina (514 mg/kg, 36 g), atomoxetina (17 mg/kg, 1,2 g) y quetiapina (128 mg/kg, 9 g). A la hora de la ingesta desarrolló una depresión grave de sistema nervioso central que requirió intubación y que persistió durante 4 días a pesar del tratamiento agresivo (carbón activado, diálisis peritoneal); también se alargó el intervalo QTc, que también se normalizó a los 4 días.

En cuanto al riesgo de crisis comiciales, además del caso ya señalado⁷¹, hay otro publicado⁷⁴ en un chico de 15 años con TDAH y depresión mayor, en tratamiento con atomoxetina (80 mg/12 h), bupropion (150 mg/12 h) y risperidona (0,25 mg/12 h); tras ingerir 1,2 g de atomoxetina (22 mg/kg), a las 3 horas presentó una crisis generalizada con confusión postictal y recuperación espontánea, seguida de una segunda crisis generalizada 2 horas después que requirió tratamiento con diazepam y fenitoína. También se prolongó el QTc (607 mseg a las 3 h y 435 a las 6 h post-ingesta). Aunque el bupropion puede haber contribuido a las crisis, los autores atribuyen a la hidroxiatomoxetina tanto las crisis como el aumento de QTc, dado que los estudios animales de atomoxetina señalaron actividad comicial a dosis de 12 mg/kg.

28 SEGURIDAD EN EMBARAZO

En los estudios publicados con niñas^{9,10,26,31}, típicamente suelen excluirse las mayores de 9 años. No queda claro si esto se debe a la falta de datos sobre el efecto en embarazo (que podría haberse obviado incluyendo a las pacientes con test de embarazo negativo) o a una preocupación sobre el efecto en chicas en edad puberal. También en estudios de adultos se excluyen las mujeres embarazadas o con lactancia³⁷.

En consecuencia, surge una serie de dudas⁷⁵, sobre si las mujeres mayores de 9 años en general no pueden recibir el fármaco, o si para tomar la medicación deben tener un test de embarazo negativo; si todas las mayores de 9 años deben realizarse el test antes de tratarse; qué hacer si una mujer se queda embarazada mientras toma el fármaco; y si debería informarse de algún daño potencial, a las chicas púberes y sus padres.

USO EN CASOS DE COMORBILIDAD

Los pacientes con TDAH tienen mayor riesgo de síndrome de Gilles de la Tourette (SGT) y de trastornos por tics en general. Ya los estimulantes y el bupropion se habían asociado con el inicio o la exacerbación de un trastorno de tics en sujetos con TDAH. Éste es uno de los motivos por los cuales la atomoxetina se propuso como tratamiento alternativo para los pacientes con TDAH y un trastorno de tics comórbido. Sin embargo, se ha publicado un caso⁷⁶ donde el inicio de un trastorno de tics surgió durante un ensayo con atomoxetina, por lo que se necesitan más estudios para dilucidar si la atomoxetina es una alternativa apropiada en pacientes con TDAH y un trastorno de tics comórbido.

También hay publicada una serie de 4 niños con comorbilidad entre TDAH y enuresis nocturna, donde el tratamiento del TDAH con atomoxetina produjo una mejoría inesperada de la enuresis⁷⁷.

Otros trastornos que puede presentar comorbilidad con el TDAH son los trastornos generalizados del desarrollo (TGD). En un estudio retrospectivo⁷⁸, se evaluó la eficacia y tolerancia de la atomoxetina en niños y adolescentes con estos trastornos. Se incluyó a 16 chicos y 4 chicas (edad 11,5±3,5 años) que acudían a consulta ambulatoria. La mayoría (80%) tomaban al menos otro fármaco además de atomoxetina, tratamientos que no se modificaban. La dosis de atomoxetina que tomaron fue 43,3±18,1 mg/día, durante 19,5±10,5 semanas. De estos 20 pacientes, respondieron 12 (logrando puntuaciones de 1 ó 2 en la escala de mejoría global de la impresión clínica global) y se vieron diferencias entre el inicio y final

del tratamiento, en varias subescalas del test de Conners: conducta, hiperactividad, inatención y aprendizaje (no hubo cambios en ansiedad ni psicossomática). Un paciente abandonó por graves oscilaciones del estado de ánimo. Sin embargo, sería necesario estudios prospectivos abiertos o doble ciego controlados con placebo para confirmar la eficacia y seguridad de atomoxetina en estos casos.

Un trabajo⁷⁹ comparó la eficacia y seguridad de atomoxetina, versus placebo, en pacientes con TDAH y trastorno negativista desafiante (TND). Un total de 98 niños de dos ensayos multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, recibieron durante 9 semanas atomoxetina o placebo. La respuesta clínica del TDAH, definida como una mejora de al menos 25% en las puntuaciones en la escala de gravedad de ADHD de padres valorada por el investigador, se vio en 65,4% de pacientes del grupo de atomoxetina y 36,4% del grupo con placebo (p=0,007); también mejoraron con atomoxetina las puntuaciones en tres subescalas de Conners y en la escala de gravedad de la impresión clínica global (ICG). Además, la atomoxetina fue bien tolerada en general, por lo que parece recomendable en estos casos de TDAH con TND, si bien no hubo diferencias significativas en la puntuación en la subescala negativista con placebo o fármaco.

Posteriormente, otro estudio⁸⁰ intentó también valorar los efectos moderadores de la respuesta al tratamiento del TDAH cuando había un TND comórbido, así como las respuestas de los síntomas de TND a la atomoxetina. Para ello se trató a 293 niños y adolescentes (de 8-18 años de edad) que tuvieran diagnóstico de TDAH, durante 8 semanas con placebo o atomoxetina (a dosis fijas de 0,5, 1,2 ó 1,8 mg/kg/día, dividida en dos tomas) en un ensayo aleatorizado y doble ciego. Entre estos pacientes, 39% tenían además TND. Se vio que los casos con comorbilidad tenían una mejoría significativa en síntomas de TDAH y TND y en medidas de calidad de vida. La respuesta al tratamiento fue similar en el grupo con TND o sin él, salvo que en el grupo con TND sólo hubo diferencias significativamente mayores que con placebo, si se usaban dosis de 1,8 mg/kg/día (los jóvenes sin TND mostraban una mejoría significativamente mayor que con placebo ya con dosis de 1,2 y en cambio 1,8 mg/kg/día no aportaba mejoría adicional), por lo cual podría ser que para lograr mejoría se precisen mayores dosis si hay TND comórbido.

Se ha estudiado también, desde Lilly, la eficacia y tolerancia en casos de TDAH con síntomas depresivos y/o ansiosos comórbidos, en un trabajo⁸¹ que comparó atomoxetina en monoterapia, con el fármaco junto a fluo-

xetina. Para ello se creó aleatoriamente un grupo que tomó fluoxetina (n=127) y otro que recibió placebo (n=46), manteniendo esta situación 8 semanas, y dando a ambos luego atomoxetina durante 5 semanas. En la evaluación final hubo mejoría en depresión, ansiedad y TDAH en ambos grupos, sin diferencias clínicas relevantes, y con similares tasas de abandono. En el grupo de terapia combinada hubo mayores aumentos en tensión arterial y frecuencia cardíaca. Por tanto, parece que la combinación no añade mayor eficacia y sí aumenta los efectos adversos cardiovasculares, aunque no se traduzca en mayores tasas de abandono. Sin embargo, al no existir grupo que tomara sólo placebo, no podemos saber si la mejoría sobre síntomas depresivos o ansiosos, en el grupo que tomó sólo atomoxetina, se debió o no a un efecto específico de ésta. Otro estudio, esta vez abierto⁸² trató 15 pacientes depresivos con respuesta parcial o nula a antidepresivos, a los que se les añadió atomoxetina. De ellos 60% respondieron, mejorando tanto en las escalas de depresión como de función social y laboral, si bien abandonó un 27% de los pacientes. También se ha descrito un caso con depresión delirante refractaria, en que se añadió atomoxetina⁸³.

Otras indicaciones más controvertidas son el tratamiento reductor de peso en mujeres obesas⁸⁴, la narcolepsia⁸⁵ o las lesiones cerebrales traumáticas⁸⁶.

USO JUNTO A OTROS FÁRMACOS

Los ensayos realizados con atomoxetina han sido típicamente en monoterapia. Sin embargo, está contraindicada la administración conjunta con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs), por el riesgo de crisis hipertensivas, así como se pueden potenciar asimismo los efectos cardiovasculares del salbutamol si se administran conjuntamente. Asimismo, debido a lo ya mencionado respecto a inhibidores del citocromo P450 2D6, hay que tener cuidado si se administra junto a paroxetina o fluoxetina.

No parece haber problemas para asociar metilfenidato hasta alcanzar la dosis óptima de atomoxetina. En cambio no se sabe si puede haber problemas al usar a la vez clonidina o guanfacina. En cuanto a drogas, se sabe que no potencia los efectos tóxicos del cannabis, como tampoco los del alcohol. Respecto a los efectos y la seguridad en sujetos que consuman otras drogas (cocaína, éxtasis, etc.) no parece haber datos disponibles. En cualquier caso, en un estudio con consumidores de drogas, la atomoxetina en dosis altas tenía menos probabilidad de inducir euforia que el metilfenidato⁸⁷, por lo que se ha dicho que no tiene potencial de abuso. Esto sería por no

inducir el aumento en las concentraciones de dopamina en el núcleo accumbens que puede relacionarse con los efectos placenteros y el potencial de abuso¹³. Tampoco en una serie de 7 niños y adolescentes con trastorno bipolar tratados con eutimizantes y atomoxetina se registraron virajes maniacos o hipomaniacos⁸⁸.

CONCLUSIONES

Por todo lo expuesto, atomoxetina tiene un perfil farmacológico algo diferente a metilfenidato, y unos datos razonablemente buenos sobre su eficacia en TDAH en estudios abiertos y controlados con placebo, por lo que podría aparecer como un fármaco alternativo a metilfenidato (de presentación estándar o en formato OROS). No obstante, presentaría algunas limitaciones como son: su elevado precio en los países en que se ha comercializado; una eficacia menor a metilfenidato, junto a un perfil de efectos adversos también similar, en los estudios que han comparado expresamente ambos fármacos; y por último, las últimas dudas sobre su seguridad, en cuanto al potencial de asociarse a variaciones disfóricas o ideación suicida.

BIBLIORAFÍA

1. Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, Knee D, Hartzman JS. A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment of ADD: I. Efficacy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989 Sep;28(5):777-84.
2. Higgins ES. A comparative analysis of antidepressants and stimulants for the treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Fam Pract*. 1999 Jan;48(1):15-20.
3. Conners CK, Casat CD, Gualtieri CT, Weller E, Reader M, Reiss A, Weller RA, Khayrallah M, Ascher J. Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996 Oct;35(10):1314-21.
4. Popper CW. Pharmacologic alternatives to psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000 Jul;9(3):605-46, viii.
5. Davidson J. Seizures and bupropion: a review. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 256-61.
6. Hazell P. Review of new compounds available in Australia for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Australas Psychiatry*. 2004 Dec;12(4):369-757.
7. Corman SL, Fedutes BA, Culley CM. Atomoxetine: the first nonstimulant for the management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Health Syst Pharm*. 2004 Nov 15;61(22):2391-9.
8. Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(6):571-90.
9. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, Newcorn J, Sallee FR, Sangal RB, Saylor K, West S, Kelsey D,

- Wernicke J, Trapp NJ, Harder D. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159: 1896-1901.
10. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, Spencer T; Atomoxetine ADHD Study Group. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, doseresponse study. *Pediatrics* 2001; 108: E83.
 11. Sauer JM, Ponsler GD, Mattiuz EL, Long AJ, Witcher JW, Thomasson HR, Desante KA. Disposition and metabolic fate of atomoxetine hydrochloride: the role of CYP2D6 in human disposition and metabolism. *Drug Metab Dispos.* 2003 Jan;31(1):98-107.
 12. Ring BJ, Gillespie JS, Eckstein JA, Wrighton SA. Identification of the human cytochromes P450 responsible for atomoxetine metabolism. *Drug Metab Dispos.* 2002 Mar;30(3):319-23.
 13. Caballero J, Nahata MC. Atomoxetine hydrochloride for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Therapeutics* 2003; 25: 3065-83.
 14. Witcher JW, Long A, Smith B, Sauer JM, Heiligenstein J, Wilens T, Spencer T, Biederman J. Atomoxetine pharmacokinetics in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2003 Spring;13(1):53-63.
 15. Steinhoff KW. Attention-deficit/hyperactivity disorder: medication treatment-dosing and duration of action. *Am J Manag Care.* 2004 Jul;10(4 Suppl):S99-106.
 16. Sauer JM, Long AJ, Ring B, Gillespie JS, Sanburn NP, DeSante KA, Petullo D, VandenBranden MR, Jensen CB, Wrighton SA, Smith BP, Read HA, Witcher JW. Atomoxetine hydrochloride: clinical drug-drug interaction prediction and outcome. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004 Feb;308(2):410-8. Epub 2003 Nov 10.
 17. Chalon SA, Desager JP, Desante KA, Frye RF, Witcher J, Long AJ, Sauer JM, Golnez JL, Smith BP, Thomasson HR, Horsmans Y. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of atomoxetine and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Mar;73(3):178-91.
 18. Levy F, Farrow M. Working memory in ADHD: prefrontal/parietal connections. *Current Drug Targets* 2001; 2: 347-52.
 19. Hazell PL, Stuart JE. A randomized controlled trial of clonidine added to psychostimulant medication for hyperactive and aggressive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 886-94.
 20. Swanson CJ, Perry KW, Koch-Krueger S, Katner J, Svensson KA, Bymaster FP. Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat. *Neuropharmacology* 2006 May; 50 (6): 755-60.
 21. Tzavara ET, Bymaster FP, Overshiner CD, Davis RJ, Perry KW, Wolff M, McKinzie DL, Witkin JM, Nomikos GG. Procholinergic and memory enhancing properties of the selective norepinephrine uptake inhibitor atomoxetine. *Mol Psychiatry* 2006 Feb; 11 (2): 187-95.
 22. Creighton CJ, Ramabadran K, Ciccone PE, Liu J, Orsini MJ, Reitz AB. Synthesis and biological evaluation of the major metabolite of atomoxetine: elucidation of a partial kappa-opioid agonist effect. *Bioorg Med Chem Lett.* 2004 Aug 2; 14 (15): 4083-5.
 23. Carrey N, MacMaster FP, Sparkes SJ, Khan SC, Kusumakar V. Glutamatergic changes with treatment in attention deficit hyperactivity disorder: a preliminary case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2002 Winter;12 (4) : 331-6.
 24. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry KW. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2002 Nov;27(5):699-711.
 25. Spencer T, Heiligenstein JH, Biederman J, Biederman J, Faries DE, Kratochvil CJ, Conners CK, Potter WZ. Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1140-7.
 26. Kratochvil CJ, Bohac D, Harrington M, Baker N, May D, Burke WJ. An open-label trial of tomoxetine in pediatric attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2001 Summer;11(2):167-70
 27. Spencer T, Biederman J, Heiligenstein J, Wilens T, Faries D, Prince J, Faraone SV, Rea J, Witcher J, Zervas S. An open-label, dose-ranging study of atomoxetine in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2001 Fall;11(3):251-65.
 28. Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, Zuddas A, Becker K, Bouvard M, Fagan J, Gadoros J, Harpin V, Hazell P, Johnson M, Lerman-Sagie T, Soutullo CA, Wolanczyk T, Zeiner P, Fouché DS, Krikke-Workel J, Zhang S, Michelson D; Atomoxetine International Study Group. A prospective, multicenter, open-label assessment of atomoxetine in non-North American children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004 Aug;13(4):249-57.
 29. Allen AJ, Milton DR, Michelson D, Kelsey DK. Efficacy of atomoxetine treatment for adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder [Poster]. *American Psychiatric Association 2003 Annual Meeting;* May 1722, San Francisco (CA).
 30. Wilens TE, Kratochvil C, Newcorn JH, Gao H. Do children and adolescents with ADHD respond differently to atomoxetine? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006 Feb;45(2):149-57.
 31. Biederman J, Heiligenstein JH, Faries DE, Galil N, Dittmann R, Emslie GJ, Kratochvil CJ, Laws HF, Schuh KJ; Atomoxetine ADHD Study Group. Efficacy of atomoxetine versus placebo in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002; 110: E75.
 32. Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, Coury DL, Quintana H, Saylor KE, Sutton VK, Gonzales J, Malcolm SK, Schuh KJ, Allen AJ. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2004 Jul;114(1):e1-8.

33. Perwien AR, Faries DE, Kratochvil CJ, Sumner CR, Kelsey DK, Allen AJ. Improvement in health-related quality of life in children with ADHD: an analysis of placebo controlled studies of atomoxetine. *J Dev Behav Pediatr.* 2004 Aug;25(4):264-71.
34. Escobar R, Soutullo C, San Sebastian J, Fernandez E, Julian I, Lahortiga F. Seguridad y eficacia de la atomoxetina en niños con trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH): fase inicial durante 10 semanas en estudio de prevención de recaídas en una muestra española. *Actas Esp Psiquiatr* 2005 Jan-Feb; 33 (1): 26-32.
35. Kordon A, Kahl KG. [Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHS) in adulthood] *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2004 Mar-Apr;54(3-4):124-36.
36. Adler LA, Spencer TJ, Milton DR, Moore RJ, Michelson D. Long-term, open-label study of the safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an interim analysis. *J Clin Psychiatry.* 2005 Mar;66(3):294-9.
37. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Prince J, Hatch M, Jones J, Harding M, Faraone SV, Seidman L. Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 1998 May;155(5):693-5.
38. Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, Kelsey D, Wernicke J, Dietrich A, Milton D. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 112-20.
39. Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Michelson D, Adler L, Reimherr F, Glatt SJ. Efficacy of atomoxetine in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a drug-placebo response curve analysis. *Behav Brain Funct.* 2005 Oct 3;1:16.
40. Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Michelson D, Adler L, Reimherr F, Seidman L. Atomoxetine and stroop task performance in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005 Aug;15(4):664-70.
41. Sangal RB, Sangal JM. Attention-deficit/hyperactivity disorder: cognitive evoked potential (P300) amplitude predicts treatment response to atomoxetine. *Clin Neurophysiol.* 2005 Mar;116(3):640-7. Epub 2004 Nov 19.
42. Spencer TJ, Faraone SV, Michelson D, Adler LA, Reimherr FW, Glatt SJ, Biederman J. Atomoxetine and adult attention-deficit/hyperactivity disorder: the effects of comorbidity. *J Clin Psychiatry.* 2006 Mar;67(3):415-20.
43. Michelson D, Zhang S, Buitelaar J. Results from a long-term trial of atomoxetine in the prevention of relapse in ADHD [Poster]. *American Psychiatric Association 2003 Annual Meeting; May 1722, San Francisco (CA).*
44. Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer TJ, Zuddas A, Faries DE, Zhang S, Biederman J. Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004 Jul;43(7):896-904.
45. Hazell P, Zhang S, Wolanczyk T, Barton J, Johnson M, Zuddas A, Danckaerts M, Ladikos A, Benn D, Yorán-Hegesh R, Zeiner P, Michelson D. Comorbid oppositional defiant disorder and the risk of relapse during 9 months of atomoxetine treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006 Mar;15(2):105-10.
46. Wernicke JF, Adler L, Spencer T, West SA, Allen AJ, Heiligenstein J, Milton D, Ruff D, Brown WJ, Kelsey D, Michelson D. Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a prospective, placebo-controlled assessment. *J Clin Psychopharmacol.* 2004 Feb;24(1):30-5.
47. Heiligenstein JH y cols. 2000. Citado por Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittman R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, Newcorn JH, Casat C, Milton D, Michelson D. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 776-84.
48. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittman R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, Newcorn JH, Casat C, Milton D, Michelson D. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 776-84.
49. Velcea G, Winsberg BG. Atomoxetine and nonresponders to stimulants. *Am J Psychiatry* 2004 Sep;161(9):1718-9
50. Stein MA. Innovations in attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapy: long-acting stimulant and nonstimulant treatments. *Am J Manag Care* 2004 Jul;10(4 Suppl):S89-98.
51. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, Danckaerts M, Dopfner M, Faraone SV, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Sonuga-Barke EJ, Taylor E. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders : A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006 May 5; [Epub ahead of print]
52. Wigal SB, McGough JJ, McCracken JT, Biederman J, Spencer TJ, Posner KL, Wigal TL, Kollins SH, Clark TM, Mays DA, Zhang Y, Tulloch SJ. A laboratory school comparison of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) and atomoxetine (Strattera) in school-aged children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord.* 2005 Aug;9(1):275-89.
53. Biederman J, Wigal SB, Spencer TJ, McGough JJ, Mays DA. A post hoc subgroup analysis of an 18-day randomized controlled trial comparing the tolerability and efficacy of mixed amphetamine salts extended release and atomoxetine in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Ther.* 2006 Feb;28(2):280-93.
54. Kemner JE, Starr HL, Ciccone PE, Hooper-Wood CG, Crockett RS. Outcomes of OROS methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized prospective study. *Adv Ther.* 2005 Sep-Oct;22(5):498-512.
55. Starr HL, Kemner J. Multicenter, randomized, open-label study of

- OROS methylphenidate versus atomoxetine: treatment outcomes in African-American children with ADHD. *J Natl Med Assoc.* 2005 Oct;97(10 Suppl):11S-16S.
56. Brown TE. Atomoxetine and stimulants in combination for treatment of attention deficit hyperactivity disorder: four case reports. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004 Spring;14(1):129-36.
57. Christman AK, Fermo JD, Markowitz JS. Atomoxetine, a novel treatment for attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pharmacotherapy.* 2004 Aug;24(8):1020-36.
58. Wernicke JF, Faries D, Girod D, Brown J, Gao H, Kelsey D, Quintana H, Lipetz R, Michelson D, Heiligenstein J. Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. *Drug Saf.* 2003;26(10):729-40.
59. Dworkin N. Increased blood pressure and atomoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005 Jun;44(6):510.
60. Wernicke JF, Kratochvil CJ. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl. 12): 50-5.
61. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2005 Jan;32(1):1-10
62. Lee TS, Lee TD, Lombroso PJ, King RA. Atomoxetine and tics in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004 Sep;43(9):1068-9.
63. Leckman JF, Cohen DJ eds (1999), Tourette's Syndrome-Tics, Obsessions, Compulsions: Developmental Psychopathology and Clinical Care. New York: Wiley, pp 338-359
64. McCracken JT, Sallee FR, Leonard HL. Improvement of ADHD by atomoxetine in children with tic disorders. Presented at the annual meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Miami, 2003.
65. Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffey BJ, Linder SL, Lewis DW, Winner PK, Dunn DW, Dure LS, Sallee FR, Milton DR, Mintz MI, Ricardi RK, Erenberg G, Layton LL, Feldman PD, Kelsey DK, Spencer TJ. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology.* 2005 Dec 27;65(12):1941-9.
66. Wooltorton E. Suicidal ideation among children taking atomoxetine (Strattera). *CMAJ.* 2005 Dec 6;173(12):1447.
67. Public Health Advisory: Suicidal Thinking in Children and Adolescents Being Treated With Strattera (Atomoxetine). September 29, 2005, FDA US.
68. Steinberg S, Chouinard G. A case of mania associated with tomoxetine. *Am J Psychiatry.* 1985;142:1517-18
69. Henderson TA. Mania induction associated with atomoxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 2004 Oct;24(5):567-8.
70. Henderson TA, Hartman K. Aggression, mania, and hypomania induction associated with atomoxetine. *Pediatrics.* 2004 Sep;114(3):895-6.57.
71. Spiller HA, Lintner CP, Winter ML. Atomoxetine ingestions in children: a report from poison centers. *Ann Pharmacother.* 2005 Jun;39(6):1045-8. Epub 2005 May 3.
72. Cantrell FL, Nestor M. Benign clinical course following atomoxetine overdose. *Clin Toxicol (Phila).* 2005;43(1):57.
73. Barker MJ, Benitez JG, Ternullo S, Juhl GA. Acute oxcarbazepine and atomoxetine overdose with quetiapine. *Vet Hum Toxicol.* 2004 Jun;46(3):130-2.
74. Sawant S, Daviss SR. Seizures and prolonged QTc with atomoxetine overdose. *Am J Psychiatry.* 2004 Apr;161(4):757.
75. Alessi NE, Spalding S. Atomoxetine and pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003 Aug;42(8):883-4
76. Ledbetter M. Atomoxetine use associated with onset of a motor tic. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005 Apr;15(2):331-3.
77. Shatkin JP. Atomoxetine for the treatment of pediatric nocturnal enuresis. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004 Fall;14(3):443-7.
78. Jou RJ, Handen BL, Hardan AY. Retrospective assessment of atomoxetine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005 Apr;15(2):325-30.
79. Kaplan S, Heiligenstein J, West S, Busner J, Harder D, Dittmann R, Casat C, Wernicke JF. Efficacy and safety of atomoxetine in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid oppositional defiant disorder. *J Atten Disord.* 2004 Oct;8(2):45-52.
80. Newcorn JH, Spencer TJ, Biederman J, Milton DR, Michelson D. Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005 Mar; 44 (3): 240-8.
81. Kratochvil CJ, Newcorn JH, Arnold LE, Duesenberg D, Emslie GJ, Quintana H, Sarkis EH, Wagner KD, Gao H, Michelson D, Biederman J. Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005 Sep;44(9):915-24.
82. Carpenter LL, Milosavljevic N, Schechter JM, Tyrka AR, Price LH. Augmentation with open-label atomoxetine for partial or nonresponse to antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 2005 Oct;66(10):1234-8.
83. Pilhatsch MK, Burghardt R, Wandinger KP, Bauer M, Adli M. Augmentation with atomoxetine in treatment-resistant depression with psychotic features. A case report. *Pharmacopsychiatry.* 2006 Mar;39(2):79-80.
84. Gadde KM, Yonish GM, Wagner HR, Foust MS, Allison DB. Atomoxetine for weight reduction in obese women: a preliminary randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond).* 2006 Jan 17; [Epub ahead of print]
85. Niederhofer H. Atomoxetine also effective in patients suffering from narcolepsy? *Sleep.* 2005 Sep 1;28(9):1189.
86. Ripley DL. Atomoxetine for individuals with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2006 Jan-Feb;21(1):85-8.
87. Heil SH, Holmes HW, Bickel WK, Higgins ST, Badger GJ, Laws HF, Faries DE. Comparison of the subjective, physiological, and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users. *Drug Alcohol Dependence* 2002; 67: 149-56.
88. Hah M, Chang K. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005 Dec;15(6):996-1004