

ARTÍCULO ORIGINAL

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

O. Herreros, F. Díaz Atienza, X. Gastaminza, J. Monzón, B. Rubio, A. Muñoz 7

Evaluación de la expresión emocional en pacientes diagnosticados de TDAH y en tratamiento con metilfenidato
T. Rodríguez Lorenzo, J. Monzón Díaz, B. Rubio Morell, JP. Girbau-Ronda, R. Gracia Marco 31

Recomendaciones del GEITDAH en el tratamiento nutricional del déficit de atención con y sin hiperactividad (TDAH)
PM. Ruiz-Lázaro, M. García-Giral, F. Montañés-Rada, X. Gastaminza-Pérez, MJ. Mardomingo-Sanz, M. Pàmias, J. Morey, F. Ruiz-Sanz, O. Herreros, M. Ajoy, J. Ortiz-Guerra, D. Mojarro- Práxedes, M. Ferrin, M. Graell, O. Granada, T. Cantó-Díez, J. Sasot-Llavadot 49

CASOS CLÍNICOS

Trastorno límite de la personalidad y parasomnias
V. Garcías Verd, JM. Andrés Tauler 55

Despersonalización en la infancia: a propósito de un caso clínico
E. Rodríguez Jiménez, MP. Ordovás, R. Burgos 59

Esquizofrenia de inicio en la infancia/adolescencia y respuesta a psicofármacos: un binomio complejo
A. Diéguez Quinteiros, MD. Domínguez Santos, J. Mazaira Castro, L. Varela Reboiras, L. del Río Casanova 67

COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO 70

NORMAS DE PUBLICACIÓN 72



AEPNYA

Asociación Española de Psiquiatría
del Niño y el Adolescente

Miembro de la European Society of Child and Adolescent Psychiatry (ESCAP)

COMISIÓN DE PUBLICACIONES

Director

Óscar Herreros Rodríguez
(direccion.revista@aepnya.org)

Secretaría

Kristian Naenen Hernani

COMITÉ EDITORIAL

Adolfo de los Santos Sánchez-Barbudo (Sevilla)
Francisco de Sande Díaz (Lanzarote)
Enrique Ortega García (León)
Antonio Pelaz Antolín (Madrid)
Josep Cornellà i Canals † (Girona)
José Alfredo Mazaira Castro
(Santiago de Compostela)
Xavier Gastaminza Pérez (Barcelona)
Rafael de Burgos Marín (Córdoba)
Francisco Ruiz Sanz (Palencia)
Belén Rubio Morell (Tenerife)
Josué Monzón Díaz (Tenerife)
Francisco Díaz Atienza (Granada)

Asociación fundada en 1950.
Revista fundada en 1983.
Revista indexada en el Índice Médico
Español, en Bibliomed y en el IBECS
(Índice Bibliográfico Español
en Ciencias de la Salud)

Secretaría de Redacción

Óscar Herreros Rodríguez
C/ Almechiche 28
Churriana de la Vega
18194 - Granada
direccion.revista@aepnya.org

Publicación trimestral
Administración, suscripciones y publicidad:

Editorial
SELENE

C/Jérez, 21
28231 Las Rozas (Madrid)
Tlf.: (91) 6395965

JUNTA DIRECTIVA DE LA AEPNYA

Presidenta: Josefina Castro Fornieles
Vice-presidenta: María Dolores Mojarro Práxedes
Secretaria: Belén Rubio Morell
Tesorero: José Ángel Alda Diez
Presidenta Comité Científico: Aránzazu
Fernández Rivas
Presidente Comité Publicaciones: Tomás J. Cantó
Diez
Vocales: Óscar Herreros Rodríguez (Medios
electrónicos), María Dolores Moreno Pardillo,
Beatriz Payá González

COMISIÓN DE REDACCIÓN

J.R. Gutiérrez Casares ... Ex-director RPIJ
A.Fernández Rivas ... Presidenta
Comisión Científica AEPNYA
T.J. Cantó Díez Presidente del Comité
de Publicaciones
J. Toro i Trallero Miembro Electo
por la AEPNYA

PRESIDENTES DE HONOR DE LA AEPNYA

J. Córdoba Rodríguez	V. López-Ibor Camós
J. de Moragas Gallisa	J. Rom i Font
C. Vázquez Velasco	J. Tomás i Vilaltella
L. Folch i Camarasa	J.L. Alcázar Fernández
A. Serrate Torrente	M. Velilla Picazo
F.J. Mendiguchía Quijada	M.J. Mardomingo Sanz
M. de Linares Pezzi	M. D. Domínguez Santos
J. Toro Trallero	

Copyright 2015

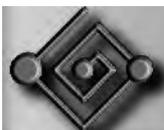
© Asociación Española de Psiquiatría del Niño y el Adolescente y Selene Editorial.
Reservado todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

Depósito legal: B.41.588-90

ISSN:1130-9512

Registrada como comunicación de soporte válido
30-R-CM

Revista de Psiquiatría Infanto-Juvenil



AEPNYA

Asociación Española de Psiquiatría
del Niño y el Adolescente

Miembro de la European Society of Child and Adolescent Psychiatry (ESCAP)

SUSCRIPCIÓN ANUAL (4 números al año)

IMPORTE

ESPAÑA 100 €
ESTUDIANTES/MIRES 70 €
EXTRANJERO 190 €

Precios vigentes desde el 1 de enero al 31 de diciembre

ENVIAR BOLETÍN A:

SELENE Editorial
C/ Jeréz, 21
28231 Las Rozas (Madrid)
Tlf.: 91 6395965
email: mpazle@seleneeditorial.com

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos
Dirección N° Piso
Cód. Postal Población
Provincia Especialidad

FORMA DE PAGO:

CHEQUE NOMINATIVO QUE ADJUNTO

DOMICILIACIÓN BANCARIA

.....

ORDEN DE PAGO, DOMICILIACIÓN BANCARIA

Nombre del titular de la cuenta
Banco C/C N°
Caja de ahorros C/C N°
Sucursal Calle N°
Cód. Postal Población
Provincia Teléfono

Ruego a Vds. tomen nota de que hasta nuevo aviso deberán adeudar en mi cuenta el recibo presentado anualmente por SELENE Editorial (Rev. de Psiquiatría Infanto-Juvenil

..... de de

FIRMA DEL TITULAR

INDIQUE CON CLARIDAD SUS DATOS

ORIGINAL

Lisdexamfetamine in attention-deficit / hyperactivity disorder (ADHD) children and adolescents: a systematic global review.

O. Herreros, F. Díaz Atienza, X. Gastaminza, J. Monzón, B. Rubio, A. Muñoz 7

Assessment of emotional expression in ADHD patients in treatment with methylphenidate

T. Rodríguez Lorenzo, J. Monzón Díaz, B. Rubio Morell, JP. Girbau-Ronda, R. Gracia Marco 31

Recommendations on the nutritional treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

PM. Ruiz-Lázaro, M. García-Giral, F. Montañés-Rada, X. Gastaminza-Pérez, MJ. Mardomingo-Sanz, M. Pàmias, J. Morey, F. Ruiz-Sanz, O. Herreros, M. Ajoy, J. Ortiz-Guerra, D. Mojarro- Práxedes, M. Ferrín, M. Graell, O. Granada, T. Cantó-Diez, J. Sasot-Llevadot 49

CASE REPORTS

Borderline personality disorder and parasomnias.

V. Garcías Verd, JM. Andrés Tauler 55

Depersonalization in childhood: a case report.

E. Rodríguez Jiménez, MP. Ordovás, R. Burgos 59

Very early / early Onset Schizophrenia and drug response: a complex binomial

A. Diéguez Quinteiros, MD. Domínguez Santos, J. Mazaira Castro, L. Varela Reboiras, L. del Río Casanova 67

BOOK FORUM 70

NORMAS DE PUBLICACIÓN 72

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 afectados 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).

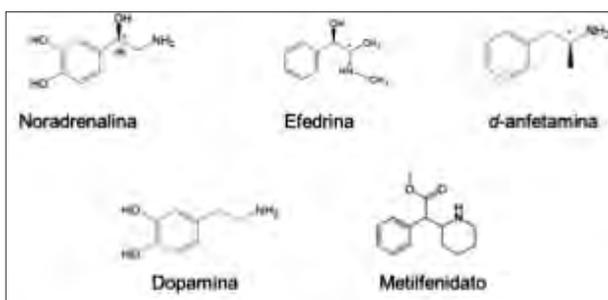


Figura 1. Estructura química de diferentes derivados anfetamínicos. Adaptado de Heal D et al. J Psychopharmacol 2013 y Pubchem. Methylphenidate - Compound Summary.

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,

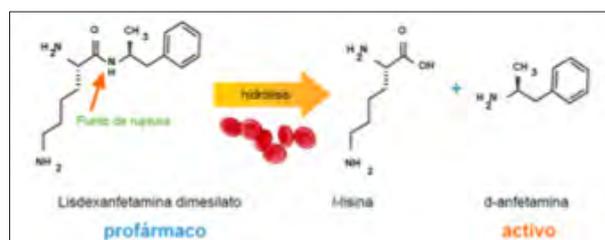


Figura 2. Profármaco lisdexanfetamina dimesilato. Adaptado de Pennick M et al. Neuropsychiatr Dis Treat 2010; 6: 317-327

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 cardiaca 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).

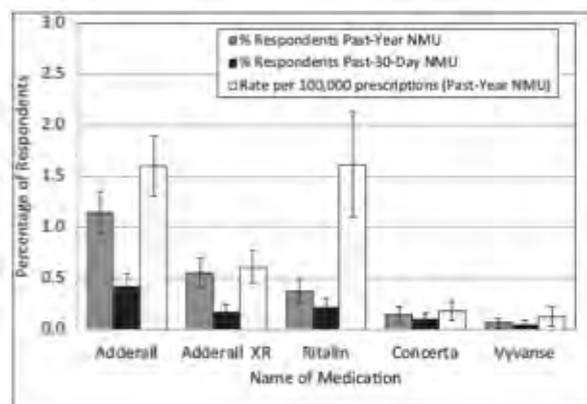


Figura 3. Prevalencia del uso no médico de estimulantes para el tratamiento del TDAH. Adaptado de Cassidy et al. Journal of Attention Disorders 2012 (Vyvanse es el nombre de Elvanse en EEUU).

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.

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

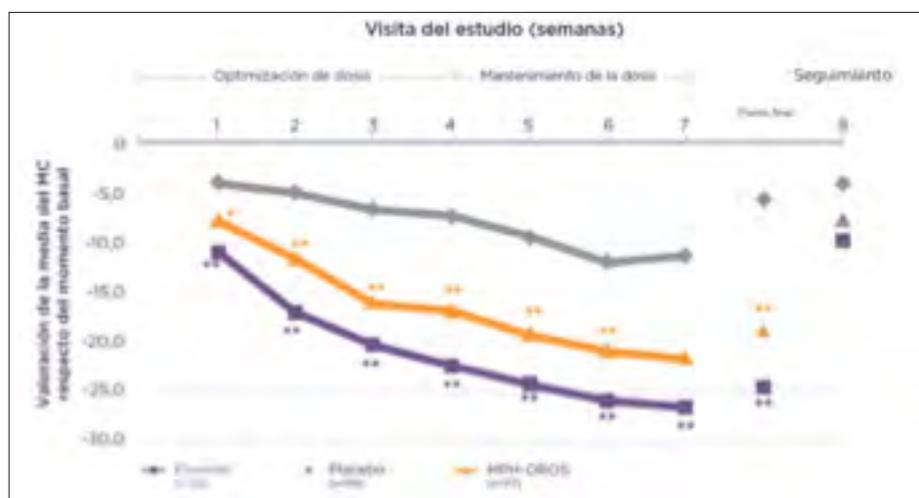


Figura 4. Puntuación en la escala ADHD-RS-IV para cada brazo de tratamiento. Variaciones en la media de MC (\pm EE) en la puntuación total media de ADHD-RS-IV con respecto al momento basal en cada visita del estudio (conjunto de análisis completo). * $p < 0,01$ ** $p < 0,001$ basado en la diferencia 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 postratamiento 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.

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-Benetó 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).

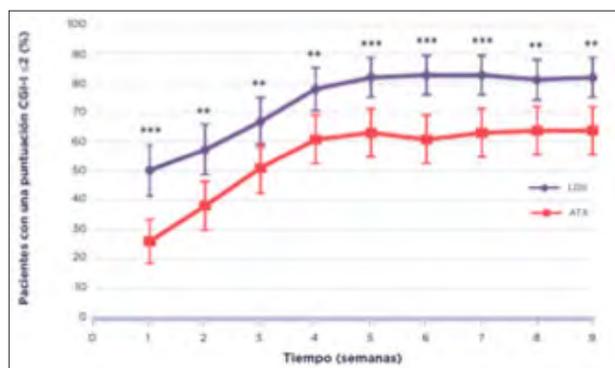


Figura 5. Proporción de pacientes con una respuesta clínica al tratamiento con LDX o ATX (definida como una puntuación CGI-I de 1 ó 2) en cada visita semanal del estudio utilizando la LOCF. Los valores se muestran como la proporción de respondedores \pm intervalo de confianza al 95 % basado en la LOCF. *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$ 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

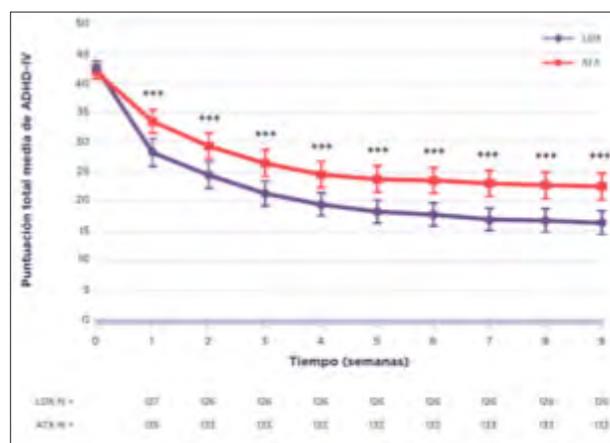


Figura 6. Puntuación media total de ADHD-RS-IV (utilizando LOCF) en pacientes tratados con LDX o ATX. La puntuación media total de ADHD-RS-IV se muestra como \pm intervalo de confianza al 95 % basado en la LOCF. *** $p < 0,001$ para el tratamiento con LDX comparado con ATX basado en un modelo ANCOVA 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

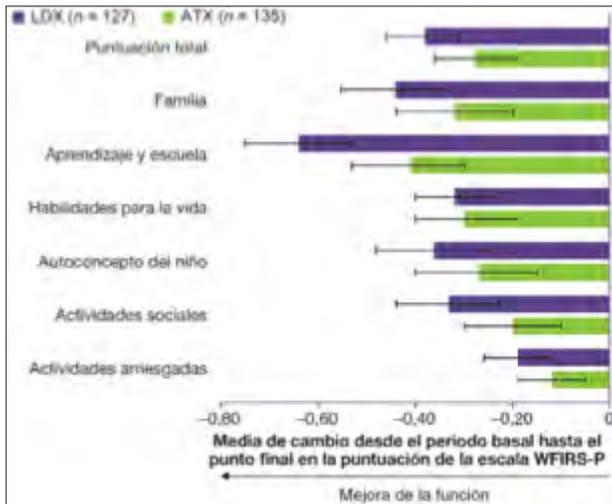


Figura 7. Media del cambio desde el periodo basal hasta el punto final en las puntuaciones de la escala WFIRS-P. Los datos que se muestran son la media del cambio (IC 95 %) en las puntuaciones de la escala WFIRS-P. El punto final se definió como la última visita durante el tratamiento para la que había 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

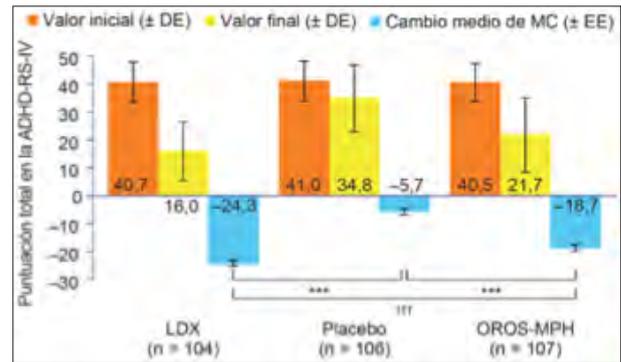


Figura 8. Puntuaciones totales medias de ADHD-RS-IV en la evaluación inicial y final (± DE), y cambio en la media de MC desde el inicio del estudio (CAC, N = 317). ***p < 0,001 fármaco activo frente a placebo; †††p < 0,001 LDX frente a OROS-MPH. Las medias de MC y los valores p se derivan de un análisis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

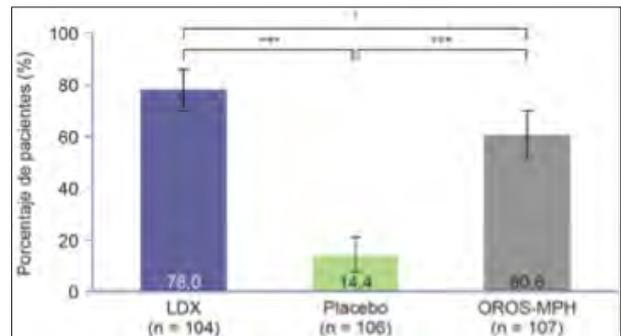


Figura 9. Proporción de pacientes (± intervalo de confianza del 95%) con puntuación de 1 o 2 de CGI-I en el punto final (CAC, N = 317). ***p < 0,001 fármaco activo frente a placebo; †p < 0,05 LDX frente a OROS-MPH. El valor de p se basa en el test Cochran-Mantel-Haenszel.

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 ($p < 0.05$)

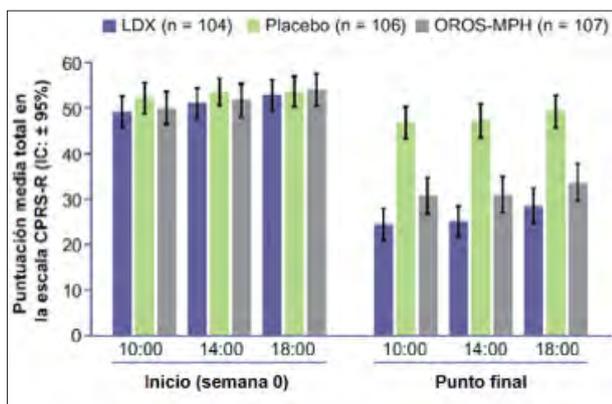


Figura 10. Puntuaciones totales en la escala CPRS-R al inicio y al final (FAS, $n = 317$), datos del estudio SPD489-325 de LDX. CPRS-R: Conners' parent Rating Scale - Revised (escala revisada de Conners, evaluada por los progenitores); FAS, conjunto de análisis completo; IC, intervalo de confianza; LDX, 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 benefician 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, Ridaio M, Sanfélix-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 methoxilated 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.

T Rodríguez Lorenzo, J Monzón Díaz, B Rubio Morell,
JP Girbau-Ronda, R Gracia Marco

*Evaluación de la expresión
emocional en pacientes
diagnosticados de TDAH y en
tratamiento con metilfenidato*

Correspondencia:

Dr. Josué Monzón Díaz
jmondiah@gobiernodecanarias.org

*Assessment of emotional
expression in ADHD patients in
treatment with methylphenidate*

RESUMEN

Introducción: Aunque la investigación y la experiencia clínica han demostrado que los estimulantes son fármacos eficaces para el tratamiento básico de los síntomas del TDAH, un comúnmente descrito, aunque en gran medida poco estudiado efecto secundario de este tipo de fármacos es el efecto sobre la expresión emocional de los pacientes.

Objetivos: El objetivo de esta investigación es evaluar el impacto del tratamiento farmacológico con Metilfenidato en la expresión afectiva de niños diagnosticados de TDAH.

Material y métodos: Se trata de un estudio descriptivo de series de casos, unicéntrico, de grupo único, donde “n” serán 15 niños diagnosticados de TDAH en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, que requieran comenzar tratamiento farmacológico con metilfenidato (MPH), con una dosis diaria de al menos de 0,3mg/Kg. Se evaluará, en dicha población, la expresión emocional, por medio de la Escala Infantil de Expresión Emocional (EESC), realizando una comparación entre el momento previo al tratamiento y un mes posterior al comienzo del mismo.

Resultados: La evaluación de la puntuación total de la EESC efectuada por los padres, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el momento previo al tratamiento y tras un mes con el mismo. Los dominios (emociones positivas, aplanamiento emocional y labilidad emocional) tampoco mostraron diferencias entre ambos períodos de tiempo, sin embargo, las emociones positivas mostraron una tendencia al descenso más llamativa que el resto, sin llegar a ser estadísticamente significativo ($p=0.0638$).

Conclusión: No se han encontrado cambios estadísticamente significativos en la expresión emocional de los niños causada por el tratamiento con metilfenidato. Sin embargo, los datos muestran que existe inclinación hacia a una mejoría en la misma.

Palabras clave: TDAH, expresión emocional, metilfenidato

ABSTRACT

Introduction: Although investigation and clinical experience have demonstrated that stimulants are effective medication for the basic treatment of the symptoms on the ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder), a

commonly described but quite slightly studied side effect of this type of medication, is the effect on the emotional expression of patients.

Objectives: The purpose of this investigation is to evaluate the effect of the treatment with Methylphenidate on the affective/emotional expression in children diagnosed with ADHD.

Data and methods: It is a descriptive study of several cases series, from a center and about a unique group, where “n” will be 15 children diagnosed with ADHD at the University Hospital of the Canary Islands, who were required beginning treatment with methylphenidate (MPH), with a daily dose of at least 0,3mg/Kg. In this study it will be evaluated the emotional expression of the group, according to the scale Expression and Emotion Scale for Children (EESC) making a comparison between the previous moment to the treatment and a subsequent month from its beginning.

Results: The evaluation of the total result of the EESC conducted by the parent did not show statistically significant differences between scores previously of the treatment and results after a month with it. The dominions (positive emotions, emotional flatness and emotional lability) did not show differences between both periods of time, nevertheless, the positive emotions showed a tendency of reduction more showy than the rest, without getting to be statistically significant ($p=0.0638$).

Conclusion: Statistically there have not been significant changes in the emotional expression of the children caused by the treatment with methylphenidate. Nevertheless, the data show that there is a tendency to an improvement in it.

Keywords: ADHD, emotional expression, methylphenidate

1. INTRODUCCION

1.1. Definición, impacto social y estado actual de la enfermedad

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es un síndrome conductual de origen neurobiológico caracterizado por un patrón persistente de desatención y/o hiperactividad-impulsividad más severo que el esperado para individuos con una edad y un nivel de desarrollo comparables (DSMV-IV-TR)[3]. Se trata de la causa más frecuente de remisión a Salud Mental en la infancia, afectando al 3-7% de los niños en edad escolar, de los cuales, entre el 38-65% de los casos se extiende a

la edad adulta [1-3]. En cuanto a las diferencias por sexo, la tendencia es claramente favorable a un predominio del trastorno en los varones, siendo de 4:1 en la población general y de 9:1 en la población clínica [3]. No obstante, algunos autores apuntan que el hecho de no utilizar criterios diferenciales por sexo favorece un infradiagnóstico en las niñas [4].

Sus síntomas pueden repercutir en muchos aspectos de un la vida del individuo, incluyendo la autoestima, el funcionamiento cognitivo y psicosocial, las relaciones familiares y el rendimiento académico [5-8], siendo actualmente la causa médica más frecuente de fracaso escolar, lo que lo convierte en un problema socio-sanitario de primera magnitud.

Asimismo, las personas con TDAH frecuentemente sufren otras dificultades relacionadas con el desarrollo motor, el habla, la motivación o las emociones. Estas dificultades, incluidas las relacionadas con el afecto, son consideradas actualmente por el DSM-IV como ‘características asociadas o secundarias’, ya que se relacionarían o estarían generadas por los síntomas diagnósticos del trastorno: inatención, hiperactividad e impulsividad [9].

1.2. Etiopatogenia

Los conocimientos sobre la etiopatogenia de la enfermedad son escasos, considerándose un trastorno heterogéneo que implica la interrelación de múltiples factores. El hecho de que sea de 5 a 7 veces más frecuente entre hermanos, y de 11 a 18 entre gemelos, apoya la existencia de una base genética [10]. Estudios moleculares sugieren la implicación de varios genes (DRD4, DRD5, SNAP-25, DAT1, entre otros), aunque hasta ahora no se ha podido establecer una asociación clara entre ninguno de ellos y la enfermedad [11]. Por otra parte, también se ha propuesto la participación de factores ambientales como la exposición a plomo, tabaco o alcohol [12,13]. Sin embargo, la causa aún continúa siendo desconocida.

Se postula que el origen del TDAH está en una disfunción de la corteza prefrontal y de sus conexiones frontoestriadas. Diversos datos apoyan este modelo etiopatogénico, entre ellos, el efecto beneficioso de los estimulantes y los modelos animales que implican las vías dopaminérgicas de gran relevancia en el funcionamiento del lóbulo prefrontal. [14,15]

1.3. Diagnóstico

En la actualidad el diagnóstico de TDAH se basa en criterios clínicos, y se determina mediante la constatación de la presencia de síntomas en entrevistas clínicas estructuradas del niño o del adolescente (DSM-IV y CIE-10), y entrevistas a sus padres y profesores [16]. Dicha clínica puede manifestarse de forma diferente según la edad del niño y se debe desarrollar en dos o más ambientes. Además, debe ser evaluada la exploración física del niño, los antecedentes familiares y el funcionamiento familiar [17].

Aunque la mayoría de los pacientes padecen tanto déficit de atención como hiperactividad-impulsividad, en algunos casos domina un grupo de síntomas sobre el otro (desatención vs hiperactividad-impulsividad). Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales en su cuarta edición revisada (DSM-IV-TR), deben darse al menos seis de los nueve síntomas establecidos para cada una de las dos categorías durante un periodo de al menos seis meses [18] (Anexo 2). Esto da lugar a una gran variabilidad sindrómica, y a la posibilidad de que los diferentes subtipos clínicos sean también entidades causalmente diferentes. Además, el TDAH se presenta a menudo asociado a otros trastornos conductuales, perceptivo-motores, del aprendizaje o del lenguaje o de ansiedad o depresión [19-21], lo que hace más difícil aún su identificación dentro de un fenotipo concreto. Estas circunstancias hacen que en ocasiones se etiqueten de TDAH otro tipo de trastornos o que, por el contrario, el TDAH pase desapercibido ante especialistas con experiencia.

En las últimas décadas se han hecho esfuerzos para encontrar marcadores biológicos que contribuyan a mejorar la certidumbre diagnóstica. Se han observado diferencias en el volumen cerebral y en el tamaño de algunas regiones cerebrales de niños que padecen TDAH [22,23]. También se han descrito variaciones en genes implicados en el manejo de monoaminas [24,25], y alteraciones en diferentes parámetros bioquímicos en líquido cefalorraquídeo, sangre y orina.

1.4. Tratamiento

En la actualidad el tratamiento se plantea desde un enfoque multidisciplinar y multimodal [26] constituido por tres pilares: la intervención educativa y familiar, el tratamiento psicopedagógico y el tratamiento farmacológico. Dentro de este último, se han demostrado eficaces en los

síntomas nucleares del TDAH los fármacos psicoestimulantes [28-30], donde de primera elección es el Metilfenidato (MPH) [27].

Se trata de un potente inhibidor de la recaptación de dopamina (DA) y noradrenalina (NA), que actúa preferentemente aumentando los niveles de dopamina en el espacio sináptico a través del bloqueo del transportador de DA (DAT) [9]. Sus efectos se atribuyen a una mejora en la capacidad inhibitoria de circuitos frontosubcorticales mediados por la misma, apoyando el origen del TDAH en la disfunción de la corteza prefrontal y de sus conexiones frontoestriadas, como se comentaba anteriormente.

Numerosas son las referencias bibliográficas que lo sitúan como uno de los fármacos predilectos que permite mejorar los síntomas a corto y medio plazo en niños [17,31,32], sin embargo, en el arsenal terapéutico del TDAH también se encuentran otros fármacos no estimulantes como la atomoxetina, aunque su uso está menos extendido en la actualidad.

El Metilfenidato se administra generalmente por vía oral en forma de comprimidos, su acción es dosis-dependiente [33], y el tiempo del efecto depende de su fórmula de liberación. Existe una fórmula de liberación inmediata, cuyos efectos se manifiestan unos 30 a 45 minutos después de ingeridos y se extienden por un máximo de cuatro horas, de liberación modificada, compuestos por una mezcla entre inmediata y prolongada en presentación 50:50 y 30:70, que alcanzan una cobertura de ocho horas de duración, y, por último, de liberación prolongada u OROS, con una presentación 27:73 y una duración del efecto de doce horas.

1.5. Expresión emocional, impacto del tratamiento farmacológico en la misma y medición

Numerosas referencias bibliográficas describen un deterioro en el ámbito emocional en los niños con TDAH, sin embargo, aún no se conocen las causas fundamentales de tal efecto. Son diversas las variables consideradas, siendo el propio tratamiento para este trastorno una de las más destacadas.

Históricamente, son ya mencionados en comités y estudios, efectos descritos por padres de niños tratados con psicoestimulantes como niños “con aspecto aburrido o demasiado restringido” [28], “que parecen zombies” [34], “con embotamiento personal” [35], o “que no parecen ellos mismos” [36]. Actualmente, todos estos efectos se engloban en un único concepto descrito como

Expresión Emocional, que conceptualiza los cambios en la apariencia externa, en términos de afecto y emociones, tanto positivos como negativos, que los padres asocian al modo de actuación de sus hijos.

La investigación científica actual suele centrarse principalmente en la eficacia sobre los síntomas centrales o la aparición de efectos secundarios físicos, dejando en un segundo plano la afectación en otros ámbitos como, por ejemplo, dichos cambios en la expresión afectiva [37] siendo, por otra parte, aspectos muy comentados en la sociedad.

Aunque varios estudios citan algunos efectos secundarios emocionales en relación con el tratamiento, como una amortiguación en las conductas sociales de los niños por parte de la medicación estimulante [38], la asociación observacional de conductas más pasivas y sumisas en niños que toman psicoestimulantes en relación con placebo [39], o la aparición de disforia, reflejada como “triste o infeliz” y “plano o carente de emociones” inducida por el metilfenidato en relación con placebo [40], una revisión de la literatura no muestra prácticamente estudios con un enfoque principal en la expresión emocional. Esto se puede atribuir a una falta de instrumentos validados para medir la misma.

Si es cierto que en diversas escalas de medida de efectos del tratamiento en el TDAH, se han descrito elementos sobre la manifestación afectiva, pero pocas con el fin específico de evaluar la expresión emocional y con ítems sin mucho alcance a la hora de valorar este ámbito. Ejemplos como el “Barkley Behavior and Adverse Events Questionnaire” o algunas Escalas de Conners (“Conners’ Rating Scales” contienen ítems que aluden este área, pero no en la cantidad suficiente para determinarla individualmente, constituyendo escalas con fines más generalizados. Asimismo, pocas valoran aspectos positivos de la expresión emocional, centrándose mayormente en cambios negativos en los niños como la irritabilidad, el aplanamiento o la disforia [42]. Sin embargo, recientemente se ha creado una escala psicométrica centrada únicamente en la evaluación de la Expresión Emocional, que aborda tanto síntomas positivos como negativos y de uso apropiado en el ámbito clínico y de investigación. Aunque aún con alguna limitación, ha quedado demostrada su eficacia, fiabilidad y validez preliminar, en el estudio de Perwein et al. (2008). Esta es la Escala Infantil de Expresión Emocional (EESC) (Anexo 1), que será la utilizada en este estudio, y de la que se hablará con más detalle posteriormente. [41-43]

2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Aunque la investigación y la experiencia clínica han demostrado que los psicoestimulantes son medicamentos eficaces para el tratamiento básico de los síntomas nucleares del TDAH (déficit de atención, hiperactividad e impulsividad), consiguiendo una mejoría clínica notable [28-30], existe una aversión al uso del mismo por un frecuentemente descrito efecto secundario de este tipo de fármacos; el impacto en la expresión emocional de los niños. Esta afectación es mencionada reiteradamente tanto en sociedad científica como en la población general, sin embargo, son muy escasos los estudios científicos centrados explícitamente en la evaluación de este efecto.

Pudiendo atribuir, en el pasado, la escasez de estudios a la falta de instrumentos validados para medir la misma, existe actualmente la ya mencionada Escala Infantil de Expresión Emocional (EESC), que aporta información sobre el efecto que tiene el tratamiento farmacológico del TDAH en la expresión emocional. A pesar de ello, aún son pocos los estudios constatados que utilicen la misma, y por tanto, que se centren expresamente en la Expresión emocional.

Cabe destacar entre ellos el realizado por Kratochvil et al (2007), que utiliza la Escala Infantil de Expresión Emocional (EESC). De los trabajos realizados por este autor, nos centraremos en el estudio transversal de validación llevado a cabo por su equipo, en el que valora de manera retrospectiva, mediante la EESC, los cambios en la expresión emocional de niños en tratamiento con metilfenidato (n=105), con atomoxetina (n=74) y que hubieran cambiado de un estimulante a atomoxetina (n=40), o a otro estimulante (n=21). Dicho autor concluye que no existen diferencias en la expresión emocional en comparación entre al uso de un fármaco u otro, pero si en los pacientes que cambiaron de un estimulante a atomoxetina, encontrando mejoras en la expresión emocional.

Por otro lado, mencionar otro estudio, más reciente, realizado por Katic et al. en 2012 [45], que incluyó en un estudio sobre la eficacia y seguridad del dimesilato de lisdexanfetamina (primer estimulante de acción prolongada para el tratamiento de TDAH utilizado en Estados Unidos), un análisis sobre los efectos del mismo en la expresión emocional, valorados con la EESC. Los resultados de este trabajo concluyeron que un tercio de pacientes obtuvo mejoras significativas en la expresión emocional con el dimesilato de lisdexanfetamina, un 9.2% de pacientes mostró un empeoramiento, y el resto no mostró diferencias significativas.

Dado que actualmente el uso del Metilfenidato es más frecuente en la práctica clínica habitual para el tratamiento de los pacientes diagnosticados de TDAH [44], nos proponemos valorar si este afecta en la expresión emocional, en concordancia con los resultados de estos dos estudios. En este caso, además, iremos un paso más allá, realizándolo de manera prospectiva a diferencia de los dos anteriores. Estudiaremos, por tanto, si existen diferencias entre aquellos pacientes diagnosticados de TDAH naïve como nivel basal de la expresión emocional, y si dicha respuesta afectiva se modifica de forma positiva o negativa al mes de haberse iniciado el tratamiento con el Metilfenidato, ya que como se ha referido anteriormente, los cambios causados por estos fármacos han sido históricamente expresados y asociados por los progenitores de los menores.

3. OBJETIVOS

Este trabajo consiste en evaluar el impacto del tratamiento farmacológico sobre la expresión emocional de niños diagnosticados de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), que comienzan un tratamiento con Metilfenidato. Será valorada por medio de la Escala Infantil de Expresión Emocional (EESC), evaluada desde la perspectiva de su conviviente más cercano, padre/madre/tutor.

El objetivo principal, consiste en evaluar si existen cambios significativos en la expresión emocional, tanto positivos como negativos, entre el momento previo al tratamiento y tras un mes de cumplimiento terapéutico adecuado del mismo.

Además de las posibles diferencias, se pretende establecer, entre los tres dominios que valora la Escala Infantil de Expresión Emocional (emociones positivas, labilidad emocional y aplanamiento afectivo), posibles relaciones entre ellos, y entre las características de los pacientes estudiados, así como una posible relación causal los mismos y el efecto resultante, si fuera posible.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo de serie de casos, prospectivo, unicéntrico, de grupo único, donde la población de estudio (n) serán 15 niños, de edades comprendidas entre 6 y 16 años, diagnosticados de TDAH en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias y

que requieran comenzar tratamiento farmacológico con Metilfenidato (MPH), con una dosis diaria de, al menos, 0,3mg/Kg.

Será evaluada, en dicha población, la expresión emocional por medio de la Escala Infantil de Expresión Emocional (EESC) (Anexo 1), administrando dicha escala a su padre/madre/tutor, previo al comienzo del tratamiento y un mes posterior al mismo. Se incluirán los datos en el estudio bajo consentimiento informado verbal por parte del paciente, padre, madre y/o tutor legal del mismo.

4.2. Selección de pacientes

Durante el periodo de 6 meses abarcados desde el 1 de septiembre de 2013 hasta el 1 de febrero de 2014 se reclutaron pacientes ambulatorios de edades comprendidas entre 6 y 16 años, captados en las consultas externas de Psiquiatría del Hospital Universitario de Canarias (HUC), que cumplieran los criterios de TDAH según el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales en su cuarta edición revisada, diagnosticados por parte de un especialista en Psiquiatría.

No se consideraron elegibles aquellos con trastornos psiquiátricos y/o neurológicos comórbidos, salvo el Trastorno Oposicionista Desafiante, una de las comorbilidades más frecuentes en niños y adolescentes con TDAH. Igualmente ha sido motivo de exclusión un Cociente Intelectual menor de 70 y el uso de otra medicación psicotrópica concomitante.

Debido a la variabilidad en el rango de edad abarcado se han incluido pacientes de la manera más heterogénea posible, procurando una muestra lo más extrapolable posible a la población general, obviando así sesgos evitables.

Se les proporcionó la escala los padres/madres/tutores de los pacientes, con un nivel suficiente de habilidades cognitivas e intelectuales para comunicarse adecuadamente con los profesionales, dar su consentimiento ante el estudio y realizar la evaluación de la escala de forma correcta.

Antes de la introducción de los datos en el estudio, el familiar o tutor legal del niño ha sido informado verbalmente sobre la encuesta, el motivo realización de la misma y su introducción en el estudio, recibiendo un Consentimiento Informado Verbal, indicándole que en cualquier momento, si lo deseara, sus datos podrían ser retirados del estudio.

En todo momento se ha aplicado la ley de protección

de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999), así como la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 de 3 de julio. La información se tratará de forma disociada para respetar la identidad y confidencialidad del paciente.

4.3. Recogida de datos y determinaciones

La evaluación de la expresión emocional de cada participante de nuestro estudio será valorada mediante la Escala Infantil de Expresión Emocional (EESC), realizada por su padre, madre o tutor, previo al comienzo del fármaco y tras un mes de tratamiento con el mismo.

La Escala de expresión y emociones para niños evalúa el impacto del tratamiento farmacológico sobre la expresión emocional de los menores que lo reciben.

Este instrumento, que considera de forma exhaustiva los aspectos positivos y negativos de la expresión emocional de los niños, fue desarrollado a partir de un análisis cualitativo de datos recogidos de 179 padres cuyos hijos estaban siendo tratados con estimulantes [42]. Su objetivo es ir más allá del enfoque tradicional de evaluar síntomas del TDAH o efectos adversos más frecuentes de los medicamentos (como cambios en el apetito o del sueño), aportando mayor información sobre el efecto que tiene el tratamiento farmacológico del TDAH en la expresión emocional, permitiendo la comparación de los efectos de diferentes tratamientos.

Dicha escala consta de 29 elementos evaluados que se clasifican en tres subescalas: emociones positivas (ítems 3, 4, 6, 7, 9, 14, 20, 21, 24, 26, 27, 28, 29), aplanamiento emocional (ítems 1, 2, 8, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 22) y labilidad emocional (ítems 5, 13, 18, 19, 23, 25).

Cada ítem se puntúa en una escala Likert de 5 puntos, siendo 1=De ninguna manera, 2=Un poco cierto, 3=Algo cierto, 4=Bastante cierto y 5=Muy cierto. Las puntuaciones totales se obtienen de la suma de todos los ítems y subescalas, donde las puntuaciones de emociones positivas se invierten (5 se convierte 1). De esta manera el total de la suma de las tres subescalas oscila entre 29 y 145, estableciendo mayor alteración en la expresión de las emociones a mayor puntuación total.

Cambios de al menos una Desviación Estándar (DE) en la puntuación total se considera una diferencia mínima clínicamente relevante.

Respecto a la escala, presenta una consistencia interna total alta ($\alpha = 0.91$), consistencia interna para los ítems positivos $\alpha = 0.87$, para los ítems de monotonía afectiva

0.90 y para los ítems de inestabilidad 0.86. Validez convergente y divergente, ambas establecidas mediante la comparación con otras escalas ya validadas, y una fiabilidad test-retest (varia en su ICC entre 0.65 y 0.69) [42].

4.4. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables. El análisis de los valores totales de las escalas efectuadas se obtuvo a través de pruebas tipo t de Student para muestras apareadas. Las variables continuas se han expresado como media aritmética, desviación estándar y mediana. Es considerado como nivel de significación $p < 0,05$.

Se determinaron las puntuaciones adquiridas mediante la EESC realizada antes y después del tratamiento, y la diferencia entre ambos momentos, distribuidas en:

- Emociones positivas: 13 ítems con una puntuación mínima de 13 puntos y una máxima 65 puntos. Partiendo de los 52 puntos totales para evaluar porcentajes y diferencias.
- Labilidad emocional: 6 ítems con una puntuación mínima de 6 puntos y una máxima 30 puntos. Partiendo de los 24 puntos totales para evaluar porcentajes y diferencias.
- Aplanamiento emocional: 10 ítems con una puntuación mínima de 10 puntos y una máxima 50 puntos. Partiendo de los 40 puntos totales para evaluar porcentajes y diferencias.

Asimismo, se evaluó la puntuación total de las EESC realizadas con una puntuación mínima de 29 puntos y una máxima 145 puntos. Partiendo de los 116 puntos totales para evaluar porcentajes y diferencias.

Los datos encontrados serán analizados con el programa Excel y el SPSS de análisis estadístico.

RESULTADOS

En el momento de dar por concluido el estudio 16 pacientes habían sido valorados, de los cuales 15 pasaron a participar en nuestra investigación dado que uno de ellos fue excluido por haber comenzado tratamiento con atomoxetina en lugar de metilfenidato.

De los 15 participantes; 11 fueron varones frente a 4 mujeres, resultando una muestra aproximadamente superponible a la prevalencia por sexos en la población general (Grafico 1).

La edad media fue de 10,4 + 2,2 (Tabla 1) abarcando un rango de edad comprendido entre 8 y 15 años, y no de 6

Tabla 1: Edad	
N	15
Media aritmética (X)	10,40000
Desv. Estándar (DS)	2,22967

Gráfico 1: Sexo



a 16 como se tenía previsto, ya que en el periodo de tiempo del estudio solo requirieron comenzar con tratamiento farmacológico pacientes en este rango de edad.

A la hora de analizar los resultados, los pacientes serán identificados por letras (paciente A, paciente B...), para preservar la identidad y confidencialidad del paciente (Ley Orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999).

La tabla 2 resume las características de los pacientes del estudio y la dosis media de tratamiento con el que comienza junto a su forma de liberación.

Las puntuaciones adquiridas mediante la EESC se evaluarán clasificadas en cuatro apartados. En primer lugar, el estudio de cada uno de los 3 dominios que abarca la misma: emociones positivas (EP), aplanamiento emocional (EA) y labilidad emocional (LE). En segundo lugar, la comparación antes-después de puntuación total final de cada una de las escalas. Recordemos que a mayor puntuación, mayor alteración en la expresión emocional.

La tabla 3 muestra el estudio prospectivo realizado con el programa SPSS de análisis estadístico. Evalúa los resultados adquiridos de las EESC de cada uno de los pacientes a nivel basal (antes) y tras un mes de tratamiento (después), analizando la media y la

Paciente	Edad	Sexo	Dosis media Metilfenidato (mg/kg/día)	Presentación Metilfenidato
A	9 años	Varón	0.67	Lib. inmediata
B	11 años	Varón	0.71	Lib. 30:70
C	9 años	Varón	1	Lib. inmediata
D	9 años	Varón	0.71	Lib. 30:70
E	9 años	Varón	1.03	Lib. 50:50
F	12 años	Varón	0.94	Lib. 30:70
G	8 años	Mujer	0.6	Lib. 50:50
H	12 años	Mujer	0.9	Lib. 30:70
I	12 años	Varón	1	Lib. 30:70
J	11 años	Mujer	0.56	Lib. inmediata
K	9 años	Mujer	0.33	Lib. 50:50
L	14 años	Varón	0.57	Lib. inmediata
M	15 años	Varón	0.65	Lib. 50:50
N	8 años	Varón	1.17	Lib. 30:70
O	8 años	Varón	0.71	Lib. 30:70

Dominio	X±DS ANTES	X±DS DESPUÉS	Me ANTES	Me DESP.	Q1- Q3 ANTES	Q1 -Q3 DESP.	p-valor
Emociones positivas	35.40±10.55	30.53±10.94	35	28	24-45	23-39	0,0638
Aplanamiento emocional	21.07±5.76	23±8.69	22	22	16-26	16-32	0,5131
Labilidad emocional	20.47±5.84	20.53±5.43	19	23	16-27	15-24	0,9721
Puntuación total EESC	77.60±17.68	74.07±22.29	76	66	65-95	57-93	0,5828

X: media aritmética; DS: Desviación estándar; Me: mediana; Q1: primer cuartil; Q3 tercer cuartil

T Rodríguez Lorenzo
J Monzón Díaz
B Rubio Morell
JP Girbau-Ronda
R Gracia Marco

Evaluación de la expresión emocional en pacientes diagnosticados de TDAH y en tratamiento con metilfenidato

desviación estándar, la mediana y los cuartiles. El estudio de los resultados obtenidos se describe a continuación:

Emociones positivas

Tabla 4: EESC - Emociones Positivas

Paciente	Emociones Positivas (Previo al trat.)	Emociones Positivas (1 mes posterior al inicio)	DIFERENCIA
A	45	45	0
B	34	24	10
C	48	39	9
D	38	26	12
E	42	29	13
F	37	31	6
G	20	21	- 1
H	24	23	1
I	53	58	- 5
J	33	33	0
K	18	20	- 2
L	35	26	9
M	23	28	- 5
N	46	16	30
O	35	39	- 4
X ±DS	35.4+10.55	30.53+10.94	4.87+ 9.36

Analizamos, en primer lugar, las emociones positivas, representada en la EESC con los ítems 3, 4, 6, 7, 9, 14, 20, 21, 24, 26, 27, 28 y 29, con una puntuación mínima de 13 puntos y una máxima 65 puntos. La tabla 4 desglosa los valores finales de las escalas de cada uno de los pacientes en el estado basal, es decir, en la realizada en el momento previo al tratamiento, y en la efectuada el mes posterior al mismo, mostrando la diferencia entre ambas en la última columna.

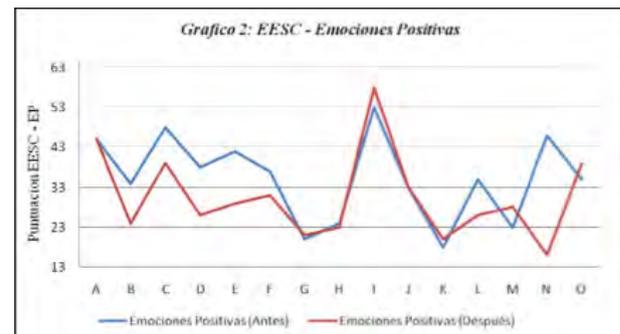
Partimos de una puntuación media de 35.4, con una desviación estándar de 10.55, que reflejó una ligera afectación en la expresión de las emociones positivas previa al tratamiento. Este valor se vio disminuido el mes posterior a 30.53, con una desviación estándar de 10.94, y con una diferencia entre ambas de 4.87 puntos. Esta disminución indicaría un cambio favorable respecto a las

emociones positivas, sin embargo, al tratarse de un valor diferencial pequeño, puede no considerarse una diferencia significativa.

Tabla 5: t de Student - Emociones Positivas

	Media (X)	Desviación estándar (DS)	Error est. de la media	t	p-valor
EP (antes) - EP (después)	4,86667	9,36457	2,41792	2,013	0,0638

Examinando de forma estadística por medio de una prueba t de Student para muestras apareadas (tabla 5), observamos que las emociones positivas mostraron una tendencia a la mejoría con respecto al período previo, pero sin llegar a ser estadísticamente significativo (p=0.0638).



Analizando los valores de manera individual entre los pacientes, se observó como, en 8 de ellos (pacientes B, C, D, E, F, H, L, N) el valor total de las emociones positivas disminuyó, en 5 (pacientes G, I, K, M, O) aumentó, y en 2 de ellos (pacientes A y J) permaneció igual. Por tanto, establecemos que en el 53.3% de los pacientes hay una mejoría en la expresión de las emociones positivas al mes de tratamiento, en el 33.3% hay un empeoramiento, y un 13.3% permanece igual. Sin embargo, observamos que dichas diferencias oscilaron entre 0-13 puntos frente al total de 62, por lo que son considerados valores poco significativos. La única excepción sería el paciente N, donde encontramos una disminución de 30 puntos, que indicaría, por tanto, una mejoría notable respecto a emociones positivas.

Independientemente de las diferencias, la mayor

puntuación en la escala, tanto antes, con 53 puntos, como después, con 58, con pertenecen al paciente I.

Con estos valores podemos concluir que no existen cambios significativos en las emociones positivas inducidas por el Metilfenidato, pero que existe una tendencia a la mejoría.

Labilidad emocional

Tabla 6: EESC - Labilidad Emocional

Paciente	Labilidad Positivas (Previo al trat.)	Labilidad emocional (1 mes posterior al inicio)	DIFERENCIA
A	29	27	2
B	24	16	8
C	27	23	4
D	22	19	3
E	27	23	4
F	12	15	-3
G	18	24	-6
H	18	25	-7
I	20	29	-9
J	19	23	-4
K	18	21	-3
L	16	15	1
M	15	10	5
N	30	14	16
O	12	24	-12
X ±DS	20.47± 5.84	20.53± 5.43	-0.07± 7.24

La tabla 6, con el mismo formato que la anterior, muestra los resultados referidos a la labilidad emocional, que se encuentra representada con los ítems 5, 13, 18, 19, 23 y 25 en la EESC, partiendo de una puntuación mínima de 6 puntos y una máxima 30 puntos.

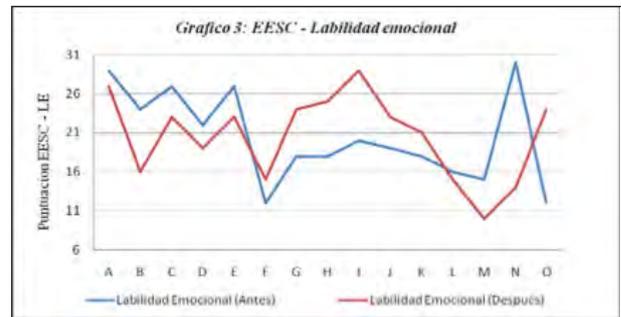
Observamos cómo, en el momento previo al tratamiento, se obtuvo una puntuación media de 20.47, con una desviación estándar de 5.84, lo que representa una labilidad emocional basal en niños con TDAH. Este valor se vio aumentado muy levemente tras el mes de tratamiento a 20.53, con una desviación estándar de 5.43, resultando prácticamente en la misma puntuación, y por

tanto, manifestando un cambio no significativo.

Tabla 7: t de Student - Labilidad Emocional

	Media (X)	Desviación estándar (DS)	Error est. de la media	t	p-valor
LE (antes) - LE (después)	-0,0667	7,24536	1,87074	-0,036	0,9721

El estudio estadístico por medio de la t de Student para muestras apareadas (tabla 7), mostró un p=0,9721, por tanto, que no se obtuvo cambio estadísticamente significativo.



En este caso, al analizar los resultados de manera individual entre los quince pacientes, observamos cómo en 8 de ellos (Pacientes A, B, C, D, E, L, M, N) el valor total de la labilidad emocional disminuyó y en 7 de ellos (Pacientes F, G, H, I, J, K, O) aumentó. De esta forma, nos enfrentamos ante un porcentaje de 53% que mejoró frente aun 47% que empeoró, sin embargo, mostrando una diferencia media entre un momento y otro de 0.07 puntos, valor muy poco significativo.

Analizando las diferencias particularmente, los valores oscilan entre 0-9 puntos, a excepción nuevamente del paciente N donde, en primer lugar, partimos de 30 puntos, puntuación máxima en la escala e indicio de un 100% de labilidad emocional del niño ya sin tratamiento, y encontramos una disminución de 16 puntos, prácticamente el 50% del total y, por tanto, una mejoría importante en la labilidad emocional.

Dejando a un lado las diferencias entre un momento y otro, en este caso las mayores puntuaciones previas al tratamiento pertenecen a los pacientes A y N, con 29 y

T Rodríguez Lorenzo
J Monzón Díaz
B Rubio Morell
JP Girbau-Ronda
R Gracia Marco

Evaluación de la expresión emocional en pacientes diagnosticados de TDAH y en tratamiento con metilfenidato

30 puntos respectivamente. Por otra parte, en la escala posterior, corresponde de nuevo al paciente I, con 29 puntos.

Con estos valores podemos concluir que, partiendo de una labilidad emocional previa, propia del TDAH, no existen cambios significativos en la misma en los niños en tratamiento con Metilfenidato, no existiendo una tendencia clara hacia la mejoría o el empeoramiento.

Aplanamiento emocional

Tabla 8: EESC – Aplanamiento Emocional

Paciente	Aplanamiento emocional (Previo al trat)	Aplanamiento emocional (1 mes posterior al inicio)	DIFERENCIA
A	19	34	-15
B	18	13	5
C	27	29	-2
D	25	16	9
E	26	14	12
F	23	23	0
G	29	16	13
H	24	26	-2
I	22	36	-14
J	16	37	-21
K	12	16	-4
L	14	14	0
M	16	22	-6
N	30	17	13
O	15	32	-17
X ±DS	21.07±5.76	23± 8.69	-1.94± 11.16

Los resultados adquiridos respecto al aplanamiento emocional, representada en la EESC con los ítems 1, 2, 8, 10, 11, 12, 15, 16, 17 y 22, con una puntuación mínima de 10 puntos y una máxima 50 puntos, se encuentran evaluados en la tabla 5.

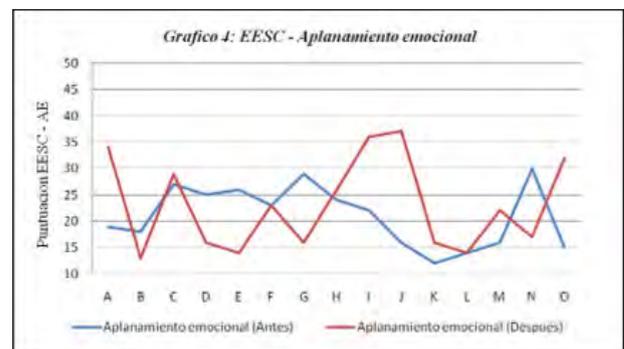
En el momento previo al tratamiento, partimos de una puntuación media de 21.07 puntos, con una desviación estándar de 5.76, indicando un ligero aplanamiento emocional en los niños previo al tratamiento. Este valor se vio aumentado tras un mes de tratamiento,

encontrando en ese momento una media de 23 puntos, con una desviación estándar de 8.69. La diferencia total de la media resultó, por tanto, en 1.94 puntos únicamente. Este aumento indicaría un cambio negativo respecto al aplanamiento emocional de los niños, sin embargo, podemos decir que entre dichos valores no existe una diferencia significativa.

Tabla 9: t de Student – Aplanamiento emocional

	Media (X)	Desviación estándar (DS)	Error est. de la media	t	p-valor
AE (antes) - AE (después)	-1,93333	11,15774	2,88092	-0,671	0,5131

Estudiando de manera estadística por medio de la t de Student para muestras apareadas (tabla 9), se obtuvo un p=0,5131, es decir, que no se obtuvo cambio estadísticamente significativo.



Analizando de manera individual los quince pacientes, encontramos una mayor variabilidad entre los valores. Observamos cómo en 5 de ellos (Pacientes B, D, E, G, N) el valor total del aplanamiento emocional disminuyó, en 8 (Pacientes A, C, H, I, J, K, M, O) aumentó, y en 2 de ellos (Pacientes F y L) permaneció igual. En este caso, las diferencias oscilaron desde 0 a 21 puntos frente al total de 40, con una desviación estándar de la media de las diferencias de 11.16. Asimismo, encontramos diferencias entre la desviación estándar previa, de 5.75, y la posterior al tratamiento, de 8.69. Todos estos datos relejan una mayor variabilidad de los cambios establecidos después del tratamiento en los pacientes del estudio.

En este dominio, encontramos la mayor diferencia en el paciente J, a diferencia de los casos anteriores donde el paciente N es el que había mostrado más desigualdades. En este caso, el paciente J muestra prácticamente el doble de puntuación, pasando de 16 a 37 puntos, lo que reflejaría un empeoramiento del aplanamiento emocional.

En cuanto al análisis de las puntuaciones de forma independiente, la mayor puntuación en la escala previa, la posee el paciente J, con 29 puntos, sin embargo sin destacar entre las demás puntuaciones. En el caso de la escala posterior, aunque algo más llamativa que en la anterior, en los pacientes I y J, con 36 y 37 puntos respectivamente, son también cercanas a otros pacientes.

A pesar de que las puntuaciones totales no llegan a alcanzar valores significativos, podríamos concluir con estos datos en relación a los dominios anteriores, que el aplanamiento emocional representa el elemento de la expresión emocional con mayor variabilidad en los cambios producidos por el Metilfenidato, sin poder establecer si hay una tendencia clara al empeoramiento o a la mejoría de el mismo.

Puntuación total

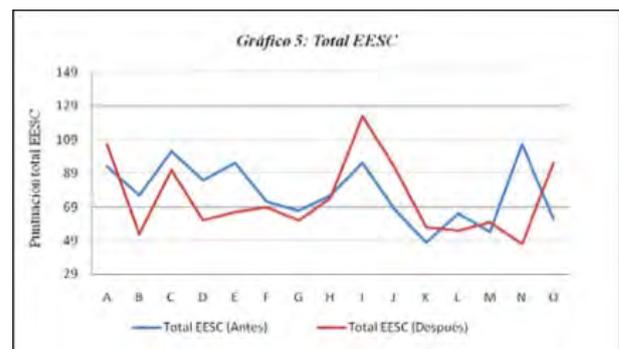
Tabla 10: Puntuación total EESC

Paciente	Total EESC (Previo al trat.)	Total EESC (1 mes posterior al inicio)	DIFERENCIA
A	93	106	-13
B	76	53	23
C	102	91	11
D	85	61	24
E	95	66	29
F	72	69	3
G	67	61	6
H	76	74	2
I	95	123	-28
J	68	93	-25
K	48	57	-9
L	65	55	10
M	54	60	-6
N	106	47	59
O	62	95	-33
X ±DS	77.6± 17.68	74.06± 22.29	3.54+ 24.3

Finalmente, la tabla 10 muestra las puntuaciones totales de las EESC realizadas, que será la que valora en conjunto el cambio en la expresión emocional del niño. Recordar que se constituye de una puntuación mínima de 29 puntos y una máxima 145 puntos.

En la escala realizada en el momento previo al tratamiento, encontramos una puntuación media de 77.06 puntos (representando el 42% del valor total), con una desviación estándar de 17.68. Partimos entonces de una afectación en la expresión emocional base. Este valor medio se vio disminuido ante un mes de tratamiento a 74.06 puntos (39% del total), con una desviación estándar de 22.29, diferencia no significativa entre un momento y otro.

La disminución encontrada, representaría un cambio positivo respecto a la expresión emocional de los niños, la cual indicaría que, si existe realmente un cambio en la respuesta afectiva de los niños tratados con metilfenidato, esta se produce de manera favorable, y no de forma negativa como se ha descrito en múltiples ocasiones a lo largo de la historia. Sin embargo, al tratarse de una diferencia tan pequeña como 3.45 puntos, se podría concluir en que realmente no existe cambio significativo en la expresión emocional.



El estudio estadístico por medio de la t de Student para muestras apareadas, con un nivel de significación $p < 0,05$, para el total de la EESC se muestra en la Tabla 11. Se obtuvo una desviación estándar de la diferencia media de 24.34, lo que indica gran dispersión de los valores. Asimismo, un $p=0,5828$ indicando que no existe cambio estadísticamente significativo.

Tabla 11: t de Student – Total EESC

	Media (X)	Desviación estándar (DS)	Error est. de la media	t	p-valor
Total (ant) – Total (desp)	3,53333	24,33946	6,28442	0,562	0,5828

El análisis de los resultados entre los pacientes de forma individual, muestra una disminución de la puntuación total en 9 de los pacientes (B, C, D, E, F, G, H, L, N), y un aumento en 6 de ellos (A, I, J, K, M, O), enfrentándonos por tanto ante un 60% de pacientes con mejoría frente a un 40% que empeora. Sin embargo, una variabilidad entre las diferencias del antes y el después desde 2 hasta 59 puntos, nos lleva a una desviación estándar de la diferencia muy alejada de la media, que refleja una destacada variabilidad interindividual en el cambio, llevándonos a conclusiones imprecisas.

El mayor valor diferencial lo encontramos en el paciente N, que ya mostraba los cambios más significativos en las emociones positivas y labilidad emocional, y que establece una diferencia entre una escala y otra de hasta un 50.8% del total (59 puntos respecto a un total de 116, es decir, correspondiente a una valoración que va desde 29 hasta 145 puntos). Analizando las características de los pacientes expresadas en la tabla 2, destaca de este paciente que se trata de un varón que se encuentra en el rango de edad más bajo entre los pacientes estudiados (8 años) y que ha comenzado tratamiento con una dosis de 1,17 mg/kg/día, siendo la mayor entre los pacientes estudiados, lo cual podría explicar ese cambio en la expresión afectiva respecto a los demás. Sin embargo, respecto a los estudios y consensos previos que indican que empeora la expresión emocional, este paciente, sucede lo contrario, apareciendo mejoría. Por otra parte, dicha conclusión no podría establecerse como válida ya que se trata de un único paciente y que la muestra es pequeña.

En cuanto a los resultados independientes de las escalas, en el la previa al tratamiento, las mayores puntuaciones pertenecen a los pacientes N y C, con 106 y 102 puntos respectivamente. En el caso de la posterior al tratamiento, corresponden a los pacientes I y A, con 123 y 106 puntos respectivamente.

CONCLUSIÓN Y DISCUSIÓN

El presente análisis estadístico de los resultados de la Escala Infantil de Expresión Emocional, ha mostrado que no existen cambios significativos en los niños diagnosticados de TDAH que comienzan tratamiento con Metilfenidato.

La evaluación independiente de cada uno de los dominios de la escala, objetivó una tendencia a la mejoría en las emociones positivas respecto al mes previo al tratamiento, con un p-valor=0.0638, aunque sin llegar a ser estadísticamente significativa. Por el contrario, en la labilidad emocional y en el aplanamiento emocional, con p=0,9721 y p= 0,5131 respectivamente, queda establecido que no existe diferencia significativa clara.

Respecto a la puntuación total de la EESC, se encontró una diferencia media de 3.54 puntos, pero con p-valor=0,5828, de forma que concluimos finalmente que no existen diferencias estadísticamente significativas en la expresión emocional de los niños con TDAH en tratamiento con Metilfenidato.

La comparación de los resultados con las variables cualitativas inherentes a los pacientes, como la edad y el sexo, muestra que no existe una diferencia clara que se pueda atribuir a uno u otro. Asimismo, la dosis administrada y la forma de presentación del Metilfenidato tampoco muestran clara relación con los cambios percibidos. El único detalle a mencionar es el paciente N, que muestra mayores diferencias entre una escala y otra, tratándose de un paciente del grupo de edad más bajo entre los estudiados (8 años) y que ha comenzado tratamiento con una dosis de 1,17 mg/kg/día, siendo la mayor entre los participantes. Con esto, podríamos atribuir la edad o la dosis a un mayor cambio en la expresión emocional, sin embargo, no podríamos establecerla como conclusión válida ya que se trata de un único paciente en la muestra.

En relación al concepto histórico y a los diversos estudios que, aunque centrados en otros ámbitos, mencionan que los estimulantes causan un impacto negativo en el ámbito emocional [38-40], este estudio contradice esta idea, ya que, no solo muestra que no existe cambio significativo en la expresión emocional causado por el Metilfenidato, sino que incluso revela una tendencia a la mejoría.

Respecto los estudios previos que utilizan también la EESC, este trabajo revela tanto coincidencias como

desigualdades con ellos. Se muestra un patrón de resultados ligeramente diferente ante el estudio de Katic et al [45], ya que este mencionaba un porcentaje importante de pacientes con mejoría significativa y un 9.2% con empeoramiento. En este caso, aunque coincide la tendencia a mejoría de uno de los dominios, se concluye que no existe diferencia significativa respecto a la puntuación final, que es la que realmente valora de manera global la expresión emocional. Aunque cabe destacar que las comparaciones entre ambos estudios no son confiables, ya que utilizan métodos diferentes y no evalúan el mismo fármaco. Por otro lado, respecto al estudio de Kratochvil et al [35], aunque tampoco se trate de estudios comparables, ambos coinciden en que no hay empeoramiento en la expresión emocional.

Es posible que determinados factores hayan representado una limitación en el estudio como, por ejemplo, el pequeño tamaño de la muestra. También, la realización de una única escala posterior a la basal, ya que limita la comparación, pudiendo haber sido más concreta la obtención de varias escalas cada cierto tiempo para evaluar modificaciones. Asimismo, no recoger la hora de ejecución de la escala y no realizar la escala previa y posterior en la misma franja horaria, también puede dar resultados variables, ya que estudios demuestran que existen síntomas emocionales que se manifiestan más en determinados periodos del día [46,47].

Un factor que puede haber contribuido a un sesgo, es la exclusión de pacientes con trastornos comórbidos, ya que representa un alto porcentaje de pacientes con TDAH, y suele tratarse de pacientes con alta labilidad emocional, que mostrarían puntuaciones más drásticas. Por último, mencionar que la EESC es un instrumento relativamente nuevo que todavía no ha sido ampliamente utilizado en investigación clínica y que requiere de más estudio.

Aun así, a pesar de las limitaciones del estudio, se ha obtenido una muestra suficientemente extrapolable a la población general con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, con gran implicación por parte de los participantes, y con instrumentos de medida y de estudio efectivos. Por ello, podemos establecer unas conclusiones validas, que reflejan que, a impresión de los padres que han realizado la escala, el Metilfenidato, a dosis de inicio, tras un mes de tratamiento, no causa cambios en la expresión emocional de los niños.

BIBLIOGRAFÍA

1. Faraone SV et al. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2003, 2: 104-113.
2. Kessler RC et al. Patterns and Predictors of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Persistence into Adulthood: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* 2005, 57: 1442-1451.
3. American Psychiatric Association. DSM-IV TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales-IV. Barcelona: Masson; 2001
4. Barkley RA. Attention deficit hyperactivity disorders: A handbook for diagnosis and treatment. 2 ed. New York: Guilford Press; 1998.
5. Hechtman L. Assessment and diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000; 9: 481-98
6. Matza LS, Rentz AM, Secnik K, et al. The link between health related quality of life and clinical symptoms among children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr* 2004; 25: 166-74.
7. McClure A, Prasad S, Poole L, et al. Functional outcomes of children with attention deficit hyperactivity disorder in the UK. *Arch Dis Child* 2005; 90(Suppl II): A48-A50
8. Riley AW, Spiel G, Coghill D. ADORE Study Group. Factors related to health-related quality of life (HRQoL) among children with ADHD in Europe at entry into treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15: i38-i45.
9. Albert J, López-Martín S, Fernández-Jaén A, Carretié L. Alteraciones emocionales en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad: datos existentes y cuestiones abiertas. *Rev Neurol* 2008; 47 (1): 39-45
10. Faraone SV and Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2010, 33: 159-180.
11. Gizer IR et al. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009, 126: 51-90.
12. Banerjee TD et al. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Pediatr* 2007, 96: 1269-1272.

13. Swanson JM et al. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev* 2007, 17: 39-59.
14. Shaywitz BA, Klopfer JH, Gordon JW. Methylphenidate in 6-hydroxydopamine-treated developing rat pups. Effects on activity and maze performance. *Arch Neurol* 1978; 35 (7): 463-9.
15. Arnsten AF. Fundamentals of attention-deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 Suppl 8: 7-12.
16. Biederman J, Gao H, Rogers AK, Spencer TJ. Comparison of parent and teacher reports of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms from two placebo-controlled studies of atomoxetine in children. *Biol Psychiatry* 2006; 60 (10): 1106-10
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Great Britain: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrist; 2009.
18. Rappley MD. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 2005, 352: 165-173.
19. Willcutt EG and Pennington BF. Comorbidity of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder: differences by gender and subtype. *J Learn Disabil* 2000, 33: 179-191.
20. Dalsgaard S et al. Conduct problems, gender and adult psychiatric outcome of children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2002, 181: 416-421.
21. Biederman J. Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2004, 65 (Suppl 3): 3-7.
22. Castellanos FX et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002, 288: 1740-1748.
23. Valera EM et al. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007, 61: 1361-1369.
24. Faraone et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005, 57: 1313-1323.
25. Bedard AC et al. Dopamine transporter gene variation modulates activation of striatum in youth with ADHD. *Neuroimagen* 2010, 53: 935-942.
26. Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, et al. Findings from the NIMH multimodal treatment study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatr* 2001; 22: 60-73.
27. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Escuder G, Bosch R, Casas M (2004). Los fármacos estimulantes en el tratamiento del TDAH. En: Tomás J, Casas M. TDAH: Hiperactividad. Niños movidos e inquietos. Barcelona: Laertes, p. 278-95
28. American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical practice guideline: Treatment of the school-age child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001; 108, 1033-1044.
29. Conners, C. K., March, J. S., Frances, A., Wells, K. C., & Ross, R. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Expert consensus guidelines. *Journal of Attention Disorders* 2001; 4: S7-S34
30. Greenhill, L., Pliszka, S., Dulcan, M. K., Bernet, W., Arnold, V., Beitchman, J., et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *JAACAP* 2002; 41: 26S-49S
31. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *Med Gen Med* 2006; 8 (4): 4.
32. Hosenbocus S, Chahal R. A review of executive function deficits and pharmacological management in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 21 (3): 223-9.
33. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X, Casas M. Efficacy of Methylphenidate for Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs* 2011; 25:157-169
34. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *JAACAP* 2002; 41, 26S-49S

35. Kratochvil CJ, Vaughan BS, Harrington MJ, Burke WJ. Atomoxetine: A selective nonadrenaline reuptake inhibitor for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2003; 4, 1165-1174
36. Doherty SL, Frankenberger W, Fuhrer R. Children's self-reported effects of stimulant medication. *Int J Dis Dev Educ* 2000; 47, 39-54
37. Kratochvil CJ, Faries D, Vaughan B, Perwien A, Busner J, Saylor K, Kaplan S, Buermeyer C, Swindle R. Emotional Expression During Attention-Deficit/Hyperactivity Disorders Treatment: Initial Assessment of Treatment Effects. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17 (1): 51-62.
38. Buhmester D, Whalen CK, Henker B, MacDonald V, Hinshaw SP. Prosocial behavior in hyperactive boys: Effects of stimulant medication and comparison with normal boys. *J Abnorm Child Psychol* 1992; 20, 103-121.
39. Granger DA, Whalen CK, Henker B. Perceptions of methylphenidate effects on hyperactive children's peer interactions. *Journal of Abnormal Child Psychology* 1993; 21, 535-549.
40. Whalen CK, Henker B, Granger DA: Ratings of medication effects in hyperactive children: Viable or vulnerable? *Behav Assess* 1989; 11:179-199.
41. Penza-Clyve, S, Zeman, J, (2002) Initial Validation Of The Emotion Expression Scale For Children (EESC), *J Clin Child Adolesc Psychol* 2002; 31 (4): 540-547.
42. Perwien AR, Kratochvil CJ, Faries D, Vaughan B, Busner J, Saylor KE, Buermeyer CM, Kaplan S, Swindle R. Emotional Expression In Children Treated With ADHD Medication: development of a new measure. *J Atten Disord* 2008; 11: 568-79.
43. Schacht A, Bürger A, Wehmeier PM, Huss M. Evaluation of Patient- and Parent-Rated Emotional Expression Using the Expression and Emotion Scale for Children (EESC) in an Observational Study of ADHD in Children and Adolescents. *The Open Psychiatry Journal* 2012; (6):1-12
44. Criado-Alvarez J.J., Romo-Barrientos C. Variabilidad y tendencias en el consumo de metilfenidato en España. Estimación de la prevalencia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2003; 37 (9): 806-810
45. Katic A, Ginsberg L, Jain R, Adeyi B, Dirks B, Babcock T, Scheckner B, Richards C, Lasser R, Turgay A, Findling RL. Clinically relevant changes in emotional expression in children with ADHD treated with lisdexamfetamine dimesylate. *J Att Disord* 2012; 16 (5): 384-97.
46. Carlson GA, Kelly KL. Stimulant rebound: How common is it and what does it mean? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13, 137-142.
47. Swanson JM, Wigal S, Greenhill LL, Browne R, Waslik B, Lerner M, Cantwell DP. Analog classroom assessment of Adderall in children with ADHD. *JAACAP* 1998; 37, 519-526.

ANEXOS

Anexo 1

ESCALA INFANTIL DE EXPRESIÓN EMOCIONAL (EESC)

Nombre del niño o niña:

Fecha de su nacimiento (día/mes/año):

Persona que rellena la escala (parentesco):

Fecha de hoy (día/mes/año):

Ítem	Con su medicación para el TDAH	De ninguna manera	Un poco cierto	Algo cierto	Bastante cierto	Muy cierto
1	Mi hijo/a habla poco					
2	Mi hijo/a parece no tener emociones					
3	Mi hijo/a tiene "chispa"					
4	Mi hijo/a parece feliz					
5	Mi hijo/a se altera fácilmente					
6	Mi hijo/a se toma las cosas con calma					
7	Mi hijo/a ha desarrollado bien su personalidad					
8	Mi hijo/a está como apagado/a					
9	Mi hijo/a es muy sociable					
10	Mi hijo/a parece deprimido					
11	Mi hijo/a no parece él/ella mismo/a					
12	Mi hijo/a se encierra en si mismo/a					
13	Mi hijo/a llora con facilidad					
14	Mi hijo/a muestra su verdadera manera de ser					
15	Mi hijo/a está como sin energía					
16	Mi hijo/a se queda a ratos como ausente					
17	Mi hijo/a no tiene la vivacidad de siempre					
18	Mi hijo/a se irrita o se pone de mal humor					
19	Mi hijo/a está desbordado/a con sus emociones					
20	Mi hijo/a se entusiasma con cualquier cosa					
21	Mi hijo/a es simpático/a					
22	Mi hijo/a se muestra emocionalmente inexpresivo/a					
23	Mi hijo/a cambia mucho de estado de ánimo					
24	Mi hijo/a es espontáneo/a					
25	Mi hijo/a es demasiado sensible					
26	Mi hijo/a es cariñoso/a					
27	Mi hijo/a es divertido/a					
28	Mi hijo/a es creativo/a					
29	Mi hijo/a está seguro/a de si mismo/a					

Información solo para profesionales
 Los 29 elementos incluidos se clasifican en las siguientes secciones:

Sección	Incluyen los ítems
Emociones positivas	3, 4, 6, 7, 9, 14, 20, 21, 24, 26, 27, 28, 29
Aplanamiento emocional	1, 2, 8, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 22
Labilidad emocional	5, 13, 18, 19, 23, 25

El resaltar con un círculo los elementos respondidos como más acentuados en estas tres líneas, permite obtener una impresión visual de las respuestas.

Puntuación:

La puntuación total oscila entre 29 y 145.

La puntuaciones de emociones positivas se invierten (así una de 5 se convierte en una de 1) y se suman a las puntuaciones directas obtenidas en las otras dos secciones, de modo que a mayor puntuación total hay una mayor alteración en la expresión de las emociones.

Esta puntuación puede resultar de utilidad si se obtiene, como consideración basal, antes de iniciar un tratamiento; para mostrar cambios ocurridos grupal o individualmente a lo largo de la prescripción de una determinada medicación, o para comparar el efecto en estos aspectos de diferentes medicamentos administrados consecutivamente.

Anexo 2

El DSM-IV (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta revisión) clasifica los síntomas del TDAH en síntomas de déficit de atención y síntomas de hiperactividad e impulsividad. Para que un niño sea diagnosticado de este trastorno debe presentar como mínimo 6 síntomas de déficit de atención y/o 6 síntomas de hiperactividad e impulsividad en el cuestionario DSM-IV.

Criterios diagnósticos del TDAH – DSM-IV	
Déficit de Atención	Hiperactividad e Impulsividad
No presta atención a los detalles o tiene muchos “descuidos” en las tareas escolares	No se puede estar quieto con las manos, pies, cuando está sentado, etc.
Tiene dificultad para mantener la atención en tareas o juegos	Se levanta en clase, cuando está comiendo, etc.
Parece que no escucha cuando le hablan	Corre o salta en situaciones inapropiadas
No termina sus tareas o sus obligaciones	Le cuesta mucho jugar tranquilamente
Tiene dificultades para organizar su trabajo, sus tareas o sus obligaciones	A menudo se diría que “va acelerado como una moto”
Rechaza aquellas tareas que requieren un esfuerzo mental continuado	Habla excesivamente
Pierde frecuentemente juguetes, bolígrafos o libros, en general cualquier cosa, pero especialmente el material escolar	Responde antes de acabar las preguntas

T Rodríguez Lorenzo
J Monzón Díaz
B Rubio Morell
JP Girbau-Ronda
R Gracia Marco

Evaluación de la expresión emocional en pacientes diagnosticados de TDAH y en tratamiento con metilfenidato

48

Se distrae fácilmente con estímulos externos, auditivos o visuales	No guarda su turno en juegos o actividades en grupo
Es olvidadizo con las actividades diarias	Interfiere en las conversaciones o en los juegos de los demás

Los síntomas deben estar presentes en niños a partir de 6 años, durante al menos 6 meses, en dos situaciones distintas (p.ej. familia y colegio) y no ser causados por otra enfermedad.

Ante la sospecha de un TDAH, el médico procederá a una evaluación del niño que puede abarcar:

- cuestionarios para los padres y profesores
- evaluación psicológica del niño y de la familia
- evaluación mental, nutricional, física, psicosocial y del desarrollo completas

Pedro Manuel Ruiz-Lázaro, Marta Garcia-Giral, Francisco Montañés-Rada, Xavier Gastaminza-Pérez, María J. Mardomingo-Sanz, Montserrat Pàmias, Jaume Morey, Francisco Ruiz-Sanz, Oscar Herreros, Manuel Ajoy, Juan Ortíz-Guerra, Dolores Mojarro-Práxedes, Mayte Ferrin, Montserrat Graell, Olvido Granada, Tomás Cantó-Díez, Jordi Sasot-Llebadot; Grupo de Especial Interés en el TDAH (GEITDAH).

(1) Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud I+CS. Zaragoza; (2) Hospital Clínic de Barcelona; (3) Hospital Universitario Alcorcón, Madrid; (4) Hospital Universitario Valle De Hebrón, Barcelona; (5) Hospital Gregorio Marañón, Madrid; (6) Hospital Parc Tauli, Sabadell; (7) IBSMIA, Mallorca (8) Hospital San Telmo, Palencia; (9) Unidad de Gestión Clínica de Salud Mental del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada; (10) Fuerteventura; (11) Hospital San Juan de Dios, Barcelona; (12) Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla; (13) CSM Estella; (14) Hospital Niño Jesús, Madrid, (15) USMIJ Toledo; (16) USMI San Vicente, Alicante; (17) Centro Médico Teknon, Barcelona.

Correspondencia:

Dr Pedro Manuel Ruiz-Lázaro
Sección de Psiquiatría Infanto-Juvenil. HCU Lozano Blesa. Universidad de Zaragoza. Av. San Juan Bosco nº 15, 50009. Zaragoza. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (Aragon Health Sciences Institute).
e-mail: pmruiz@aragon.es

Declaración de intereses: Se ha contado con el patrocinio de Laboratorios Juste y ROVI, que han financiado la logística de las reuniones del GEITDAH a petición del propio grupo. No ha habido injerencias por su parte, ni participación en las discusiones ni en el trabajo del grupo, que ha desarrollado su labor a puerta cerrada.

*Recomendaciones del
GEITDAH en el tratamiento
nutricional del déficit
de atención con y sin
hiperactividad (TDAH)*

*Recommendations on the
nutritional treatment of
attention deficit hyperactivity
disorder (ADHD)*

RESUMEN

El grupo GEITDAH (Grupo de Especial Interés en el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad) presenta en este artículo un consenso de expertos de toda España sobre el tratamiento nutricional del TDAH.

El tratamiento del trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH) debe ser multimodal.

El tratamiento nutricional es suplementario y comienza a haber pruebas científicas de su eficacia. Las intervenciones dietéticas pueden tener pequeños efectos benefi-

ciosos en los síntomas del TDAH.

La controvertida eliminación de aditivos artificiales, conservantes, colorantes y azúcares ha sido bien estudiada, y no tiene suficiente soporte científico por el momento para su recomendación generalizada como tratamiento eficaz del TDAH. Tampoco el empleo adicional de Acetil-L Carnitina con metilfenidato. Los suplementos de hierro o zinc deben suministrarse en los pacientes con TDAH con deficiencias conocidas.

En este momento los hallazgos de los ensayos controlados aleatorizados son demasiado limitados y no apoyan de forma definitiva hasta la fecha el uso habitual en la práctica clínica de los ácidos grasos esenciales (omega-3 y 6) como tratamiento primario o suplementario en los niños con TDAH. Aunque, parecen aliviar síntomas relacionados con el TDAH, al menos en algunos niños, y los beneficios son mayores en el colegio que en casa.

Palabras clave: Acidos grasos Omega-3. Hierro. Nutrición. PUFAS. TDAH. Tratamiento. Zinc

ABSTRACT

In this article, the GEITDAH -the Spanish abbreviation of the Special Interest Group on Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)- presents a consensus about nutritional treatment for ADHD reached by experts in the management of ADHD from all over Spain. The ADHD treatment should be multimodal.

Nutritional treatment is supplementary and there is some beginning evidence of modest efficacy. Dietary interventions can have little beneficial effects in ADHD symptomatology.

The controversial restricted elimination of food additives, preservatives, artificial food colours and refined sugar from diet is good studied. Present findings do not support to date the positive recommendation of its use as an appropriate treatment in ADHD. Neither do they support Acetyl-L Carnitine supplementation to augment methylphenidate.

Iron and zinc should be supplemented in selected patients with known deficiencies.

Current findings from randomized trials are limited and have not consistently supported the generalized clinical use of PUFA supplements (omega-3 fatty acids) as a primary or supplementary treatment for children with ADHD.

However, it seems to reduce ADHD symptoms, at least

in some children. And the benefits may be greater in a classroom setting than at home.

Key words: ADHD. Iron. Nutrition. Omega-3 fatty acid. PUFAS. Treatment. Zinc

INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad (TDAH) es una patología con alta prevalencia especialmente en población escolar, pero que se puede encontrar en todas las etapas de la vida. El patrón oro para su abordaje es el tratamiento combinado (2, 3).

Los estudios más recientes han sido generalmente poco exitosos en demostrar unos efectos terapéuticos adecuados con la medicina complementaria en el TDAH. Hoy por hoy, no está demostrado que sea una mejor opción que el tratamiento establecido de forma general, la terapia multimodal (4).

Pero, hay un reciente incremento del interés por las terapias dietéticas en el TDAH cuando la farmacoterapia es insatisfactoria o inaceptable. Especialmente, del uso de suplementos de omega, la importancia de la deficiencia de hierro y la evitación de la dieta con patrón o estilo occidental, rica en grasas y azúcares refinados (5).

La investigación en los efectos de la dieta y la nutrición en el TDAH se ha incrementado en las últimas dos décadas, particularmente en los síntomas de hiperactividad e inatención. Se ha prestado una especial atención al papel de los aditivos alimentarios, azúcares refinados, alergias alimentarias y el metabolismo de los ácidos grasos (6).

En esta revisión nos centramos en las pruebas acerca de la utilidad y limitaciones del abordaje nutricional del TDAH.

Las pruebas acerca del tratamiento nutricional o dietético del TDAH varían desde los ensayos doble ciego controlados con placebo a lo anecdótico (7).

OBJETIVO

El grupo GEITDAH (Grupo de Especial Interés en el Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad) presenta en este artículo un consenso de expertos en psiquiatría infantil de toda España sobre los tratamientos nutricionales del TDAH. Uno de los objetivos del grupo es elaborar recomendaciones sobre el manejo del TDAH en España (1), y en este artículo se presenta lo consensado en torno a los tratamientos nutricionales.

METODOLOGÍA

Revisión sistemática de la bibliografía disponible de acuerdo con las bases de datos electrónicas Pubmed/Medline y Psychinfo. Se revisaron los artículos publicados indexados de los últimos diez años. Se utilizaron como criterios de búsqueda: Ácidos grasos Omega-3, ácido docosahexanoico DHA, ácido eicosapentanoico EPA, Hierro., Nutrición, PUFAS, TDAH, Tratamiento, Zinc.

DESARROLLO

Tratamientos con dieta

Las dietas para reducir los síntomas asociados al TDAH incluyen la restricción de azúcares, las libres de aditivos y conservantes, la oligoantigénica, hipoalergénica o de eliminación y los suplementos con ácidos grasos. Se habla de una dieta saludable “libre de TDAH” que contiene fibra, folatos y ácidos grasos omega 3 (5).

Las terapias con dietas, incluidas las que reducen el consumo de azúcares, sólo afectan, como mucho, a la conducta de un 1% de los niños (8).

El interés por las dietas sin aditivos de los años setenta (dieta Feingold) se ve ocasionalmente reavivado (5). La controvertida eliminación de aditivos artificiales, conservantes, colorantes y azúcares ha sido bien estudiada, y no tiene suficiente soporte científico por el momento para su recomendación generalizada como tratamiento eficaz del TDAH (9). En la práctica habitual las dietas libres de aditivos y oligoantigénicas/de eliminación consumen mucho tiempo y pueden ser disruptivas en el hogar y deben indicarse sólo en pacientes muy seleccionados (5).

No obstante, un ensayo controlado en niños con TDAH con una dieta restrictiva de eliminación, de pocos alimentos oligoantigénicos (arroz, carne, vegetales, peras, agua) complementados con alimentos específicos como patatas, frutas y trigo, encuentra diferencias frente a placebo, con mejoras en las puntuaciones de la ADHD Rating Scale (10, 11). Se trata de un estudio (INCA study) en Holanda, en el que se investigó el impacto nutricional en el TDAH valorando si una dieta restrictiva mejora la conducta de niños con TDAH. Se seleccionaron un total de 100 chicos entre 4 y 8 años de edad (para asegurar un cumplimiento correcto de dieta), y se aleatorizaron en dos grupos: 50 niños con placebo y 50 con dieta restrictiva, en condiciones de ciego (pediatra evaluador del efecto). Se observó que una dieta restrictiva producía un beneficio significativo en el 64% (n=32) de la muestra

(n=50). Al reintroducir la dieta habitual se producía un rebote significativo de la conducta en el 63% de los niños que habían tenido una respuesta clínica. En el subgrupo de TDAH con trastorno de conducta comórbido se objetivó la misma mejoría significativa; aunque no se pudo realizar un estudio comparativo entre TDAH comórbido y sin comorbilidad por no contar con número suficiente de sujetos en cada grupo. No se objetivó relación con los niveles de IgE analizados antes del estudio y la respuesta a la dieta. Tampoco se obtuvo relación entre los niveles en sangre de IgG contra determinados alimentos y un efecto conductual negativo (10). Este estudio es pues una nueva puerta abierta para revalorar la relación de la dieta con las alteraciones conductuales.

Hay ensayos controlados que demuestran una reducción de los síntomas del TDAH con la eliminación de la dieta de alimentos artificiales (7). Según un reciente estudio de revisión sistemática y meta-análisis la exclusión de alimentos con colorantes artificiales de las comidas puede producir una pequeña pero significativa reducción de síntomas del TDAH. Estos modestos efectos se ven reducidos cuando los estudios analizados se limitan a aquellos que no incluían medicación o bajos niveles. Los efectos conseguidos son de un tamaño reducido y/o se restringen a individuos seleccionados con especial sensibilidad a ciertos componentes alimentarios (12).

Una mayor atención en la educación de padres e hijos en una dieta saludable que omita alimentos que puedan predisponer a presentar síntomas del TDAH es quizás lo más prometedor y práctico dentro de los tratamientos complementarios o alternativos del TDAH (5).

Tratamientos con suplementos nutricionales

Sí hay algunas pruebas de la posible utilidad de suplementos nutricionales en el tratamiento del TDAH (13), si bien son por ahora escasas y contradictorias.

En un reciente ensayo controlado aleatorizado con placebo en 40 pacientes de 7 a 13 años con TDAH se concluye que no se puede apoyar con pruebas el uso de la acetil-L-carnitina como terapia adicional al metilfenidato (no se encontraron diferencias frente al grupo con metilfenidato más placebo, medidas con la ADHD Rating Scale-IV de padres y de profesores) (14). La carnitina puede tener un papel en la inatención pero las pruebas son limitadas (7).

El dimetilaminoetanol probablemente tiene un efecto pequeño (7).

Un estudio francés encontró que en el 84% de sus pacientes con TDAH reclutados los niveles de ferritina eran bajos (<30 ng/mL) en comparación con el 18% de los controles. La suplementación de hierro fue beneficiosa para esos pacientes, pero se requieren más estudios para determinar esa relación (15).

Los niveles bajos de ferritina parece se asocian con la hiperactividad referida por los padres medida con la CPRS (Conners Parent Rating Scale) (16).

Un reciente estudio español encuentra que el tratamiento durante tres meses con suplemento con sulfato ferroso (4 mg/Kg/día) puede ser una alternativa eficaz en pacientes con TDAH y ferropenia (< o = 30 ng/mL de ferritina sérica), especialmente en aquellos con subtipo inatento (17).

La revisión sistemática acerca de la suplementación con hierro en el TDAH encuentra resultados mixtos con asociación significativa y no entre los niveles de ferritina sérica y los síntomas de TDAH. Dos ensayos, un estudio abierto y un piloto aleatorizado controlado con placebo encuentran mejora en algunos síntomas del TDAH con la suplementación con hierro (18).

Un estudio iraní controlado con placebo mostró que el suplemento de zinc sulfato (55 mgr/día) asociado a metilfenidato (1 mgr/Kgr/día) tenía mayor efecto en la reducción de síntomas del TDAH que la administración de metilfenidato más placebo (15). El zinc no mejora la atención pero podría en combinación con el tratamiento convencional mejorar levemente los síntomas de hiperactividad, impulsividad de algunos niños con TDAH. Las personas con TDAH y bajos niveles de zinc parecen responder peor al tratamiento con metilfenidato. La mayoría de estudios con zinc han sido llevados a cabo en Oriente medio (Irán, Turquía) donde la deficiencia de zinc es relativamente común en comparación con los países occidentales y podrían no ser aplicables a los pacientes occidentales con TDAH. Una reciente revisión sistemática de los ensayos controlados del uso del zinc (sulfato o glicinato) para tratar el TDAH en niños y adolescentes con TDAH solo o en combinación con estimulantes concluye que el único ensayo bien controlado y aleatorizado de acuerdo a los niveles basales de zinc no mejora los síntomas del TDAH (19). Otro estudio chileno ciego controlado con placebo en 40 niños con TDAH tratados con metilfenidato encuentra una aparente mejoría en los signos de TDAH con la administración de suplementos de Zn, de acuerdo con el índice global Conners por los profesores (20).

Minerales como hierro y zinc deben suplementarse sólo en pacientes con deficiencias conocidas pero parece pueden incrementar la eficacia del tratamiento con estimulantes (5, 7).

Tratamiento con ácidos grasos poliinsaturados (PUFAS)

Los suplementos con Omega 3, ácidos grasos poliinsaturados (PUFAS), como el ácido eicosapentanoico (EPA) o el ácido docosahexanoico (DHA), son el último de los tratamientos dietéticos con informes positivos de eficacia (5).

Suplementos dietéticos mantenidos con aceites de pescado (DHA y EPA) parecen aliviar síntomas relacionados con el TDAH, al menos en algunos niños, y son un prometedor aporte complementario para los tratamientos estándar, dada su relativa seguridad y beneficios para la salud general. No obstante, son precisos más ensayos y de mayor duración para establecer especificidad, duración, dosis, formulaciones óptimas y efectos a largo plazo (22).

De la revisión de los ensayos controlados con placebo en niños con TDAH se sugiere que la combinación de ácidos grasos de cadena larga n-3 y n-6 (DHA y EPA, y gamma-linoleico (GLA)) administrados diariamente durante tres o cuatro meses puede llevar a la reducción de la sintomatología del TDAH, aunque los resultados en rendimiento cognitivo son inconsistentes (22).

Según recientes estudios de revisión sistemática y meta-análisis la suplementación con ácidos grasos esenciales (omega-3 y 6) produce pequeñas pero significativas reducciones en los síntomas de TDAH, incluso con valoraciones ciegas, si bien su importancia clínica debe ser determinada. Las pruebas no son concluyentes pero sí prometedoras como complemento a la medicación estimulante. El suplemento con Omega 3 particularmente con dosis altas de EPA es modestamente efectivo en el tratamiento del TDAH comparado con la farmacoterapia habitual como los psicoestimulantes, la atomoxetina o los alfa agonistas. Demuestra un pequeño pero significativo efecto en la mejora de los síntomas del TDAH en niños y en un plazo máximo de cuatro meses. Esto no apoya su uso como un sustituto de los tratamientos patrón del TDAH pero sí indica que puede ser razonable su empleo para aumentar la eficacia de las intervenciones tradicionales farmacológicas o en familias que no aceptan los fármacos (22, 23). Un meta-análisis limitado de

estos ensayos sugiere que los beneficios son mayores en el colegio que en casa. Parece que los profesores tienden a informar de un mayor efecto beneficioso que los padres, y que hay mayor efecto sobre la inatención (22).

En resumen, hasta la fecha, en pacientes en los que falla la respuesta al tratamiento farmacológico o con padres opuestos al uso de la medicación los suplementos con Omega 3 pueden ensayarse (5) y hay pruebas prometedoras que avalan su posible uso (22).

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES GENERALES del GEITDAH para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH)

1.- Hoy por hoy, no está demostrado que la terapia nutricional sea una opción igual o superior en el TDAH que el tratamiento establecido de forma general (la terapia multimodal, farmacológica). Y no se puede recomendar de forma sistemática.

2.- Las intervenciones dietéticas pueden tener pequeños efectos beneficiosos en los síntomas del TDAH.

3.- La eliminación de aditivos artificiales, conservantes, colorantes y azúcares ha sido bien estudiada, y no tiene suficiente soporte científico por el momento para su recomendación generalizada como tratamiento eficaz del TDAH.

A valorar

Una dieta oligoantigénica de eliminación podría ser útil en pacientes muy seleccionados y hay ensayos controlados que demuestran una reducción de los síntomas del TDAH con la eliminación de la dieta de alimentos con colorantes artificiales.

4.- No se puede recomendar de forma sistemática el empleo adicional de Acetil-L Carnitina con metilfenidato.

5.- Los suplementos de hierro o zinc deben suministrarse en los pacientes con TDAH con deficiencias conocidas.

A valorar

Los suplementos de hierro o zinc parece que pueden incrementar la eficacia del tratamiento con estimulantes en caso de respuesta parcial.

6.- En este momento los hallazgos de los ensayos controlados aleatorizados son demasiado limitados y no apoyan de forma definitiva el uso habitual en la práctica

clínica de los ácidos grasos esenciales (omega-3 y 6) como tratamiento primario ni suplementario en los niños con TDAH.

A valorar

El suplemento con Omega 3, particularmente con dosis altas de eicosapentanoico, tiene una eficacia modesta en el tratamiento del TDAH.

Los Omega 3 pueden mejorar en algunos niños ciertos síntomas relacionados con el TDAH. Los beneficios pueden ser mayores en el colegio que en casa.

Si se decidiera emplearlos debería usarse de forma preferente la combinación de ácidos grasos de cadena larga n-3 y n-6 (ácido docosahexanoico (DHA) y ácido eicosapentanoico (EPA), y gamma-linoleico (GLA) con dosis alta de EPA suplementados diariamente y al menos cuatro meses.

No sustituye al tratamiento tradicional pero puede ser razonable su empleo para aumentar la eficacia de las intervenciones tradicionales farmacológicas o en familias que declinan el empleo de fármacos.

7.- Una mayor atención en la educación de padres e hijos en una dieta saludable es quizás lo más prometedor y práctico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montañés-Rada F, Gastaminza-Pérez X, Catalá MA, Ruiz-Sanz F, Ruiz-Lázaro PM, Herreros-Rodríguez O, et al; Grupo de Especial Interés en el TDAH (GEITDAH). Consenso del GEITDAH sobre el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2010; 51: 633-637.
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Fundació Sant Joan de Déu, coordinador. 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, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/18.
3. Ruiz-Lázaro PM, Argemí M. Tratamiento no farmacológico en el trastorno por déficit de atención con y sin hiperactividad (TDAH). Trabajo

- social y salud 2009; 62: 115-120.
4. Skokauskas N, McNicholas F, Masaud T, Frodl T. Complementary medicine for children and young people who have attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2011; 24:291-300.
 5. Millichap JG, Yee MM. The diet factor in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2012; 129: 330-337.
 6. Martí LF. Effectiveness of nutritional interventions on the functioning of children with ADHD and/or ASD. An updated review of research evidence. *Bol Asoc Med P R*. 2010; 102: 31-42.
 7. Hurt EA, Arnold LE, Lofthouse N. Dietary and nutritional treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder: current research support and recommendations for practitioners. *Curr Psychiatry Rep*. 2011; 13: 323-332.
 8. Wolraich MI, Wilson DB, White JW. The effect of sugar on behaviour or cognition in children: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 274: 1617-1621.
 9. Rojas NL, Chan E. Old and new controversies in the alternative treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Ment Retard Dev Disab Res Rev* 2005; 11: 116-130.
 10. Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, Savelkoul HF, Dubois AE, Rodrigues R, Haagen TA, Rommelse NN, Buitelaar JK. Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377 (9764): 494-503.
 11. Ghuman JK. Restricted elimination diet for ADHD: the INCA study. *Lancet* 2011; 377 (9764): 446-448.
 12. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, Stevenson J, Danckaerts M, van der Oord S, Döpfner M, Dittmann RW, Simonoff E, Zuddas A, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Hollis C, Konofal E, Lecendreux M, Wong IC, Sergeant J; European ADHD Guidelines Group. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry*. 2013; 170: 275-289.
 13. Lakhan SE, Vieira KF. Nutritional therapies for mental disorders. *Nutrition Journal* 2008; 7: 2: 1-8.
 14. Abbasi SH, Heidari S, Mohammadi MR, Tabrizi M, Ghaleiha A, Akhondzadeh S. Acetyl-L Carnitine as an Adjunctive Therapy in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: A Placebo-Controlled Trial. *Child Psychiatry Hum Dev* 2011; 42: 367-375.
 15. Orellana-Ayala CE. Nutrición y trastorno por déficit de atención/hiperactividad [carta]. *Rev Neurol* 2010; 50: 384.
 16. Oner P, Oner O, Azik FM, Cop E, Munir KM. Ferritin and hyperactivity ratings in attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Int*. 2012; 54: 688-692.
 17. Soto-Insuga V, Calleja ML, Prados M, Castaño C, Losada R, Ruiz-Falcó ML. Utilidad del hierro en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79: 230-235.
 18. Cortese S, Angriman M, Lecendreux M, Konofal E. Iron and attention deficit/hyperactivity disorder: What is the empirical evidence so far? A systematic review of the literature. *Expert Rev Neurother*. 2012; 12: 1227-1240.
 19. Ghanizadeh A, Berk M. Zinc for treating of children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67: 122-124.
 20. Zamora J, Velásquez A, Troncoso L, Barra P, Guajardo K, Castillo-Duran C. Zinc in the therapy of the attention-deficit/hyperactivity disorder in children. A preliminar randomized controlled trial. *Arch Latinoam Nutr*. 2011; 61: 242-6.
 21. Vancassel S, Durand G, Barthelemy C, Lejeune B, Martineau J, Guilloteau D, et al. Plasma fatty acid levels in autistic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001; 65: 1-7.
 22. Ruiz-Lázaro PM, GEITDAH. Ácidos grasos poliinsaturados (PUFAS) en el tratamiento del déficit de atención con y sin hiperactividad (TDAH) *Rev Psiquiatr Infanto-Juv* 2014; 31 (3). pp. 9-20.
 23. Gow RV, Hibbeln JR, Parletta N. Current evidence and future directions for research with omega-3 fatty acids and attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015, Jan 8. [Epub ahead of print].

Victòria Garcías Verd, Juana María Andrés Tauler

Hospital Universitario Son Espases. Palma (Mallorca)

*Trastorno límite de la
personalidad y parasomnias*

Correspondencia:

Victoria Garcías Verd
Plaça Son Morei, nº 1. 07140 Sencelles (Mallorca).
Correo electrónico: victoria.garcias@ssib.es

*Borderline personality
disorder and parasomnias.*

RESUMEN

El trastorno límite de la personalidad es uno de los trastornos más frecuentes. Tiene una comorbilidad variada y amplia. Según diversos artículos, se ha relacionado este trastorno con la presencia de alguno de los tipos de parasomnias, siendo más frecuentes pesadillas y terrores nocturnos. No se conoce un tratamiento específico que sea totalmente efectivo. El tratamiento va más encaminado hacia una mejoría sintomática.

El caso que vamos a presentar se trata de una adolescente de 14 años con rasgos de cluster B que ingresa en el hospital por presencia de pesadillas que no se habían mejorado con el abordaje ambulatorio. A través de este caso, hemos realizado una búsqueda bibliográfica para conocer más detalladamente la relación entre parasomnias y el trastorno límite de la personalidad.

Palabras clave: trastorno límite de la personalidad, parasomnias, rasgos cluster B, pesadillas.

ABSTRACT

The borderline personality disorder is one of the most common disorders. It has a varied and extensive comor-

bidity. According to various articles, this disorder has been linked to the presence of different types of parasomnias, mostly nightmares and night terrors. Treatment is aimed towards symptomatic improvement, since fully effective treatment is unknown. We present a case of a 14 year-old with cluster B traits that were admitted in the hospital through because of nightmares that had not improved with outpatient approach. Through this event, we performed a literature review to learn more about the relationship between parasomnias and borderline personality disorder.

Keys words: borderline personality disorder, parasomnias, cluster B traits, nightmares.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia del trastorno límite de la personalidad (TLP) es del 1-2% en la población general. Este porcentaje aumenta mucho más si sólo tenemos en cuenta la población con patología mental. Es más frecuente en mujeres y presenta una elevada tasa de suicidio y mortalidad. Suele ir asociado con otros trastornos mentales. El 60% de los pacientes con TLP en tratamiento, sufren también trastorno por estrés postraumático (1).

Los síntomas principales que caracterizan el TLP son inestabilidad emocional, relaciones inestables, dificultad para controlar los impulsos, sentimientos crónicos de vacío, problemas de identidad personal y síntomas disociativos. Hay una conexión establecida entre TLP y trastornos disociativos con pesadillas (2). El tratamiento del TLP consta de psicoterapia y tratamiento farmacológico conjuntamente.

EL TLP también se asocia a mala calidad del sueño con dificultad en la conciliación y mantenimiento, sueño superficial no reparador, parasomnias,... Se cree que alrededor del 50% de TLP presentan algún problema del sueño (1). El mecanismo por el que hay alteraciones del sueño no es bien conocido. Se sabe que hay una reducción de la latencia REM, densidad REM aumentada durante el primer período REM, aumento de despertares y reducción de la eficiencia del sueño (1).

Las parasomnias son activaciones de sistemas fisiológicos como son el sistema nervioso vegetativo, el sistema motor o el de los procesos cognitivos, en momentos inapropiados del ciclo sueño-vigilia. Hay varios tipos de parasomnias: pesadillas, terrores nocturnos, sonambulismo, movimientos periódicos de las piernas, bruxismo, enuresis nocturna, despertares confusionales, somniloquia y el ronquido primario (3,4).

El trastorno de pesadillas ([307.47]) (5) y el trastorno del despertar del sueño no REM tipo con terrores nocturnos ([307.46]) (5) se asocian a pacientes con TLP (6). En varios estudios donde se comparan pacientes TLP con controles sanos, se ha observado mayor tasa de pesadillas, terrores nocturnos y alteraciones del sueño en pacientes con TLP. No se ha podido diferenciar entre la frecuencia de pesadillas por trauma infantil o pesadillas primarias (1,2).

Las pesadillas son ensueños desagradables, angustiosos, espantosos que despiertan al individuo al final de la noche, durante la fase del sueño REM (5). A la mañana siguiente, el paciente recuerda el contenido del sueño (3). El tratamiento se basa en buscar los factores etiológicos y comórbidos y en un tratamiento específico en casos graves, con tricíclicos y ansiolíticos. En niños no se relacionan de forma clara con factores comórbidos pero sí en adultos: TLP, esquizotípicos, depresión y ansiedad (4).

En cambio, los terrores nocturnos son despertares bruscos precedidos por gritos, llantos o sensación de pánico, acompañados de signos vegetativos. A diferencia del trastorno por pesadillas, suelen tener lugar en el primer

tercio de la noche, durante la fase del sueño no REM (5). Al día siguiente, el paciente no suele recordar nada de lo que ha sucedido (3). El tratamiento también se basa en buscar los factores etiológicos y comórbidos y en un tratamiento específico en casos graves, con carbamazepina, benzodiazepinas y tricíclicos. En niños tampoco se han podido relacionar con trastornos comórbidos de una forma significativa, pero sí en adultos: trastorno de personalidad dependiente, esquizoide y TLP (4).

Se cree que las parasomnias también se dan en otras patologías con disregulación emocional y con elevada ansiedad, ambos presentes en pacientes con TLP. También se ha demostrado que se asocian a experiencias infantiles traumáticas, como maltrato, abuso sexual, separación maternal...

Finalmente, comentar que el tratamiento farmacológico de las parasomnias reduce las pesadillas al normalizar el sueño REM, en cambio la psicoterapia intenta reconducir el tipo de sueños. Si las pesadillas son recurrentes, la terapia basada en el ensayo de nuevas imágenes parece ser un método efectivo: se enseña al paciente a crear una alternativa positiva a la pesadilla, que tiene que ir recordando durante el día y justo antes de dormir (6).

CASO CLÍNICO

Se trata de un caso de una paciente mujer de 14 años ingresada desde el servicio de urgencias por autolesiones secundarias a elevada ansiedad debida a parasomnias.

ANTECEDENTES PERSONALES: no incidencias en el desarrollo. No alergias medicamentosas conocidas. Anemia ferropénica.

ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS PERSONALES:

Varias visitas a urgencias por crisis de ansiedad.

Un ingreso previo en unidad de hospitalización en octubre del 2013 con diagnóstico al alta de episodio depresivo grave con síntomas psicóticos. Derivada al alta al Hospital de día.

Dos intentos autolíticos previos, en abril 2013 por venoclisis y en abril de 2014 por sobreingesta medicamentosa. Varios gestos autolesivos.

HÁBITOS TÓXICOS: en Mayo de 2014 inicia consumo de tabaco. Consumo de alcohol de forma social.

ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS FAMILIARES: madre con posible episodio depresivo tras nacimiento hijo menor. No consultó por este motivo, muy volcada en los cuidados de su hijo. Padre biológico y tío paterno con consumo de heroína.

TRATAMIENTO HABITUAL

- Escitalopram 15mg 1-0-0
- Aripiprazol 15mg 1-0-0
- Quetiapina prolong 50mg 0-0-1
- Quetiapina 25mg 1-1-1

DATOS BIOGRÁFICOS: natural de Rusia. Padres separados cuando tenía meses. Vivían en casa de los abuelos maternos en ambiente rural. Cuando tenía 4 años su madre vino a Mallorca por motivos de trabajo, dejándola a cargo de los abuelos. La madre conoció a su actual pareja con la que tiene un hijo en común de 3 años. Con 6 años vino a reunirse con su madre de forma definitiva. Padre biológico vive en Rusia.

ESCOLARIZACIÓN: a su llegada fue escolarizada en un curso inferior a su edad. Actualmente, cursa 1º de ESO, con buen rendimiento escolar hasta inicio de sintomatología, desde entonces absentismo escolar. Ha tenido problemas de relación social, con dificultades de adaptación de grupo. Suele ir con algunas niñas mayores pero se siente “marginada”. Ha tenido una mejor amiga, figura de referencia, pero se han ido separando al sentirse traicionada por ella.

ENFERMEDAD ACTUAL:

La paciente acude a urgencias acompañada de sus padres tras haberse realizado varios cortes en los antebrazos, según refiere para calmar la ansiedad que siente. Ha estado tomando café durante la noche anterior para evitar dormirse ya que refiere que desde hace unos días tiene “malos sueños y pesadillas muy reales”. Se despierta en ocasiones y ve en la pared caras con ojos que la miran, sombras, brazos cortados, flores, animales muertos... todo esto le produce intensa ansiedad y miedo a dormir. Se había ajustado la dosis de quetiapina desde Hospital de Día por este motivo.

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA EN URGENCIAS: consciente y orientada en las 3 esferas. Colaboradora. Poco abordable. Baja autoestima. Sugestion-

able. Labilidad emocional, llora continuamente durante la entrevista. Discurso fluido centrado en frustración personal y sentimientos de vacío e incompreensión. Ansiedad importante. No ideación autolítica estructurada aunque si pensamientos de autolesionarse por malestar y ansiedad. Distorsión cognitiva importante. Alucinaciones visuales en momentos de despertar que le generan gran discomfort. Parasomnias. Resistencia al sueño para evitar pesadillas a las que da significado. Aumento de apetito. Buena adherencia terapéutica excepto la noche anterior al ingreso en que se niega a tomar el tratamiento. Buen soporte familiar.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se realiza analítica general sin hallazgos de interés. Anemia ferropénica en tratamiento. TSH normal.

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA: Rasgos disfuncionales cluster B. Ansiedad secundaria a parasomnias.

EVOLUCIÓN: durante el ingreso, se va ajustando el tratamiento farmacológico hasta mejoría parcial del ánimo y del sueño, con remisión parcial de la angustia por las pesadillas. Se le dan pautas sobre técnicas de afrontamiento de las pesadillas y alucinaciones visuales para reducir la ansiedad anticipatoria y reactiva a ellas. No ideas de suicidio en momento actual. Presencia de planes de futuro.

Tratamiento al alta:

- Quetiapina 100mg 1-1-1
- Levomepromazina 25mg 0-0-0-1
- Escitalopram 10mg 1-0-0

Al alta se deriva al Hospital de Día para seguimiento. Persisten parasomnias pero con mayor tolerancia hacia ellas y con menor ansiedad secundaria. Se ajusta tratamiento, iniciando quetiapina prolong 50mg en la cena. Se observa mejoría del estado anímico.

A los 15 días del alta, tras una discusión con una amiga, se realiza autolesión con un corte en la flexura del antebrazo izquierdo. A la exploración refiere haber actuado con intención autolítica tras sentimientos de frustración. Niega presencia de parasomnias, persiste mejoría del ánimo confirmado por la familia aunque ésta se siente desbordada por la imprevisibilidad de los actos. Se procede a ingreso breve de contención que dura dos días. La paciente se adapta inmediatamente al ingreso haciendo

crítica del acto cometido.

Al alta de nuevo se deriva al Hospital de Día. Niega en este tiempo la presencia de parasomnias aunque persiste cierto insomnio de conciliación.

Tratamiento actual:

- Quetiapina 100mg 1-1-1
- Quetiapina prolong 50mg 0-0-1
- Levomepromazina 25mg 0-0-0-1
- Escitalopram 10mg 1-0-0

CONCLUSIÓN

En el primer ingreso la clínica presentada era depresiva y psicótica. En los siguientes ingresos se detectan rasgos cluster B con sentimientos de vacío, relaciones inestables, inestabilidad emocional, parasomnias y dificultad de control de impulsos. De cualquier forma hay que esperar la evolución del cuadro psicopatológico dada la edad de la paciente y la sintomatología polimorfa presentada, teniendo en cuenta que una de las posibles evoluciones es un trastorno psicótico.

Tras haber realizado la búsqueda bibliográfica a partir de nuestro caso, parece que hay evidencia significativa sobre la asociación entre la presencia de parasomnias y el trastorno límite de la personalidad. Por otra parte cada uno de los trastornos de forma independiente tiene comorbilidad asociada. En este caso, la paciente se produce autolesiones con el objetivo de calmar la ansiedad que le causan las pesadillas, por lo que es importante tratar las parasomnias por la gran repercusión clínica que tienen

en los pacientes y sobre todo, en pacientes con rasgos de TLP, disregulación emocional, dificultad para control de impulsos,...que tienen mayor dificultad para tolerar el malestar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schredl M, Paul F, Reinhard I, Ebner-Priemer UW, Schmahl C, Bohus M. Sleep and dreaming in patients with borderline personality disorder: A polysomnographic study. *Psychiatry Research* 2012; 200: 430-436.
2. Semiz UB, Basoglu C, Ebrinc S, Cetin M. Nightmare disorder, dream anxiety, and subjective sleep quality in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2008; 62: 48-55.
3. Canet-Sanz T, Oltra C. Estudio de las parasomnias en la edad prepuberal. *Rev Neurol* 2007; 45: 12-7.
4. Montañés F, De Lucas MT. Tratamiento del insomnio y de la hipersomnia. *Medicine* 2003; 8(102): 5488-5496.
5. Asociación Americana de Psiquiatría, Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). 5ªEd. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2014.
6. Simor P, Horváth K. Altered sleep in Borderline Personality Disorder in relation to the core dimensions of psychopathology. *Scandinavian Journal of Psychology* 2013; 54: 300-312.

Rodríguez Jiménez E, Ordovás MP, Burgos R

Despersonalización en la infancia: a propósito de un caso clínico.

Correspondencia:

Rafael de Burgos Marín.
Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.
Correo electrónico: rafadbm@gmail.com

Depersonalization in childhood: a case report.

RESUMEN

La despersonalización es un fenómeno frecuente pero escasamente estudiado y muy probablemente infradiagnosticado debido, en parte, a las dificultades que los pacientes encuentran para expresar sus experiencias. Estas dificultades son probablemente mayores en los niños lo que hace que sea un trastorno poco estudiado en esta población. A partir del Caso Clínico de un niño de doce años diagnosticado de este trastorno realizamos una revisión de la literatura publicada de la despersonalización en la infancia.

Palabras clave: Despersonalización, infancia.

ABSTRACT

Depersonalization is a common phenomenon but poorly studied and probably underdiagnosed, due in part to the difficulties that patients found to express their experiences. These difficulties are probably greater in children and it makes that this disorder is rarely studied in this population. From a Case Report of a twelve year old boy who is diagnosed with this disorder, we revise the published literature of depersonalization in childhood.

Keywords: Depersonalization, childhood.

INTRODUCCIÓN

Historia

La despersonalización ha suscitado el interés de numerosos psiquiatras y estudiosos de la mente humana desde el último tercio del siglo XIX como recoge el artículo de Luque et al (1). Estas experiencias fueron descritas por primera vez en el año 1873 en Francia por Krishaber proponiendo el nombre de “neuropatía cerebro - cardíaca” y describiéndola como una extraña y desagradable alteración de sí mismo y del mundo externo (2) siendo atribuida a una alteración de la percepción. Sin embargo, hasta 1898 no es utilizado por Dugas el término “despersonalización” para describir estas experiencias (3). La escuela alemana, por su parte, sugirió que el núcleo de la despersonalización era un trastorno emocional o afectivo (Pick, 1904; Lewy, 1908; Osterreich, 1910). En 1935, Mayer – Gross consideró que el síndrome no podría ser aislado del trastorno subyacente al ser tan sólo una respuesta global preformada del cerebro frente a múltiples noxas, incluidas las emocionales o psíquicas. A pesar de haberse descrito en diversas condiciones psiquiátricas y orgánicas, la despersonalización se ha relacionado con frecuencia con las crisis de angustia y de pánico (4). Roth la describe en 1959 como la pérdida

de la espontaneidad del movimiento o de las actuaciones, del pensamiento y de los sentimientos, además de ser una experiencia de conducta automática. También se ha utilizado para designar un cambio peculiar de la conciencia del self donde el individuo se siente como si fuera irreal (5).

Aunque algunos autores sostienen que la despersonalización es un síntoma inespecífico sin significado diagnóstico, se ha aislado un “Síndrome de despersonalización” y, en general, se acepta que puede presentarse como síntoma o síndrome aislado o junto a otros síndromes clínicos. Para algunos autores, la dificultad en distinguir entre “síntoma” y “síndrome” de despersonalización quizá estriba en que los sistemas diagnósticos actuales han sobrevalorado el diagnóstico nosológico y han desatendido los problemas implicados en el proceso de reconocimiento del síntoma (1). En el DSM-III-R aparece por primera vez como síndrome diferenciado (6) y en el DSM-IV-TR, igual que en sus dos versiones anteriores, se incluye la despersonalización dentro de los trastornos disociativos y se considera la desrealización como un síntoma asociado (7). Actualmente, el DSM-5 incluye al trastorno dentro del apartado de los trastornos disociativos (8). Por otra parte, la CIE-10 recoge en una única categoría el “Síndrome de despersonalización–desrealización” para englobar toda presentación clínica caracterizada por síntomas de despersonalización o desrealización ubicándolos dentro de los trastornos neuróticos secundarios a situaciones de estrés (9).

Se ha señalado por diferentes autores que las experiencias de la despersonalización son difíciles de describir por las personas que las padecen (10,11,12). Para otros (13), los niños tendrían aún mayores dificultades para explicar el fenómeno y quizás éste sea uno de los factores que ayuden a entender por qué la despersonalización ha sido poco estudiada en esta población.

Concepto y clasificación

A pesar de haberse descrito desde hace algo más de un siglo, la despersonalización continúa siendo un fenómeno poco comprendido y escasamente conceptualizado (14). Se ha sugerido que en la práctica clínica muchos pacientes no comunican los síntomas de despersonalización debido a la dificultad de explicarlos y a al temor de ser considerados como “locos” (15).

Según la clasificación del DSM-5, el trastorno

queda recogido dentro del apartado de los “Trastornos disociativos” y actualmente ha pasado a denominarse “Trastorno de despersonalización/desrealización” (8). A pesar de las limitaciones conceptuales, existe acuerdo en que la característica fundamental es la de una “sensación persistente o recurrente de vivencia de extrañeza o distanciamiento de uno mismo”. El individuo se siente como un autómatas o como si estuviera dentro de un sueño o en una película. Además, como describen Kaplan y Sadock (16), “puede existir la sensación de ser un observador externo de los procesos mentales, del propio cuerpo o de una parte de él”. El paciente con frecuencia tiene una sensación de falta de control sobre sus propias acciones mientras que el sentido de la realidad se encuentra intacto. A menudo encuentran grandes dificultades para expresar sus sentimientos. Al tratar de expresar su sufrimiento subjetivo utilizan frases como “me siento muerto”, “nada parece real” o “estoy de pie fuera de mi mismo” y frecuentemente no logran comunicar la angustia que padecen (16).

El denominado “Trastorno de despersonalización” es un cuadro frecuente en la práctica psiquiátrica y neurológica. Se ha estimado una prevalencia en población general del 0.8% al 2 % siendo de dos a cuatro veces más frecuente en mujeres (17, 18,19). En la mayoría de los casos la edad media de inicio se sitúa en la adolescencia tardía o en la edad adulta temprana. Por otra parte, en cuanto al síntoma se refiere, en la práctica clínica de la psiquiatría se ha descrito como el tercer síntoma más frecuente tras la ansiedad y la depresión (20).

Etiopatogenia

Existen varias hipótesis acerca de la etiología del trastorno basadas en teorías psicodinámicas, neurobiológicas, y asociadas al estrés postraumático.

1.- *Teorías Psicodinámicas:* Aunque se han formulado numerosas interpretaciones psicodinámicas de la despersonalización, no existe una teoría aceptada de forma mayoritaria. En general, se mantiene que la despersonalización es un mecanismo de defensa primitivo y patológico que surge como medida de emergencia cuando otros mecanismos más habituales fracasan (1).

2.- *Teorías neurobiológicas:* Se ha descrito la aparición de experiencias como la despersonalización en la epilepsia del lóbulo temporal (21,22). Por otra parte, el punto de vista evolutivo considera la despersonalización como una respuesta rudimentaria y vestigial del cerebro

ante situaciones de peligro vital. A partir de esta idea, Sierra y Berrios (23) diseñan un modelo neurobiológico de la despersonalización a partir de las experiencias descritas por pacientes que sufren este fenómeno, de la literatura neurobiológica y de los hallazgos de las ciencias neurocognoscitivas. Lo describen como una desconexión corticolímbica bilateral con una activación prefrontal e inhibición límbica resultando todo esto en dificultades atencionales y en una hipoemocionalidad.

En neuropsiquiatría se han descrito las experiencias de despersonalización en una amplia gama de entidades como son los trastornos de ansiedad, depresión, esquizofrenia, intoxicación por sustancias o epilepsia. Se asocian frecuentemente con situaciones de estrés, fatiga o privación de sueño. Por otra parte, no es infrecuente en los pacientes con crisis epilépticas y entre los que padecen migraña. También pueden producirse con el uso de drogas psicodélicas, especialmente con marihuana y LSD, y en menor frecuencia surgen como efecto secundario en el tratamiento de diversos fármacos como los agentes anticolinérgicos. También se han descrito después de lesiones craneales y tras experiencias en las que peligra la vida. Cuando es provocada por una enfermedad orgánica tiende a ser primariamente sensitiva, sin las descripciones elaboradas ni los significados personales atribuidos normalmente en las etiologías psiquiátricas (16).

3.- *Teorías asociadas al Estrés Postraumático:* Se desconoce la relación directa entre el trauma y el trastorno de despersonalización pero hay estudios en población infantil que relacionan este trastorno con traumas interpersonales en la infancia, en particular con el maltrato emocional (24). Otros estudios sugieren una relación con el abuso sexual y el maltrato físico en la niñez como un fuerte predictor del mismo en la edad adulta (25). Aún así, existe escasa literatura acerca del trastorno de despersonalización en niños. Además, su diagnóstico suele ser aún más difícil ya que los niños pueden tener mayor dificultad que los adultos en describir las sensaciones y experiencias que se producen en la despersonalización (26).

Sintomatología

En la actualidad, el trastorno de despersonalización/desrealización se considera un trastorno disociativo en el que existe una alteración en la percepción o en la experiencia del sí mismo, de modo que el individuo

se siente ajeno y distante, como si fuera un observador externo de sus propios procesos mentales o de su cuerpo (27). Se ha descrito que forman parte de este trastorno síntomas de alteración del afecto, de la memoria y de alteración de la imagen corporal (28). En la **Tabla 1** se recogen los criterios diagnósticos del Trastorno de despersonalización/desrealización según el DSM 5.

Como en el resto de trastornos psiquiátricos, el

Tabla 1. Trastorno de despersonalización/desrealización. Criterios diagnósticos según DSM- 5

- A. Presencia de experiencias persistentes o recurrentes de despersonalización, desrealización o ambas:
 - 1. Despersonalización: Experiencias de irrealidad, distanciamiento o de ser un observador externo respecto a los pensamientos, los sentimientos, las sensaciones, el cuerpo o las acciones de uno mismo (p. ej., alteraciones de la percepción, sentido distorsionado del tiempo, irrealidad o ausencia del yo, embotamiento emocional y/o físico).
 - 2. Desrealización: Experiencias de irrealidad o distanciamiento respecto al entorno (p. ej., las personas o los objetos se experimentan como irreales, como en un sueño, nebulosos, sin vida o visualmente distorsionados).
- B. Durante las experiencias de despersonalización o desrealización, las pruebas de realidad se mantienen intactas.
- C. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- D. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., droga, medicamento) u otra afección médica (p. ej., epilepsia).
- E. La alteración no se explica mejor por otro trastorno mental, como la esquizofrenia, el trastorno de pánico, el trastorno de depresión mayor, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de estrés postraumático u otro trastorno disociativo (8).

diagnóstico se basa en una completa historia clínica en la que es fundamental realizar una exploración médica y neurológica exhaustiva que incluya, al menos, pruebas de laboratorio de rutina, un EEG y pruebas de detección de tóxicos.

Curso y pronóstico

Se considera que la despersonalización es un fenómeno que suele iniciarse en la mayoría de los casos en torno a la adolescencia tardía o en la edad adulta temprana (29). Un comienzo más temprano se ha relacionado con una mayor severidad del trastorno así como con la presencia de una mayor sintomatología asociada, principalmente

síntomas depresivos y de ansiedad (30).

La despersonalización que ocurre tras experiencias traumáticas o intoxicaciones suele remitir espontáneamente cuando se soluciona la circunstancia traumática o finaliza el episodio de intoxicación. Por otra parte, la despersonalización que acompaña a los trastornos del estado de ánimo, psicóticos o de ansiedad suele remitir al iniciarse el tratamiento de estas enfermedades. El propio trastorno puede tener una evolución episódica, recidivante o crónica. Muchos pacientes con despersonalización crónica pueden tener un deterioro grave de la actividad personal, social y laboral (16).

Tratamiento

Se trata de un trastorno especialmente resistente. Los fármacos que han mostrado utilidad el trastorno de despersonalización han sido algunas benzodiazepinas, como el alprazolam y el clorazepato y algunos antidepresivos ISRS como la fluoxetina así como algunos antidepresivos tricíclicos (31). Algunos estudios sugieren que los antagonistas de los receptores opioides como la naltrexona y la naloxona pueden tener efectos positivos sobre los síntomas. Sin embargo, existen datos controvertidos en otros fármacos como la lamotrigina (32,33). Aún así, ha habido muy pocos estudios bien diseñados que comparen diferentes medicamentos. Algunos pacientes presentan, como mucho, una respuesta esporádica y parcial a los grupos de fármacos habituales, ya sea administrados de modo único o combinados: antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo, antipsicóticos, anticonvulsivos, etc. (34).

Debido a que el trastorno de despersonalización se asocia frecuentemente con un trauma, el tratamiento eficaz debe incluir el abordaje de otros síntomas relacionados con el estrés. Para ello se han empleado diferentes tipos de psicoterapia: psicodinámica, cognitiva, cognitivo-conductual, hipnoterapia y de apoyo. Muchos de estos pacientes no presentan una respuesta sólida a estos tipos de psicoterapia estándar (35). Las estrategias de manejo del estrés, las técnicas de distracción, la reducción de la estimulación sensitiva, las técnicas de relajación y el ejercicio físico pueden proporcionar cierto alivio a algunos pacientes.

CASO CLÍNICO

Niño de 12 años de edad. Es el segundo de cuatro hermanos. Vive con sus padres y hermanos. Nivel

socioeconómico medio. No existen antecedentes familiares significativos de enfermedad mental o epilepsia. Embarazo, parto, desarrollo psicomotor y control de esfínteres dentro de la normalidad. Está diagnosticado de Epilepsia Rolándica desde los ocho años de edad para la que sigue tratamiento controlado por el Servicio de Neuropediatría. No presenta otras enfermedades relevantes.

Acudió a nuestra consulta derivado desde este servicio para la valoración de una serie de episodios de aparente desconexión del medio sin pérdida de conciencia. Reconocía dificultades para precisar lo que experimentaba durante los mismos y los describía como episodios en los que se percibía a sí mismo y al entorno como “diferentes”. Refería sentir una especie de distancia emocional respecto a sí mismo y de lo que ocurría a su alrededor. “Como si lo viera desde fuera pero sabiendo que estoy dentro y formo parte de la situación”. Describía la situación y a las personas que estaban en ella (incluido él mismo) “como si no tuvieran vida, como si no fueran del todo reales”. Reconocía una plena consciencia de estas situaciones con los matices descritos, su duración era de “bastantes minutos” y desaparecía de manera espontánea. Su frecuencia era muy alta siendo durante algunos periodos de tiempo prácticamente diarias. No refería cambios en la forma, tamaño o color de los de los objetos. Tampoco se observó ningún otro tipo de sintomatología que sugiriera un origen comicial ni cualquier otro signo o síntoma neurológico acompañante. Reconocía ser un niño tímido con ciertos síntomas de ansiedad en situaciones de exposición social que le limitaban parcialmente en sus relaciones personales que se habían visto aumentadas al limitar sus salidas por los temores referidos. Por último, no refería ni pudo hallarse relación con ningún otro posible factor desencadenante emocional o ambiental.

Estas crisis se iniciaron hacía unos cuatro años coincidiendo con el inicio de la epilepsia sin otros posibles factores estresantes identificables. Recibió tratamiento antiepiléptico inicialmente con levetiracetam posteriormente sustituido por valproato. Mostró una buena respuesta a éste último lográndose un control completo con desaparición de las crisis epilépticas. En función de esta buena evolución, se retiró el tratamiento con valproato manteniéndose la ausencia de crisis epilépticas hasta la actualidad. Excepto en la coincidencia de su inicio, la evolución y el curso de los episodios de despersonalización-desrealización han

sido independientes de la evolución de la epilepsia. Los episodios de despersonalización-desrealización siguieron siendo muy frecuentes (“diarios”) a pesar del control de las crisis epilépticas. Esta persistencia de los episodios de despersonalización-desrealización motivó finalmente la derivación a nuestra Unidad.

En la exploración psicopatológica el niño se mostraba colaborador y adecuado con sintomatología depresiva leve de carácter adaptativo. Reconocía estar preocupado por estos síntomas y por su pronóstico refiriendo miedo a que fueran indicativos de la existencia de una enfermedad física o mental grave. En revisiones posteriores, el niño nos reconoció que tardó en comunicar a sus padres lo que ocurría por temor a estar “volviéndose loco”. Refería limitaciones en su vida cotidiana y evitaba salir con sus amigos por temor a presentar alguno de estos episodios estando fuera de su casa.

Fue diagnosticado de un “Trastorno de despersonalización-desrealización” prescribiendo tratamiento con sertralina (50 mgrs/día) y se aconsejó iniciar tratamiento de psicoterapia dirigido a sus rasgos de personalidad y mejorar sus habilidades sociales. Los episodios disminuyeron de manera significativa y, excepto un episodio aislado coincidiendo con una situación de acoso escolar, no ha vuelto a presentar ninguno a partir del tercer mes de iniciado el tratamiento. A los catorce meses de iniciado, se retiró el tratamiento de sertralina permaneciendo asintomático en la actualidad.

Para objetivar la sintomatología inicial y controlar su evolución, aplicamos inicialmente y a los seis meses la Escala de Experiencias Disociativas en Adolescentes (A-DES), la Escala de disociación en niños CDC (Child Dissociative Checklist) y la versión española de la Escala de despersonalización de Cambridge. Los resultados se detallan en la **Tabla 2**.

DISCUSIÓN

La despersonalización es una entidad relativamente frecuente en psiquiatría pero infradiagnosticada y poco estudiada (41) y aún más en las etapas de la infancia y adolescencia como recogemos en nuestro caso. Al coincidir el inicio de ambos trastornos, en un primer momento se consideró que los síntomas de despersonalización

fueran causados por la epilepsia puesto que, además, está descrito que algunas epilepsias, como la del lóbulo temporal (21,22), pueden producir estos síntomas. La instauración del tratamiento con valproato controló las crisis epilépticas con eficacia. Junto a la ausencia clínica de crisis, los diferentes electroencefalogramas de control realizados no registraron actividad paroxística alguna. Este buen control permitió la retirada del tratamiento antiepiléptico manteniéndose asintomático tanto desde el punto de vista clínico como electroencefalográfico.

Como se ha descrito en la literatura, la despersonalización

Tabla 2. Resultados de las escalas A-DES, CDC y Escala de despersonalización de Cambridge.			
ESCALAS		BASAL	A LOS 6 MESES
A-DES (36,37)	AMNESIA DISOCIATIVA	6.3	0.3
	COMPONENTE IMAGINATIVO	7.8	1.2
	INFLUENCIA PASIVA	7.8	2
	DESPERSONALIZACIÓN Y DESREALIZACIÓN	7.9	0.25
	DISOCIACIÓN DE LA IDENTIDAD	8	0.5
	DISOCIACIÓN DE LAS RELACIONES	8.7	0.3
CDC (38,39)		18	2
ESCALA DE DESPERSONALIZACIÓN DE CAMBRIDGE (28,40)	FRECUENCIA	103	3
	DURACIÓN	156	30
	TOTAL	255	33
A-DES: Escala de Experiencias disociativas en adolescentes CDC: Escala de disociación en niños (Child Dissociative Checklist). (Utilizamos las escalas únicamente para objetivar la sintomatología inicial y controlar su evolución y no como instrumento de diagnóstico o screening por lo que no tuvimos en cuenta los puntos de corte remitiendo al lector interesado a la bibliografía específica).			

es una entidad que con frecuencia suele ser resistente al tratamiento (42). Pero por otra parte se ha descrito que ciertos tratamientos psicofarmacológicos, como es el caso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pueden ser efectivos en aquellos pacientes con síntomas de despersonalización para la erradicación o atenuación de los mismos (43). Aunque también otros autores han descrito casos en los que este tratamiento

incluso empeoró los síntomas (44). Además, para muchos pacientes, una psicoterapia adecuada conduce a una mejor evolución de los síntomas (45). En nuestro caso, junto al tratamiento farmacológico, se optó por la psicoterapia de apoyo, ya descrita por otros autores como una psicoterapia eficaz en este trastorno (46).

Las crisis de despersonalización mejoraron de manera muy significativa desde el inicio del tratamiento. Junto al tratamiento farmacológico (sertralina, 50 mgrs/día), otros elementos contribuyeron de manera significativa a su mejoría. El alivio inicial que supuso para el chico comentar de manera abierta sus síntomas tranquilizándole respecto a su miedo a “estar volviéndose loco” y la progresiva tranquilidad que supuso comprobar la desaparición de los episodios, contribuyeron de manera significativa, en nuestra opinión, a la mejoría. Para algunos autores (23), los síntomas de despersonalización surgen como defensa ante situaciones estresantes que, en el caso de nuestro paciente, podrían haber sido sus dificultades en sus relaciones personales. Por ello, el tratamiento de psicoterapia se diseñó con los objetivos de trabajar con el chico sus rasgos de personalidad y habilidades sociales intentando aportarle (entre otros objetivos) estrategias de afrontamiento ante futuros factores estresantes actuando así como factor “protector” ante la posible aparición de nuevas crisis de despersonalización.

La exploración psicopatológica sigue siendo la principal herramienta diagnóstica de la psiquiatría y, como reza un viejo aforismo médico, se diagnostica lo que se busca pero sólo buscamos aquello que conocemos. Una sólida formación en psicopatología debe ser un requisito indispensable en la formación del psiquiatra como base de una mejor y mayor capacidad diagnóstica y, por ende, de una mayor eficacia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Luque R, Villagrán JM, Valls JM, Díez A. Despersonalización: aspectos históricos, conceptuales y clínicos. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 1995; XV (54): 443-59.
2. Krishaber M. *La Névropathie Cérébro-Cardiaque*. Paris: Masson; 1873.
3. Dugas L. Un cas de dépersonnalisation. *Revue Philosophique de Paris et l'Étranger* 1898; 45: 500-507.
4. Vallejo J. Trastornos de angustia. En Vallejo Ruiloba J. (dir). *Introducción a la psicopatología y a la psiquiatría*. 6ª ed. Barcelona. Elsevier. 2006, p 373 -387.
5. Sedman G. An investigation of certain factors concerned in the aetiology of depersonalisation. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1972; 48: 191-219.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 3ª ed, rev. Washington: American Psychiatric Association, 1987.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (text revisión)*, 1ª ed. Washington: American Psychiatric Association, 2002.
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5ª ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.
9. CIE-10. *Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas de comportamiento*. Madrid: Organización Mundial de la Salud, 1992.
10. Edwards, JG.; Angus, JWS. Depersonalization. *British Journal of Psychiatry*, 1972; 120: 242-244.
11. Bourgeois, M. et al. Dépersonnalisation, syndrome de Cotard et virage maniaque sous benzodiazépine. Á propos de deux observations. *Annales Médico-Psychologiques*, 1986; 144: 174-182.
12. Snaith, P., *Clinical Neurosis*, Nueva York, Oxford University, 1991 (2ª ed.).
13. Shimuzi M, Sakamoto S. Depersonalization in early adolescence. *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*. 1986; 40: 603-608.
14. Sierra-Siegert M. La despersonalización: aspectos clínicos y neurobiológicos. *Revista Colombiana de Psiquiatría* 2008; 17 (1): 40-55.
15. Sánchez de las Matas Dávila J. Ansiedad, depresión, estrés en despersonalización y desrealización. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1993; 22 (6): 270-6.
16. Sadock BJ, Sadock VA. En Kaplan & Sadock. *Trastornos disociativos*. Sinopsis de psiquiatría. 10ª ed. 2009, p 665-679.
17. Bebbington P, Hurry J, Tennant C, Sturt E, Wing JK. Epidemiology of mental disorders in Camberwell. *Psychol Med*. 1981; 11 (3): 561-579.
18. Michal M, Wiltink J, Subic-Wrana C, Zwerenz R,

- Tuin I, Lichy M, Brahler E, Beutel ME. Prevalence, correlates, and predictors of depersonalization experiences in the German general population. *J Nerv Ment Dis.* 2009; 197 (7): 499–506.
19. Johnson JG, Cohen P, Kasen S, Brook JS. Dissociative disorders among adults in the community, impaired functioning, and axis I and II comorbidity. *J Psychiatr Res.* 2006; 40 (2): 131–140.
20. Catell JP, Catell JS. Depersonalization: psychological and social perspectives. En: Arieti S, Brody EB, editores. *American handbook of psychiatry*, 2.^a ed, vol III. New York: Basic Books, 1974; p. 767-99.
21. Kenna JC, Sedman G. Depersonalization in temporal lobe epilepsy and the organic psychoses. *Br J Psychiatry.* 1965; 111: 293–299.
22. Lambert MV, Sierra M, Phillips ML, David AS. The spectrum of organic depersonalization: review plus four new cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002; 14: 141–154.
23. Sierra M, Berrios G. Depersonalization: neurobiological perspectives. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 898-908.
24. Michal M, Beutel ME, Jordan J, Zimmermann M, Wolters S, et al. Depersonalization, mindfulness, and childhood trauma. *J Nerv Ment Dis.* 2007; 195 (8): 693-6.
25. Simeon D, Guralnik O, Schmeidler J, Sirof B, Knutelska M. The role of childhood interpersonal trauma in depersonalization disorder. *Am J Psychiatry.* 2001; 158 (7): 1027-33.
26. Shimizu M, Sakamoto S. Depersonalization in early adolescence. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1986; 40 (4): 603-8.
27. Sierra M. Depersonalización: aspectos psicopatológicos. En: Luque R, Villagrán JM, editores. *Psicopatología descriptiva: nuevas tendencias.* Madrid: Trotta; 2000. p. 249-63.
28. Molina Castillo, J. J. (2008). Adaptación y Validación al Castellano de la Escala de Depersonalización de Cambridge. Tesis de Doctorado para la obtención del título de Doctor en Medicina, Departamento de Ciencias Sociosanitarias, Radiología y Medicina Física, Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba, Córdoba, España.
29. Michal M, Duven E, Giralt S, Dreier M, Müller KW, Adler J, Beutel ME, Wölfling K. Prevalence and correlates of depersonalization in students aged 12-18 years in Germany. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2014 Sep 9.
30. Baker D, Hunter E, Lawrence E, Medford N, Patel M, Senior C, et al. Depersonalisation disorder: clinical features of 204 cases. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 428-33.
31. Simeon D, Gross S, Guralnik O, Stein DJ, Schmeider J, Hollander E. Feelin unreal: 30 cases of DSM-III-R depersonalization disorder. *AM J Psychiatry* 1997; 154: 1107-13.
32. Aliyev, N.A. & Aliyev, Z.N. Lamotrigine in the immediate treatment of outpatients with depersonalization disorder without psychiatric comorbidity: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2011; 31 (1): 61-5.
33. Sierra M, Phillips ML, Ivin G, Krystal J, David AS. A placebo-controlled, cross-over trial of lamotrigine in depersonalization disorder. *J Psychopharmacol.* 2003; 17 (1): 103-5.
34. Gentile JP, Dillon KS, Gillig PM. Psychotherapy and pharmacotherapy for patients with dissociative identity disorder. *Innov Clin Neurosci.* 2013; 10 (2): 22-9.
35. Hunter EC, Baker D, Phillips ML, Sierra M, David AS. Cognitive-behaviour therapy for depersonalisation disorder: an open study. *Behav Res Ther.* 2005; 43 (9): 1121-30.
36. (ADES) Bernstein EM, Putnam FW. Development, reliability and validity of a dissociation scale. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1986; 174: 727–735.
37. Icarán E, Colom R, Orengo F. “Experiencias disociativas: una escala de medida.” *Anuario de psicología. The UB Journal of psychology.* 1996; 70: 69-84.
38. Putnam FW, Halmers K, Trickett PK. Development, reliability, and validity of a child dissociation scale. *Child Abuse Negl.* 1993; 17 (6): 731-41.
39. Silberg JL. Dissociative symptomatology in children and adolescents as displayed on psychological testing. *J Pers Assess.* 1998; 71 (3): 421-39.
40. Sierra M, Berrios GE. The Cambridge

- Depersonalization Scale: a new instrument for the measurement of depersonalization. *Psychiatry Res.* 2000; 93 (2): 153-64.
41. Coons PM. The dissociative disorders. Rarely considered and underdiagnosed. *Psychiatr Clin North Am.* 1998; 21 (3): 637-48.
 42. Chee KT, Wong KE. Depersonalization syndrome-a report of 9 cases. *Singapore Med J.* 1990; 31 (4): 331-4.
 43. Sierra M. Depersonalization disorder: pharmacological approaches. *Expert Rev Neurother.* 2008; 8 (1): 19-26.
 44. Salgado A, Oliveira L, Sierra-Siegert M, Salgado JV. Depersonalization and derealization syndrome: report on a case study and pharmacological management. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012; 34 (4): 505-8.
 45. Şar V. The many faces of dissociation: opportunities for innovative research in psychiatry. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2014; 12 (3): 171-9.
 46. Gentile JP, Snyder M, Marie Gillig P. Stress and trauma: Psychotherapy and Pharmacotherapy for Depersonalization/Derealization Disorder. *Innov Clin Neurosci.* 2014; 11 (7-8): 37-41.

Antía Diéguez Quintairos, María Dolores Domínguez Santos, José Mazaira Castro, Lucía Varela Reboiras, Lucía del Río Casanova.

Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña.

Correspondencia:

C/ Sánchez-Freire nº 49-53, CP: 15706 - Santiago de Compostela, A Coruña. Tlf: 661.50.51.33
lu-manselle@hotmail.com

Esquizofrenia de inicio en la infancia/adolescencia y respuesta a psicofármacos: un binomio complejo

Very early / early Onset Schizophrenia and drug response: a complex binomial

RESUMEN

La esquizofrenia de inicio temprano (EOS-menores de 15 años-) y de inicio muy temprano (VEOS-menores de 13 años-) son un cuadro raro (12-33% y 1% de las esquizofrenias respectivamente) que se continúa con la esquizofrenia del adulto, pero que posee un peor pronóstico que ésta al asociar síntomas más variados y una peor respuesta al tratamiento psicofarmacológico (en el 50% de los casos fracasan los fármacos de primera línea, considerándose también en estas edades la clozapina como tratamiento de tercera línea en los casos definidos como refractarios).

Palabras clave: EOS, VEOS, Refractarios/refractoriedad, clozapina.

ABSTRACT

Early onset schizophrenia (EOS-under 15 years-) and very early onset schizophrenia (VEOS-under 13 years-) is a rare condition (12-33% and 1% of all cases respectively) which continues with adult schizophrenia, but has a worse prognosis due to associating more varied symptoms and a poorer response to psychopharmacological treatment (first-line drugs fail in 50% of patients, considering at this age, too, clozapine as third line treatment in refractory cases)

Key words: EOS, VEOS, Refractory/Refractoriness, clozapine.

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso de un paciente con inicio de clínica psicótica en la infancia, valorado en la Unidad de Salud Mental Infanto-juvenil de nuestra área sanitaria a la edad de 13 años, confirmándose la existencia de clínica psicótica positiva y alteraciones conductuales. Se inicia tratamiento neuroléptico, que progresivamente se fue optimizando y sustituyendo debido a la no respuesta a dosis plenas y tiempo adecuado, precisando recurrir finalmente a una tercera línea de antipsicóticos (clozapina).

A propósito de este caso, reflexionar sobre la gravedad de la psicosis de inicio muy/temprano, dada la posibilidad de manifestación inicial polimorfa además de una peor respuesta al tratamiento farmacológico, lo cual condiciona un pronóstico generalmente desfavorable.

CASO CLÍNICO

1.-Anamnesis:

Varón de 14 años, extranjero, residente en medio urbano nacional desde hace cinco años con sus padres (consanguíneos) y sus dos hermanas. Repite 1º curso de

Antía Diéguez Quintairos
María Dolores Domínguez Santos
José Mazaira Castro
Lucía Varela Reboiras
Lucía del Río Casanova

Esquizofrenia de inicio en la infancia/adolescencia y respuesta a psicofármacos: un binomio complejo

68

la ESO donde se le ha concedido adaptación curricular para todas las asignaturas, destacando la presencia de dificultades académicas desde el inicio de su escolarización. Como antecedentes somáticos destaca un ingreso en país de origen durante seis meses por fiebre, a la edad de dos años y sin datos del diagnóstico final. Como antecedentes psiquiátricos familiares destacan síndrome psicótico con aparente resolución completa, probable síndrome de dependencia alcohólica y varios síndromes depresivos en varios familiares de 3º grado.

A la edad de 12 años el paciente presentó en un primer momento aislamiento, irritabilidad, hipobulia, dificultades para la concentración, insomnio, progresando a los seis meses a risas inmotivadas y soliloquios, sospechándose pródromo psicótico en una primera valoración psicológica que no se llegó a completar. Con 13 años, en su país natal se le prescriben 400 mg/día de ácido valproico, pero sin un diagnóstico claro. Un mes más tarde retoma consultas ambulatorias en España, remitido por Pediatría, por presentar alteraciones del comportamiento y hostilidad tanto en el medio familiar como escolar, por lo que se añade aripiprazol hasta 15 mg/día, con escasa respuesta por lo que se decide su ingreso hospitalario.

2.-Exploración física: Sin anormalidades.

3.-Exploración psicopatológica:

Vigil, orientado en las tres esferas. Inquietud psicomotriz. Cierta inadecuación conductual. Perplejidad. Risas inmotivadas. Disprosexia. Discurso no espontáneo, parco, con respuestas automáticas y principalmente monosilábicas. Autorreferencialidad. No verbalizaciones de contenido delirante, sin poder descartar dicha ideación. Bloqueos del pensamiento. Afecto restringido. Alteraciones sensorceptivas de tipo auditivo (voces múltiples, masculinas y femeninas, de carácter egodistónico que comentan la actividad e insultan) y dudosas visuales. Insomnio de conciliación. Apetito conservado.

4.-Pruebas complementarias

Electroencefalograma, resonancia magnética cerebral, estudio metabólico, hematimetría, bioquímica, hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroideos, cobre plasmático, ceruloplasmina, ASLO y niveles de glucosaminoglucanos

normales. Tóxicos en orina negativos. Anticuerpos antiNMDA no se detectan.

5.- Diagnóstico: Esquizofrenia indiferenciada (F20.3, CIE-10).

6.-Tratamiento hospitalario

En un principio aumento de aripiprazol hasta 30 mg/día, inicio de quetiapina y retirada progresiva de ácido valproico. Debido a persistencia de la clínica al mes del ingreso se decide cambio cruzado de aripiprazol por risperidona hasta 5 mg/día (con la que se observa hiperprolactinemia secundaria) e incremento de quetiapina hasta 600 mg/día.

7.-Evolución

Progresiva e importante mejoría a nivel conductual tras dos meses de ingreso, aunque persistiendo clínica positiva atenuada, y por ello se decide intentar seguimiento ambulatorio. Un mes después se incrementa las dosis de risperidona hasta 6 mg/día, manteniendo a mismas dosis la quetiapina, debido a empeoramiento clínico, destacando perplejidad e importante desinhibición sexual en el medio escolar, por lo que se decide nuevo ingreso hospitalario. Debido a la escasa respuesta clínica se procede a retirada progresiva (durante 1 mes) de tratamiento previo e inicio de clozapina, siguiendo medidas de control establecidas según protocolo, con titulación lenta y progresiva (durante 2.5 meses), con dosis de hasta 350 mg/día se observa empeoramiento clínico (angustia psicótica, gran inquietud, insomnio, masturbación e ingesta compulsivas y aumento de la clínica positiva siendo precisa también la administración de ansiolíticos y observándose un episodio de galactorrea y enuresis nocturna). En ese momento no se incrementa la dosis de clozapina por progresivo descenso de neutrófilos, decidiéndose potenciar el tratamiento con amisulpiride hasta 600 mg/día, observándose mejoría, contacto social más adecuado, persistiendo escasa espontaneidad en su discurso, con contenido pobre y reiterativo, alteraciones en la volición, distraibilidad y ensimismamiento puntual, así como alucinaciones auditivas atenuadas sin repercusión emocional-conductual. Se decide el alta hospitalaria, tras 3.5 meses de internamiento, manteniéndose estable en las consultas ambulatorias y restableciéndose los valores de leucocitos/neutrófilos en los controles hematológicos.

DISCUSIÓN

Los términos esquizofrenia de inicio temprano (Early onset Schizophrenia), en menores de 15 años, y esquizofrenia de inicio muy temprano (Very Early onset Schizophrenia), en menores de 13 años, suponen el 12-33% y 1% de las esquizofrenias respectivamente. Son por lo tanto poco frecuentes, y aunque se continúan con la esquizofrenia del adulto, poseen peor pronóstico que ésta por presentar mayor carga genética, vulnerabilidad psicossocial, anomalías en el desarrollo (síntomas neurológicos menores, trastornos del lenguaje) y peor respuesta al tratamiento (el 50% responden mal a fármacos de primera línea), por lo tanto la refractariedad es más frecuente (fracaso de dos antipsicóticos a dosis plenas para edad/peso durante 4-6 semanas), condicionando un pronóstico generalmente desfavorable.

En la práctica clínica con pacientes jóvenes también se usan como primera línea de tratamiento los antipsicóticos de segunda generación¹, siendo los más empleados risperidona, quetiapina y olanzapina. Según guías clínicas³ han de emplearse inicialmente en monoterapia, y han de mantenerse el tiempo suficiente (4-6 semanas) y a dosis plenas (en función del peso); de no haber respuesta, se cambiará a otro antipsicótico (2ª línea-procediendo de la misma manera anteriormente descrita-) o combinación de dos antipsicóticos; de proseguir sin respuesta, se pasará a la 3ª línea, siendo la clozapina más efectiva⁴ para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria en niños/adolescentes, a pesar del posible número importante de efectos secundarios: riesgo potencial de neutropenia (mayor que en adultos), disminución del umbral convulsivo, acatisia (mayor que en adultos) y aumento de peso. Según las guías farmacológicas la dosis inicial ha de ser de 12,5 mg/día, con incremento progresivo y lento (12,5-25 mg/día cada dos o tres días) hasta una dosis terapéutica de 350-550 mg/día, administrándose en dos o tres tomas diarias. Si bien existen casos refractarios a la clozapina, entendiéndose esta entidad como la no respuesta al cabo de seis meses; las estrategias terapéuticas se basan en la potenciación con otros fármacos, principalmente estabilizadores y antipsicóticos de segunda generación.

Aunque el presente caso no cumple los criterios de refractariedad a la clozapina, se decidió la combinación con amisulpride antes de aumentar la dosis de clozapina por el estado de alerta ante la disminución de leucocitos. La literatura en adultos existente hasta la fecha refiere que la asociación clozapina-amisulpride⁵ es útil para la sintomatología positiva y negativa, incluyendo los casos en los que ambos fármacos fueron ineficaces individualmente; permitiendo además la reducción de la dosis de clozapina en relación a la monoterapia, con disminución de los efectos secundarios. También se han publicado casos de adecuada respuesta con este tratamiento en adolescentes⁶ presentando buena tolerancia y efectos secundarios leves, siendo los más frecuentes la sialorrea, sedación y acatisia. No obstante se necesitan más estudios en esta franja etaria sobre la combinación farmacológica en los casos de resistencia a la clozapina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castro-Fornieles J, Parellada M, Soutullo CA, et al. Antipsychotic treatment in child and adolescent First-Episode Psychosis: A Longitudinal Naturalistic Approach. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18: 327-36.
2. Fourmeret P, Georgieff N, Franck N. Early onset schizophrenia: Current data and therapeutic approach. *Arch Pediatr* 2013; 20 (7): 789-99.
3. Clinical practice guideline for schizophrenia and incipient psychotic disorder. Clinical practice guideline: CAHTA; no. 2006/05-2.
4. Gogtay N, Rapoport J. Clozapine use in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9 (3): 459-465.
5. Actualización en esquizofrenia ultrarresistente al tratamiento. Cap.11: Potenciación de la clozapina con antipsicóticos atípicos: Amisulpride. Coord: Espiño Díaz I, Ramos Ríos R.
6. Tufan A, Yalug I. Clozapine augmented with amisulpride in 3 cases of Treatment -Resistant Early-and Very Early-Onset Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 572-574.

Psiquiatría del niño y del adolescente

**María Jesús Mardomingo
Madrid. Diaz de Santos. 2015**

Me he enfrentado al Tratado de psiquiatría del niño y el adolescente cocinado, preparado y servido por María Jesús Mardomingo. Debo confesar que de tal enfrentamiento he salido conmocionado; incluso algo emocionado. En esta crítica heterodoxa intentaré explicar por qué. Será heterodoxa porque ante las características e implicaciones de la obra y ante la personalidad y amistad de la autora no se me pueden exigir muchas ortodoxias.

En el año 1994 María Jesús Mardomingo (MJ a partir de ahora) publicó la primera versión de su obra. Ya fue un impacto, puesto que se trataba de la primera obra publicada originalmente en español dedicada a la Psiquiatría de niños y adolescentes plasmando una visión contemporánea, realmente actualizada, apuntando una globalidad innovadora en aquel aquí y ahora, es decir en aquel allí y entonces. MJ dio un salto cualitativo en la consideración científica disfrutada hasta tal evento. O así lo pensé y viví yo.

Pero han transcurrido 21 años. Muchas son las cosas que han cambiado. Todos hemos cambiado. La Psiquiatría general ha cambiado; la de niños y adolescentes mucho más. La velocidad del cambio nos tiene anonadados y, con frecuencia, desbordados. Genética y epigenética, neurobioquímica y neurofisiología, procedimientos de neuroimagen, recursos de evaluación, sistemas de clasificación y diagnóstico, adelantos terapéuticos tanto farmacológicos como psicosociales, mejoras en los diseños y tratamientos estadísticos en investigación, son sólo algunos de los personajes crecidos y desarrollados con evidente vitalidad en Paidopsiquiatría durante las dos últimas décadas. La avalancha de descubrimientos y conocimientos verificados va dejando atrás a gran velocidad planteamientos y modelos explicativos, que, aunque todavía defendidos por resistentes impermeables al desaliento, han demostrado progresivamente su obsolescencia, su tufo cada vez más arqueológico.

Las revistas internacionales de Psiquiatría infantil y juvenil se han situado en el nivel superior del factor de impacto. Las de Psiquiatría general cada vez publican más estudios concernientes a la Paidopsiquiatría. Y ésta cada vez se nutre más de conocimientos originados en la investigación psiquiátrica general. El desarrollo en todas direcciones, tanto en amplitud como en profundidad, de

nuestra especialidad ha determinado que muchos clínicos dedicados a la psiquiatría infantil deban especializarse; no es posible ya abarcarlo todo ni investigarlo todo. Para mantenerse al día de los progresos sobrevenidos en las distintas áreas ha sido y es preciso hacerse con los grandes *textbooks* colectivos, recopilatorios. Así las sucesivas ediciones de las obras dirigidas por Rutter y Taylor, Lewis, Wiener y Dulcan, o/y Dulcan están en las bibliotecas de muchos profesionales preocupados por su formación e información.

En este contexto y en este momento ve la luz pública la Psiquiatría del niño y del adolescente de MJ. MJ la ha elaborado con la misma disposición e intenciones que en 1994. Pero lo primero que observa quien se acerque a esta obra es que tiene 1.220 páginas de gran formato; o sea, 563 páginas más que la primera versión. Es un fiel reflejo del extraordinario desarrollo que nuestra especialidad ha experimentado en las dos últimas décadas. Toda la obra está muy mejorada desde una perspectiva didáctica, mediante tablas, figuras y glosarios sumamente ilustrativos y útiles, lo que se suma a la claridad y concisión expositivas y al rigor terminológico a que la autora nos tiene acostumbrados.

La obra se estructura en cinco partes bastante bien definidas. La primera, "Historia y concepto", introduce el texto a la Psiquiatría de niños y adolescentes, manteniendo los mismos apartados de la primera versión. El capítulo dedicado a "Investigación y docencia" es muy representativo de la ejemplaridad docente de la obra. La segunda parte, "Fundamentos neurobiológicos" está aumentada en 25 páginas como corresponde a la actualización de un tema central, ineludible, con frecuencia definitorio en la presente visión de la psicopatología. El capítulo sobre "Genética" es excelente, aunque he encontrado a faltar un apartado dedicado específicamente a epigenética. Los capítulos dedicados a neurotransmisión, psicoimmunología o psiconeuroendocrinología me han despertado la nostalgia de ser estudiante para poder aprender esos temas dada la claridad expositiva dentro de la complejidad de las materias tratadas.

Todos los grandes cuadros de la psicopatología de niños y adolescentes están rigurosamente escritos, y notablemente ampliados respecto a la versión anterior. La depresión ha quedado separada del trastorno bipolar. Como es lógico, el TDAH ha sustituido al antiguo trastorno hiperactivo. En el capítulo dedicado al autismo me ha

sorprendido que la autora no haya utilizado el término (y concepto más bien dimensional) de “trastornos del espectro autista”. La esquizofrenia, tan olvidada en los estudios de menores de hace veinte años, se ve descrita en esta obra a lo largo del doble de páginas que en su primera versión. En el capítulo dedicado a trastornos de la identidad sexual se desarrolla la disforia de género, lo que no ocurría en la anterior obra. Y aparecen tres capítulos nuevos, uno de ellos obligado (no siéndolo hace 20 años, por razones de todos conocidas), los trastornos por abuso de sustancias, y otros dos, también imprescindibles para el estudiante y para el clínico: discapacidad intelectual y trastornos del aprendizaje.

La parte dedicada a “Tratamiento” está muy bien sistematizada, es muy completa, se extiende a lo largo de 115 páginas, y no existía como apartado autónomo en la primera versión. Acaba con un capítulo, también nuevo, dedicado a urgencias psiquiátricas, y con otro, ineludible (pero habitualmente eludido), dedicado a principios éticos de la práctica psiquiátrica.

Al grano: este Tratado de psiquiatría del niño y del adolescente es un conjunto de monografías muy bien estructuradas, sumamente didácticas, bien y rigurosamente escritas, actualizadas, y con una extraordinaria fundamentación bibliográfica (la mayoría de los capítulos se mueve entre las 200 y las 400 referencias). Todo ello, realizado por una sola persona, extendido a lo largo y ancho de 2.500 páginas, supone un esfuerzo laboral, una tenacidad realizadora, una visión de

la globalidad de la paidopsiquiatría, y una claridad de los objetivos científicos y pedagógicos de una obra de estas características, que obliga, desde la más sana (?) envidia, a felicitar a la autora, a agradecerse sinceramente y a felicitarnos todos los del gremio por el contrario con una obra así, realizada por “uno de nosotros”. Como nos ocurre a todos, MJ puede tener colegas que discrepen o disientan de ella por esa o aquella cuestión, que discuten o hayan tenido ganas de discutir con ella por uno u otro motivo. Lo que nadie va a poder negarle es el hito técnico/didáctico que ha establecido con esta obra. Mientras su actualización esté vigente voy a mantener en segundo plano los Taylor, Dulcan o Lewis, tratados que, siendo muy apreciables, son colectivos, no siempre alcanzan la coherencia deseable, y en sus capítulos pecan a veces de reiterativos.

Ya desde ahora, inicio la espera anhelante de la siguiente versión del Tratado que, a buen seguro, MJ tiene sembrada en algún lugar de su mente. Aunque ahora mismo seguro que lo niega. Pero una vez sentado el precedente... Estemos a la espera.

Josep Toro

Nota para Editoriales: aquellos libros cuya revisión y reseña sean de su interés, deben remitirse a la dirección de la Secretaría de Redacción, indicada al inicio de cada número de la revista.

La revista de Psiquiatría Infanto-Juvenil (abreviado: **Rev Psiquiatr Infanto-Juv**), de periodicidad trimestral, es la publicación oficial de la Asociación Española de Psiquiatría del Niño y del Adolescente (AEPNYA), y tiene la finalidad de participar, a través de su publicación, en la mejora de la calidad de la asistencia clínica, de la investigación, de la docencia y de la gestión de todos los aspectos (teóricos y prácticos) relacionados con la psiquiatría del niño y el adolescente. Por ello, está interesada en la publicación de manuscritos que se basen en el estudio de estos contenidos desde sus distintos y diversos puntos de vista: genético, epidemiológico, clínico, psicoterápico, farmacológico, socio-sanitario, etc., así como desde el punto de vista social, cultural y económico.

La revista de Psiquiatría Infanto-Juvenil se adhiere a los Requisitos Uniformes para Manuscritos presentados a Revistas Biomédicas (5ª edición, <http://www.icmje.org>): Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y las Normas de Vancouver, 1997.

Los originales para publicación deberán enviarse a la Secretaría Técnica de la Revista, a través de su correo electrónico, dirección.revista@aepnya.org, o del sistema disponible en su página web, www.aepnya.com, en la sección "Información para autoras/es". La Secretaría acusará recibo de los originales entregados e informará en su momento acerca de su aceptación y de la fecha de posible publicación.

Esta Normas de Publicación recogen los aspectos generales más utilizados en la redacción de un manuscrito. En aquellos casos en que estas normas sean demasiado generales para resolver un problema específico, deberá consultarse la página web del International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org>).

Los originales se presentarán a doble espacio y con márgenes suficientes, escritos en cualquier procesador de texto estándar (a ser posible en WORD). Las hojas irán numeradas. En la primera página debe colocarse, en el orden que se cita, la siguiente información:

- a) Título original (en español e inglés).
- b) Inicial del nombre y apellidos del autor/autores.
- c) Nombre del Centro de trabajo. Población.
- d) Dirección del primer firmante y del autor al que se deba dirigir la correspondencia (incluyendo una dirección de correo electrónico).
- e) si el trabajo ha sido financiado, debe incluirse el origen y numeración de dicha financiación.

- f) Si una parte o los resultados preliminares del trabajo han sido presentados previamente en reuniones, congresos o simposios, debe indicarse su nombre, ciudad y fecha, y deberá remitirse con el manuscrito el trabajo presentado, para certificar que el original contiene datos diferentes o resultados ampliados de los de la comunicación.

La segunda página corresponderá al Resumen y Palabras Clave. El resumen se hará en español e inglés, se presentará en hoja aparte y tendrá una extensión máxima de unas 250 palabras. Presentará una estructuración similar a la del manuscrito (vg., en el caso de artículos originales, Introducción, Objetivos, Material, Métodos, Resultados y Conclusiones). Para las secciones de Casos Clínicos y Comentarios Breves se incluirá un resumen de 150 palabras aproximadamente. A continuaciones indicarán hasta un máximo de cinco Palabras Clave elegidas de acuerdo con las normas de los índices médicos de uso más frecuente (Medical Subject Headings del Index Medicus), se tal manera que el trabajo pueda codificarse a través de ellas (cf. <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>).

En general, es deseable el mínimo de abreviaturas en el texto, aceptándose los términos empleados internacionalmente. Las abreviaturas serán definidas en el momento de su primera aparición. Cuando existan tres o más abreviaturas se recomienda su listado en una tabla presentada en hoja aparte.

Los fármacos deben mencionarse por su nombre genérico.

El aparataje utilizado para realizar técnicas de laboratorio y otras deben ser identificados por la marca y la dirección de sus fabricantes.

Los instrumentos de evaluación deben ser identificados por su nombre original, el traducido al español si existiera, su/s autor/es, año, e indicaciones sobre cómo obtenerlo (editorial, web de origen, etc.)

Los manuscritos pueden ser enviados para cualquiera de las Secciones de la Revista: Artículos Originales, Artículos de Revisión, Casos Clínicos, Comentarios Breves, Cartas al Director y Notas Bibliográficas. No obstante, será el Comité Editorial quien tomará la decisión definitiva respecto a la Sección correspondiente a cada manuscrito.

Los manuscritos aceptados quedarán como propiedad permanente de la Revista de Psiquiatría Infanto-Juvenil, y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin permiso de la misma. Todos los manuscritos deben ser inéditos, y no se aceptarán trabajos publicados en otra revista.

1.-Artículos Originales

Se consideran tales los trabajos de investigación originales sobre cualquiera de la áreas de interés de la Revista.

Como norma general, cada sección del manuscrito debe empezar en una página nueva, y estructurándose éste bajo la siguiente secuencia:

1. Primera página, tal y como se detalla más arriba
2. Resumen y Palabras claves (en español y en inglés), tal y como se detalla más arriba.
3. Introducción, en la que se explique el objeto del trabajo
4. Hipótesis y/o Objetivos
5. Material y Métodos, con la descripción del material utilizado y de la técnica y/o métodos seguidos
6. Resultados, con una exposición concisa de los datos obtenidos
7. Discusión
8. Conclusiones, y
9. Bibliografía (se recomienda no superar las 50 citas)

En el caso de tratarse de ensayos clínicos, la Revista de **Psiquiatría Infanto-Juvenil se adhiere a las condiciones** definidas por la Declaración de Helsinki y sus ulteriores enmiendas (www.unav.es/cdb/ammhelsinki2.pdf), también desarrolladas en los Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (<http://www.icmje.org>). Para la publicación de ensayos clínicos deberá remitirse una copia de la aprobación del protocolo de las autoridades sanitarias de los países en los que se desarrolla la investigación experimental.

2.- Artículos de Revisión

Se consideran tales los trabajos fruto de una investigación donde se analizan, sistematizan e integran los resultados de investigaciones publicadas o no publicadas, sobre un área de interés de la Revista, con el fin de dar cuenta de sus avances y las tendencias de desarrollo. Se caracterizan por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica, y serán preferentemente revisiones sistemáticas.

Como norma general, cada sección del manuscrito debe empezar en una página nueva, y este debe estructurarse bajo la siguiente secuencia.:

1. Primera página, tal y como se detalla más arriba
2. Resumen y Palabras claves (en español y en inglés), tal y como se detalla más arriba
3. Introducción, en la que se explique el objeto del trabajo
4. Justificación y/o Objetivos de la Revisión
5. Métodos, si procede, de realización de la búsqueda y revisión bibliográfica
6. Desarrollo (la revisión propiamente dicha)
7. Conclusiones y
8. Bibliografía (se recomiendan entre 50 y 80 citas, aunque será flexible según el tema tratado)

3.-Casos Clínicos y Comentarios Breves

Se considerarán tales los originales con tamaño muestral limitado, o que describan casos clínicos que supongan una

aportación importante al conocimiento de la enfermedad, o que revisen brevemente aspectos concretos de interés para los contenidos de la Revista.

Los trabajos publicados como Casos Clínicos o Comentarios Breves tendrán una extensión máxima de 10 folios, pudiendo contener una o dos figuras y/o tablas y hasta 10 citas bibliográficas. Se estructurarán bajo siguiente secuencia:

1. Primera página, tal y como se detalla más arriba
2. Resumen y Palabras claves (en español y en inglés), tal y como se detalla más arriba
3. Descripción del caso clínico, o desarrollo del comentario
4. Discusión
5. Conclusiones, y
6. Bibliografía (se recomienda no superar las 10 citas)

4.- Cartas al Director

En esta sección se admitirán comunicaciones breves y comunicaciones preliminares que por sus características puedan ser resumidas en un texto breve, así como aquellos comentarios y críticas científicas en relación a trabajos publicados en la Revista, y, de forma preferiblemente simultánea, las posibles réplicas a estos de sus autores, para lo cual les serán remitidas las Cartas previamente a su publicación (derecho a réplica). La extensión máxima será de 750 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 10, y se admitirá, de ser necesario, una figura o una tabla.

5.- Notas Bibliográficas

En esta sección se incluirán comentarios sobre obras relevantes por sus contenidos acerca de las áreas de interés de la Revista.

6.- Secciones Especiales

Bajo este epígrafe se publicarán trabajos de interés particular para la Revista y que, por sus características, no encajen en los modelos antedichos. En general, serán secciones de carácter fijo y periódico, realizadas por encargo del Comité Editorial o a propuesta de autores socios de la AEPNYA, siempre con el compromiso del autor de mantener su periodicidad o con un diseño previo por parte de éste que indique la cantidad total de números de la Revista que contendrán la sección.

7.- Agenda

La sección de Agenda podrá contener notas relativas a asuntos de interés general, congresos, cursos y otras actividades que se consideren importantes para los lectores de la Revista.

8.- Números Monográficos

Se podrá proponer por parte de los autores socios de AEPNYA o del Comité Editorial la confección de números monográficos. En cualquier caso, el Comité Editorial y los autores estudiarán conjuntamente las características de los mismos.

Tablas y figuras

Las tablas deben estar numeradas independientemente, con números arábigos, por su orden de aparición en el texto, y deben contener el correspondiente título describiendo su contenido, de forma que sean comprensibles aisladas del texto del manuscrito. Están citadas en el texto en su lugar correspondiente.

Los dibujos y gráficos especiales deberán presentarse en formato electrónico adecuado (preferiblemente jpg o tiff). Deberán llevar una numeración correlativa conjunta, estarán debidamente citados en el texto y sus pies explicativos irán incorporados al texto en el lugar de su cita. En caso de utilización de formatos informáticos especiales, los autores deben ponerse en contacto con la Secretaría Técnica de la Revista para valorar la mejor solución. Si se reproducen fotografías o datos de pacientes, éstos no deben ser identificativos del sujeto, y se acompañarán del correspondiente consentimiento informado escrito que autorice su publicación, reproducción y divulgación en soporte papel y en Internet en formato de libre acceso en la Revista de Psiquiatría Infanto-Juvenil.

Bibliografía

Las referencias bibliográficas se presentarán todas la final del manuscrito, se numerarán por orden de aparición en el texto, y el número arábigo que corresponda a cada una será el que utilizará en el texto (entre paréntesis y en tamaño de letra igual al cuerpo del texto) para indicar que ese contenido del texto se relaciona con la referencia reseñada. Se recomienda incluir en la Bibliografía la citación de trabajos en español, considerados de relevancia por el/los autor/es, y en especial de la Revista de Psiquiatría Infanto-Juvenil.

Las citas deben ajustarse a las siguientes normas generales (normas de Vancouver: <http://www.icmje.org>):

1.- Artículo estándar: Apellido(s) e inicial(es) del autor/es* (sin puntuación y separados por una coma). Título completo del artículo en lengua original. Abreviatura** internacional de la revista seguida del año de publicación, volumen (número***), página inicial y final del artículo (Dunn JD, Reid GE, Bruening ML. Techiques for phosphopeptide enrichment prior to analysis by mass spectrometry. *Mass Spectr Rev* 2010;29:29-54).

*Se mencionarán todos los autores cuando sean seis o menos; cuando sean siete o más deben citarse los seis primeros y añadir después las palabras "et al." Un estilo similar se empleará para las citas de los libros y capítulos de libros.

** Las abreviaturas internacionales de las revistas pueden consultarse en la "List of Journals Indexed in Index Medicus", (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=journals>).

*** El número es optativo si la revista dispones de nº de volumen.

2.-Libro: Autor/es o editor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; Año (Hassani S. *Mathematical physics. A morden introduction to its foundations*. New York: Springer-Verlag; 1999).

3.-Capítulo del libro: Autores del capítulo. Título del capítulo. En Director/es o Recopilador/es o Editor/es del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. p. página inicial-final del capítulo (Tsyovich VN, de Angelis U. The kinetic approach to dusty plasmas. En Nakamura Y, Yokota T, Sukla PK. *Frontiers in dusty plasmas*. Amsterdam: Elsevier; 2000. p. 21-28).

5.- Comunicaciones a Congresos, Reuniones, etc.: Autor/es. Título completo de la comunicación. En: nombre completo del Congreso, Reunión, etc. Lugar de celebración, fechas (Coon ET, Shaw BE, Spiegelman M. Impacts of faulty geometry on fault system behaviors. 2009 Southern California Earthquake Center Annual Meeting. Palm Springs, California. September 12-16, 2009).

4.-Citas electrónicas: Consultar <http://www.ub.es/biblio/citae-e.htm>. Formato básico: Autor de la página (Fecha de publicación o revisión de la página, si está disponible. Título de la página o lugar. [Medio utilizado]. Editor de la página, si está disponible. URL [Fecha de acceso] (Land, T. Web extension to American Psychological Association style (WEAPAS) [en línea]. Rev. 1.4. <http://www.beadsland.com/weapas> [Consulta: 14 marzo 1997].

Si una referencia se halla pendiente de publicación deberá describirse como [en prensa], siendo responsabilidad de los autores la veracidad de esta.

Envío de manuscritos

Los originales para publicación deberán enviarse a la Secretaría Técnica de la revista, a través de su correo electrónico, direccion.revista@aepnya.org, o del sistema disponible en su página web, www.aepnya.com, en la sección "Información para autor/es". La Secretaría acusará recibo de los originales entregados e informará en su momento acerca de su aceptación y de la fecha de posible publicación.

Todos los artículos deben acompañarse de una declaración de todos los autores del trabajo, manifestando que:

El manuscrito es remitido en exclusiva a la Revista de psiquiatría Infanto-Juvenil y no se ha enviado simultáneamente a cualquier otra publicación (ni está sometida a consideración), y no ha sido publicado previamente todo ni en parte. Esta última restricción no se aplica a los resúmenes derivados de las presentaciones en Congresos u otras reuniones científicas, ni a los originales que son extensión de los resultados preliminares del trabajo presentados previamente en reuniones, congresos, o simposios, debiendo en tal caso indicarse su nombre, ciudad y fecha, y remitirse junto con el manuscrito el trabajo presentado para certificar que el artículo original contiene datos diferentes o resultados ampliados de los de la comunicación.

Los autores son responsables de la investigación.

Los autores han participado en su concepto, diseño, análisis e interpretación de los datos, escritura y corrección, así como que aprueban el texto final enviado.

Los autores deberán especificar obligatoriamente si hay algún conflicto de interés en relación a su manuscrito. Especialmente, en estudios con productos comerciales los autores deberán declarar si poseen (o no) acuerdo alguno con las compañías cuyos productos aparecen en el manuscrito enviado o si han recibido (o no) ayudas económicas de cualquier tipo por parte de las mismas. Si el trabajo ha sido financiado, debe incluirse el origen y numeración de dicha financiación.

La Secretaría de Redacción acusará recibo de los originales entregados e informará en su momento acerca de su aceptación y de la fecha de posible publicación. El manuscrito será inicialmente examinado por el Comité Editorial, y si se considera susceptible de aceptación lo revisará y/o lo remitirá, de considerarse necesario, a al menos dos revisores externos considerados expertos en el tema. El Comité Editorial, directamente o una vez atendida la opinión de los revisores, se reserva el derecho de rechazar los trabajos que no juzgue apropiados, así como de proponer las modificaciones de los mismos que considere necesarias. Antes de la publicación en versión impresa o electrónica del artículo, el autor de correspondencia recibirá por correo electrónico las pruebas del mismo para su corrección, que deberán ser devueltas en el plazo de los 4 días siguientes a su recepción. De no recibirse dicha devolución, se entenderá que dichas pruebas se aceptan como definitivas.

La editorial remitirá a cada uno de los autores que haya facilitado su correo electrónico copia facsimilar digital en PDF de cada trabajo.

Revisión y revisión externa (peer review)

Se remitirán a revisión externa todos los manuscritos no rechazados en primera instancia por el Comité Editorial. Los manuscritos se remiten al menos a dos revisores considerados como expertos por la Revista de Psiquiatría Infanto-Juvenil. La elección de los revisores para cada trabajo se realizará atendiendo al contenido del manuscrito. Dependiendo de los contenidos del manuscrito podrán solicitarse evaluaciones especializadas técnicas, estadísticas y farmacológicas, cuando los trabajos se refieran a ensayos clínicos y utilización de fármacos. En cualquier caso, todo el proceso de revisión será confidencial y anónimo, remitiéndose a los revisores los manuscritos sin la autoría.

A través de los informes realizados por los revisores, el Comité Editorial tomará la decisión de publicar o no el trabajo, pudiendo solicitar a los autores la aclaración de algunos puntos o la modificación de diferentes aspectos del manuscrito. En este caso, el autor cuenta con un plazo máximo de un mes para remitir una nueva versión con los cambios propuestos. Pasado dicho término, si no se ha recibido una nueva versión, se considerará retirado el artículo. Asimismo, el Comité Editorial puede proponer la aceptación del trabajo en un apartado distinto al propuesto por los autores.

La editorial revisará los aspectos formales del trabajo, descritos en estas normas. Un manuscrito puede ser devuelto a sus autores por incumplimiento de las normas de presentación. Una vez aceptados los trabajos, los manuscritos se someten

a una corrección morfolingüística y de estilo. Los autores podrán comprobar los cambios realizados al recibir las galeras, aprobar dichos cambios o sugerir modificaciones.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Las investigaciones origen de los artículos remitidos habrán de ajustarse a la Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica y sus posteriores modificaciones, así como a la Declaración de Helsinki y sus posteriores enmiendas, y deberá manifestarse en el apartado de Métodos que el protocolo de investigación y el consentimiento informado fueron aprobados por el correspondiente Comité de Ética, aportando certificado del hecho. Si pudiera sospecharse la identidad de un paciente, o si pretende publicarse una fotografía de éste, deberá presentarse su correspondiente consentimiento informado.

En caso de existir conflictos de intereses, y/o de haber recibido patrocinio o beca, deberán manifestarse siempre.

En caso del uso de animales para experimentación u otros fines científicos, deberá facilitarse la declaración de cumplimiento de las leyes europeas y nacionales (Real Decreto 1201/2005 de 10 de octubre sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos, y posteriores modificaciones y regulaciones).

Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir material (texto, tablas, figuras) de otras publicaciones.

En la lista de autores deben figurar únicamente aquellas personas que han contribuido intelectualmente al desarrollo del trabajo. En general, para figurar como autor se deben cumplir los siguientes requisitos:

1. Haber participado en la concepción y realización del trabajo que ha dado como resultado el artículo en cuestión.
2. Haber participado en la redacción del texto y en las posibles revisiones del mismo.
3. Haber aprobado la versión que finalmente va a ser publicada. La Secretaría de Redacción declina cualquier responsabilidad sobre posibles conflictos derivados de la autoría de los trabajos.

El contenido del artículo debe ser completamente original, no haber sido publicado previamente, y no estar enviado a cualquier otra publicación ni sometido a consideración o revisión.

Esta última restricción no se aplica a los resúmenes derivados de las presentaciones en Congresos u otras reuniones científicas, ni a los originales que son extensión de los resultados preliminares del trabajo presentados previamente en reuniones, congresos o simposios, debiendo en tal caso indicarse su nombre, ciudad y fecha, y remitirse junto con el manuscrito el trabajo presentado para certificar que el artículo original contiene datos diferentes o resultados ampliados de los de la comunicación. Los autores deben ser conscientes de que no revelar que el material sometido a publicación ha sido ya total o parcialmente publicado constituye un grave quebranto de la ética científica.

Los autores deben mencionar en la sección de Métodos que los procedimientos utilizados en los pacientes y controles han sido realizados tras obtención del correspondiente consentimiento informado. El estudio habrá sido revisado y aprobado por los comités de Investigación y/o Ética de la institución donde se ha realizado.

En el caso de la descripción de Casos Clínicos, cuando el paciente pueda ser reconocido por la descripción de la enfermedad o por las figuras que ilustren el artículo, deberá enviarse el correspondiente consentimiento informado con el permiso para la publicación tanto del texto del artículo como de las imágenes del mismo. Del mismo modo, los autores deberán declarar que han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros sanitarios para acceder a los datos de las historias clínicas con el objeto de realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad científica.

VERIFICAR SIEMPRE ANTES DE REMITIR A LA SECRETARÍA

Compruebe el contenido de su envío:

1. Página titular incluyendo: título, lista de autores, nombre y dirección del centro, financiación, teléfono, e-mail.
2. Segunda página con resumen en español; resumen en inglés; palabras clave e español e inglés
3. Tablas y Figuras según el formato indicado, correctamente numeradas e identificadas en el manuscrito
4. Bibliografía estrictamente según los requisitos señalados en estas Normas de Publicación (no hacerlo podrá ser motivo de no aceptación)
5. Especificar la Sección de la Revista a la que se desea adscribir el manuscrito
6. Verificar las responsabilidades éticas y los conflictos de interés