

María Eugenia Russi

Neuropediatra Adjunta. Servicio de Neurología Pediátrica-Hospital Sant Joan de Déu

Correspondencia:

Dra. María Eugenia Russi
 Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu
 Passeig Sant Joan de Déu, 2
 08950 Espulgues de Llobregat. Barcelona-España
 e-mail: mrussi@hsjdbcn.org

*Experiencia en la utilización
 de lisdexanfetamina en el
 manejo del TDAH de niños y
 adolescentes*

*Experience in the use of
 lisdexamfetamine in the
 management of ADHD of
 children and adolescents*

RESUMEN

Introducción: El trastorno por déficit atencional e hiperactividad (TDAH) constituye uno de los trastornos más frecuentes del neurodesarrollo, con una prevalencia estimada a nivel mundial de aproximadamente el 5% [1,2]. Hasta hace pocos años, las opciones farmacológicas utilizadas en España para el tratamiento del TDAH estaban circunscritas básicamente al metilfenidato en sus diferentes presentaciones (MFD), y a la Atomoxetina (ATX).

Desde el año 2014 disponemos en nuestro arsenal terapéutico del dimesilato de lisdexanfetamina (LDX); que es el primer psicoestimulante de larga duración con tecnología de profármaco, aprobado para su uso en España en niños en los que ha habido una inadecuada respuesta al tratamiento con metilfenidato, a partir de los 6 años de vida.

Con el advenimiento de la Guanfacina en 2016, hemos asistido a una ampliación considerable del abanico de opciones terapéuticas farmacológicas disponibles a nuestro alcance, posibilitando de esta manera un control más efectivo de los síntomas nucleares del TDAH.

Objetivos: El principal objetivo de este trabajo se centra en la descripción y caracterización de una población de

niños y adolescentes con diagnóstico de TDAH, en los que se realizó ensayo terapéutico con LDX.

En base a los resultados obtenidos y a la revisión de la bibliografía, se presentan los diferentes “escenarios” en los cuales el uso de LDX ha demostrado ser de especial utilidad en el manejo de niños y adolescentes con TDAH.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio longitudinal y descriptivo, en el cual se revisaron por un lado las diferentes respuestas obtenidas con LDX en función de las características clínicas de la población objeto de análisis (niños y adolescentes de entre 6 y 18 años con diagnóstico de TDAH, previamente expuestos a diferentes pautas de MFD y/o ATX), así como el perfil de tolerabilidad y de efectos secundarios presentados.

Resultados: Se incluyeron en el trabajo 200 pacientes (n=200), de los cuales 140 fueron varones y 60 niñas (relación varón/niñas 2.3), con un rango de edades comprendido entre los 6 y los 18 años, y una media de edad de 15 años.

De los 200 pacientes incluidos, 178 (89%) presentaron una respuesta buena o muy buena, mientras que los 22 restantes (11%) tuvieron una inadecuada respuesta y/o una tasa de efectos secundarios que motivaron la suspensión del tratamiento con LDX.

Los que mejor respondieron al cambio a LDX fueron aquellos individuos en los que existía una respuesta previa parcial a diferentes pautas farmacológicas, en los que necesitaban múltiples tomas de MFD para obtener una mejor cobertura a lo largo del día, o en los que existían efectos indeseables sobre el “carácter” (especialmente en adolescentes sin otras comorbilidades asociadas).

El 89% de los pacientes presentaron efectos secundarios de intensidad leve-moderada (en la línea de los ya descritos con los psicoestimulantes), con tendencia a mejorar o desaparecer con el paso del tiempo. No se evidenciaron efectos secundarios graves en la serie analizada.

Conclusiones: Existe un perfil clínico de pacientes con diagnóstico de TDAH en los cuales el uso de LDX parece mostrar un alto perfil de eficacia, con una adecuada tolerabilidad a corto, mediano y largo plazo; y una aceptable tasa de efectos secundarios.

Palabras clave: TDAH. LDX. Psicoestimulantes. Tratamiento. Perfil terapéutico. Profármaco

ABSTRACT

Introduction: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most frequent neurodevelopmental disorders, with an estimated worldwide prevalence of approximately 5% [1,2]. Until a few years ago, the pharmacological options in Spain for the treatment of ADHD were basically confined to methylphenidate in its different presentations (MFD), and to Atomoxetine (ATX).

Since 2014 we have in our therapeutic arsenal the lisdexanfetamine dimesylate (LDX); which is the first long-term psychostimulant with prodrug technology, approved for use in Spain in children in whom there has been an inadequate response to treatment with methylphenidate, from 6 years of age.

With the advent of guanfacine in 2016, we have witnessed a considerable expansion of the range of pharmacological therapeutic options available to us, thus enabling a more effective control of the core symptoms of ADHD.

Objectives: The main objective of this work focuses

on the description and characterization of a population of children and adolescents diagnosed with ADHD, in which a LDX therapeutic trial was conducted.

Based on the results obtained and the review of the literature, the different “scenarios” are presented in which the use of LDX has proved to be especially useful in the management of children and adolescents with ADHD.

Material and Methods: A longitudinal and descriptive study was carried out, in which the different responses obtained with LDX were reviewed on the one hand according to the clinical characteristics of the population under analysis (children and adolescents between 6 and 18 years old). with a diagnosis of ADHD, previously exposed to different MFD and / or ATX guidelines), as well as the tolerability profile and side effects presented.

Results: 200 patients were included in the study (n = 200), of which 140 were males and 60 girls (relation between males / girls 2.3), with a range of ages between 6 and 18 years, and an average of age of 15 years.

Of the 200 patients included, 178 (89%) had a good or very good response, while the remaining 22 (11%) had an inadequate response and / or a rate of side effects that led to the suspension of treatment with LDX.

Those who responded best to the change to LDX were those individuals in whom there was a partial prior response to different pharmacological guidelines, in which they needed multiple doses of MFD to obtain better coverage throughout the day, or in which there were undesirable effects. about “character” (especially in adolescents without other associated comorbidities).

89% of the patients presented side effects of mild-moderate intensity (in line with those already described with psychostimulants), with a tendency to improve or disappear with the passage of time. There were no serious side effects in the series analyzed.

Conclusions: There is a clinical profile of patients diagnosed with ADHD in whom the use of LDX seems to show a high efficacy profile, with adequate tolerability in the short, medium and long term; and an acceptable rate of side effects.

Keywords: ADHD; LDX; Psychostimulants; Treatment; Therapeutic profile; Pro-drug

INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit atencional con hiperactividad (TDAH) constituye uno de los trastornos neurobiológicos más frecuentes en la edad pediátrica. Caracterizado por unos niveles inadecuados de inatención, hiperactividad y/o impulsividad; el TDAH no sólo puede condicionar el desempeño académico de quien lo padece, sino también afectarle en todas las áreas de su vida personal, familiar y social [3, 4]. Con una prevalencia mundial estimada de aproximadamente el 5,29%, constituye un verdadero problema de salud pública, con un alto costo socioeconómico [2, 4, 5].

Actualmente existe consenso entre las principales guías clínicas y recomendaciones de expertos, en que el abordaje multimodal del TDAH (es decir, aquel que incluye aspectos psicológicos y de psicoeducación, pedagógicos y farmacológicos) no sólo constituye la opción terapéutica más recomendable, sino también la más coste-efectiva a mediano y largo plazo [6, 7, 8].

En las últimas décadas el tratamiento farmacológico del TDAH a nivel mundial, ha estado mayoritariamente repartido entre los psicoestimulantes (metilfenidato y anfetaminas) y los no-psicoestimulantes (atomoxetina y clonidina). Hasta hace pocos años atrás, el metilfenidato era considerado el tratamiento de primera elección en España en el 70% de los casos, seguido de la atomoxetina en el 30% restante [7].

La lisdexanfetamina constituye el primer profármaco psicoestimulante de larga duración, aprobado en Europa bajo el nombre de ELVANSE®, para el tratamiento de niños a partir de los 6 años de edad, en los cuales haya existido una respuesta inadecuada a pautas previas de metilfenidato.

El principal objetivo de este trabajo se centra en la caracterización de los diferentes perfiles clínicos en los cuales el uso del LDX parece mostrar especial utilidad y eficacia. Para ello se evaluaron las respuestas obtenidas con LDX, la tolerabilidad presentada y la presencia de efectos indeseables; en una población de niños y adolescentes de entre 6 y 18 años previamente expuestos a diferentes pautas de MFD y/o ATX.

Además, se revisó la literatura existente hasta la fecha, a fin de determinar si nuestros datos eran concordantes y extrapolables a los ya publicados en países con mayor experiencia en el uso de dicho fármaco. Y secundariamente se analizaron las principales

características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la LDX con posibles implicancias en la práctica clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio longitudinal, descriptivo y cualitativo, en el cual se analizaron las diferentes respuestas obtenidas con LDX en función de las características clínicas de una población de niños y adolescentes de entre 6 y 18 años con diagnóstico de TDAH, previamente expuestos a diferentes pautas de MFD y/o ATX.

RESULTADOS

Se incluyeron en el trabajo un total de 200 pacientes (n=200), que cumplieran criterios diagnósticos de TDAH (según el “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”, en su versión DSM-V); clasificándolos en “TDAH de presentación combinada” en el 63.5 % de los casos, y TDAH de presentación “predominantemente con falta de atención” en el 36.5% restante.

Treinta y cinco pacientes (17.5%) fueron considerados bien TDAH “secundarios” a un Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal (TEAF) o a un Daño Cerebral Adquirido (DCA); o bien TDAH “comórbido” cuando la sintomatología TDAH acompañaba a otros trastornos del neurodesarrollo, como la discapacidad intelectual (DI) o el trastorno del espectro autista (TEA). De estos, 12 pacientes presentaban una DI leve o moderada (6%), 8 pacientes un TEA (4%), 14 pacientes un TEAF (7%), y el caso restante un DCA por traumatismo craneoencefálico grave en la primera infancia (0.5%). Los otros 165 individuos (82.5%) fueron catalogados como TDAH “primarios” (es decir de causa genética y sin otra patología aparentemente asociada).

Del total de la muestra analizada, 140 pacientes (70%) eran varones y 60 (30%) niñas (relación varón/niñas 2.3); con un rango de edades comprendido entre los 6 y los 18 años, y una media de edad de 15 años.

Todos habían estado expuestos previamente a diferentes pautas de MFD y/o ATX; y habían presentado una inadecuada respuesta al tratamiento farmacológico implementado, motivando el subsiguiente cambio a LDX. Ciento setenta y siete pacientes (88.5%) habían recibido MFD sólo (en diferentes presentaciones y combinaciones), mientras que los 23 restantes (11.5%) primero recibieron MFD y posteriormente ATX.

En relación a los motivos del cambio a LDX se clasificaron de la siguiente forma:

1. Ausencia de eficacia en el control de los síntomas nucleares del TDAH con pautas previas de MFD o ATX, en 11 pacientes (5.5%).
2. Escasa o insuficiente eficacia en el control de los síntomas nucleares del TDAH con pautas previas de MFD o ATX, en 92 pacientes (46%).
3. Necesidad de múltiples tomas de MFD a lo largo del día porque el paciente se queda “corto de dosis”, en 44 pacientes (22%).
4. Mala tolerancia a pautas previas de MFD, en los 53 pacientes restantes (26.5%).

Con respecto a la dosificación empleada, 71 pacientes recibieron 30 mg/día (35.5%), 116 pacientes 50 mg/día (58%) y 13 pacientes 70 mg/día (6.5%). De estos, 178 individuos (es decir el 89% de la muestra), consideraron que la respuesta a LDX era superior a la obtenida con MFD o ATX; puntuando a la misma como “buena o muy buena” (utilizando una escala de 0 a 10, en la cual 0 equivalía a un “nulo control de los síntomas nucleares del TDAH” y 10 a un control “inmejorable”). Entre tanto, los 22 casos restantes (11%), presentaron una respuesta inadecuada y unos efectos indeseables de tales características, que motivaron la suspensión del tratamiento con LDX.

Los que mejor respondieron al cambio a LDX fueron aquellos pacientes en los que existía una respuesta previa parcial a diferentes pautas farmacológicas (respuesta positiva pero no óptima en el control de los síntomas nucleares del TDAH), o en los que necesitaban múltiples tomas de MFD para obtener una mejor cobertura a lo largo del día, o en aquellos en los que existían efectos indeseables sobre el “carácter” y la “regulación emocional” (especialmente en adolescentes sin otras comorbilidades asociadas).

De los 22 pacientes que recibieron LDX y se tuvo que suspender el tratamiento por mala tolerabilidad; en 11 la indicación inicial del cambio a LDX fue la “ausencia de respuesta frente a pautas previas de MFD o ATX”, en 8 la “escasa eficacia en el control de los síntomas nucleares del TDAH con las mismas”, y en 3 la magnitud de los “efectos secundarios presentados con MFD” (principalmente anorexia, irritabilidad o irascibilidad). De estos, 10 individuos eran TDAH secundarios a TEAF o comórbidos con DI o TEA, mientras que los 11 restantes

“TDAH primarios” con sintomatología internalizante o afectiva asociada.

El 89% de la muestra (178 pacientes) presentó una tasa de efectos secundarios (leves-moderados) en la línea de los ya descriptos con los psicoestimulantes y con tendencia a mejorar o desaparecer con el paso del tiempo (anorexia, descenso de peso, insomnio de conciliación, irritabilidad, apatía, cefaleas); obligando a la suspensión del tratamiento farmacológico en el 11% restante (22 pacientes). En relación a estos últimos; los efectos secundarios que obligaron a suspender el tratamiento con LDX fueron irritabilidad e irascibilidad importantes (registrándose en algún caso agresividad), anorexia y conductas de “aislamiento”, apatía o ansiedad marcadas. No se detectaron efectos secundarios graves en relación al uso de LDX en la población objeto de análisis (muerte, trastornos del ritmo o alteraciones hemodinámicas substanciales, psicosis, manía, ideación suicida, etc.).

El seguimiento evolutivo a mediano y largo plazo (con un período de seguimiento máximo de 4 años en el 16.5% de la población estudiada, de al menos 3 años en el 36.5%, de 2 años en el 13%, de más de 1 año en el 26% y de menos de 12 meses en el 8% restante), evidenció un mantenimiento de la eficacia clínica con el paso de los años (percibida por el paciente y/o por su familia), en todos ellos.

DISCUSIÓN

El metilfenidato ha sido el fármaco tradicionalmente utilizado de primera elección, para el tratamiento de niños y adolescentes con TDAH. Con una tasa de respuesta alta cercana al 70%, la “normalización sintomática” o “respuesta completa”, sin embargo, es proporcionalmente baja alcanzando solamente el 56% [9]. No obstante, de ese 30% que no responde inicialmente al MFD se estima que el 80% lo hará a derivados anfetamínicos (y viceversa), lo que significa que al menos entre un 90 a 95% de los casos responderá al menos a un tipo de fármaco psicoestimulante [10]. Por este motivo y en concordancia con estudios previos en los cuales se concluye que la mala respuesta a un primer psicoestimulante no necesariamente predice la mala respuesta a un segundo; es que la “US practice guidelines” recomienda la utilización de anfetaminas o metilfenidato como primera opción del tratamiento en niños y adolescentes con TDAH, y sugiere cambiar de uno a otro (o en su defecto a un fármaco no psicoestimulante), en función de la si la respuesta y/o la

tolerabilidad no son adecuadas [11,12, 13].

En este sentido, y en concordancia a lo observado en nuestros pacientes, la implementación y adaptación de dicho precepto a nuestra realidad contemplaría una serie de situaciones de la práctica clínica habitual, en la cual la decisión de realizar un cambio farmacológico a anfetaminas (en el caso de España a LDX), sería altamente recomendable. Por ejemplo, en aquella población de pacientes en los que el control de los síntomas nucleares del TDAH demuestra ser escaso o insuficiente para los objetivos terapéuticos planteados. O bien cuando la tasa de efectos secundarios, la necesidad de múltiples tomas a lo largo del día, o la necesidad de dosis altas de metilfenidato para alcanzar el objetivo terapéutico deseado; causan un importante disconfort al paciente y a su familia, y hacen peligrar la adherencia al tratamiento. O simplemente cuando el paciente no se siente a gusto con determinada pauta farmacológica y expresa la necesidad de un cambio (por ejemplo, en adolescentes -sin comorbilidades asociadas-, que describen que cuando toman MFD “no son ellos” y que este les “quita la chispa” o les “aplatana”, produciéndoles un efecto negativo en su carácter y/o en su “expresión emocional”). En acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio, todos estos “escenarios” parecen compartir un rasgo en común: la buena respuesta obtenida al cambiar la pauta farmacológica a LDX, con un 89% de respuestas positivas.

Ahora bien, si analizamos la muestra de pacientes en su conjunto, vemos como a pesar de su heterogeneidad clínica, existe una cierta homogeneidad tanto en el tipo de respuesta obtenida con lisdexanfetamina (buena o muy buena), como en la tasa de efectos secundarios experimentados (igual o menor que con psicoestimulantes); con una escasa inter e intravariabilidad entre pacientes. Seguramente dicho comportamiento sea debido a la condición de profármaco de LDX; cuyas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas le convierten en un fármaco estable, con un mecanismo de acción “suave”, “lineal”, sin “efecto bolo” ni “efecto rebote”. Este último aspecto farmacocinético le confiere, además, una importante ventaja con respecto a ciertas presentaciones de MFD que potencialmente pueden provocar un marcado efecto rebote en horas de la tarde, puesto que mantiene un efecto similar tanto a la hora y media de su administración vía oral, como a las 13 horas de la misma [14]. Como hemos comprobado en la serie

analizada; el efecto duradero de LDX (de 13 horas en niños y 14 en adultos), hace de ésta una herramienta de especial utilidad en pacientes que requieren un efecto prolongado en el tiempo y con mayor cobertura a lo largo del día, evitando así las múltiples combinaciones de metilfenidato de corta, mediana o larga duración (4, 8 ó 12 horas) [15,16].

En acuerdo con la literatura revisada; ni el sexo, la raza, la edad del paciente, las condiciones de las tomas (en ayunas o con alimento, entero o en dilución), o el subtipo de TDAH, parecen haber condicionado el tipo de respuesta obtenida con LDX, siendo la misma bastante predecible en relación a los perfiles clínicos arriba mencionados [7,15]. Su rápida absorción -con la subsecuente hidrólisis en el citosol de los glóbulos rojos, sin efecto de primer paso ni metabolización por el complejo citocromo P450-, le convierten en un fármaco con poca probabilidad de interactuar con otros fármacos de metabolismo hepático (como algunos de los utilizados en pacientes con epilepsia), o de alterarse frente a variaciones del pH intestinal o del tiempo de tránsito intestinal [17, 18]. Otro aspecto farmacocinético con posibles implicancias en la práctica clínica, es la gran capacidad demostrada por los glóbulos rojos en estudios “in vitro”, para metabolizar la dextroanfetamina incluso en presencia de valores bajos de hematócrito (en valores del 10 al 25% de lo normal) [7,19]. Esta característica facilita su uso incluso en pacientes con anemia hemolítica o con enfermedad de células falciformes [19,20].

En relación a la alta tasa de respuestas positivas encontradas, pensamos es concordante con la reportada en la literatura, en la que tanto en el registro europeo, como en 6 estudios americanos en niños y adolescentes tratados con LDX y en 2 trabajos recientemente publicados; se demuestra un alto perfil de eficacia y seguridad (a corto y mediano plazo), con un tamaño del efecto (TE) de la lisdexanfetamina de 1.8, en comparación con el del MFD OROS de 1.2, y el de la ATX de 0.8. [15, 21-30]. En acuerdo con nuestros hallazgos Jain et al. ponen de manifiesto en un trabajo de revisión de dos estudios, que en niños previamente tratados con MFD cuya respuesta no era óptima, LDX constituía una alternativa terapéutica eficaz y coste-efectiva [15,31]. Y en un análisis “post hoc” de un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, placebo-control; Coghill y colaboradores afirman que la lisdexanfetamina constituye una alternativa terapéutica eficaz tanto en niños con TDAH naïve de

tratamiento, como en los previamente tratados con otros fármacos [32].

Existen sin embargo, pocos trabajos “head to head” que comparen directamente la eficacia de las anfetaminas de liberación prolongada con la del MFD OROS y con la de la ATX. En un estudio “post hoc” realizado en 2013, Soutullo et al. analizan el efecto de la lisdexanfetamina en el control de los síntomas nucleares del TDAH en niños y adolescentes, en relación al MFD-OROS. Estos autores concluyen que a las dosis testadas (30, 50 y 70 mg/día), aquellos pacientes tratados con LDX presentaban una mejoría sintomática estadísticamente significativa (superior al 30% en la “ADHD rating Scale-I” y en el CGI-I Scale”), en relación a una población comparable de niños y adolescentes tratados con MFD-OROS (18, 36 y 54 mg/día) [33]. Posteriormente en 2017, Jeffrey y colaboradores llevan a cabo 2 estudios randomizados, doble ciego, placebo-control y “head to head” (en adolescentes); en el que comparan la eficacia obtenida con LDX en relación al MFD-OROS (tanto en dosis flexibles como forzadas). Estos autores concluyen que en “dosis forzadas”, LDX se muestra superior a MFD-OROS en el control de síntomas nucleares del TDAH; no obstante lo cual ambos fármacos por separado continuarían presentando altos niveles de eficacia [15]. Cuando el análisis se centra en cambio, en comparar las respuestas obtenidas de la lisdexanfetamina (30, 50, 70 mg/día) en relación a la atomoxetina (0-5-1,4 mg/kg/día), en una población de niños y adolescentes con TDAH con respuesta previa inadecuada al MFD; el grupo de la lisdexanfetamina presenta una mayor tasa de respuesta (incluso a las 9 semanas de iniciado el tratamiento) en comparación con el de la atomoxetina [34]. Una posible crítica de este estudio podría ser que la duración del mismo era de tan sólo 9 semanas y que las dosis máximas de ATX alcanzadas eran de 1,4 mg/kg/día, lo que podría haber limitado en cierto modo los potenciales efectos de la misma a más largo plazo.

Ahorabien, desde una perspectiva más farmacodinámica; el mecanismo de acción de LDX podría explicar por sí mismo las diferencias encontradas en relación a una mayor eficacia, a un mayor tamaño de efecto y un menor número necesario para tratar (NNT) de LDX en relación al MFD y a la ATX. Puesto que además de ser un inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina, tiene un doble mecanismo mediante el cual no sólo favorece la liberación de las monoaminas en el espacio

sináptico, sino que también inhibe su degradación en las vesículas sinápticas. Este doble mecanismo de acción parece ser el responsable de las diferencias de eficacia encontradas entre la lisdexanfetamina, el MFD y la ATX. Pero también nos lleva a preguntarnos si en nuestros pacientes con TDAH “primarios” (que presentaban marcados niveles de irritabilidad, agresividad y labilidad emocional con LDX); podría existir alguna comorbilidad psiquiátrica no detectada ni diagnosticada previamente. Y si la “sobrecarga monoaminérgica” a la que se vieron expuestos al administrarles dicho fármaco, podría haber “desestabilizado” de alguna forma, un estado de “homeostasis relativa” basal. Se ha de tener en cuenta que, si bien el déficit en el control emocional parece formar parte de la propia naturaleza del TDAH, en ocasiones también forma parte de otros trastornos comórbidos específicos. Esta es la razón por la cual en los TDAH “puros” los psicoestimulantes proporcionan una mejoría de los síntomas de disfunción del control emocional inherentes al propio TDAH, mientras que cuando son expresión de una comorbilidad psiquiátrica asociada la peoría clínica puede hacerse muy manifiesta [36].

Finalmente, en relación al perfil de seguridad y tolerabilidad de la lisdexanfetamina y extrapolando nuestros hallazgos a los ya publicados en la literatura; David Coghill encuentra que ambos son similares al de los ya descritos en los psicoestimulantes [37]. Sin embargo, la impresión general de la muestra analizada fue de una igual o incluso mejor tolerabilidad comparativa de LDX en relación a otras pautas farmacológicas recibidas previamente (siendo fundamentalmente la disminución del apetito la queja más frecuentemente registrada, seguida de las dificultades para el inicio del sueño). Seguramente el hecho de haber estado expuestos con anterioridad a otros fármacos psicoestimulantes haya contribuido a este fenómeno; y sea el que explique las mejores tasas de adherencia al tratamiento con LDX en niños y adolescentes que previamente han recibido MFD ó ATX, en relación a los que nunca lo han hecho [38,39].

Considerando además que el tratamiento continuado con dosis óptimas de lisdexanfetamina no solo parece mostrar mejoras significativas en las escalas de calidad de vida (especialmente en los dominios “conductas de riesgo”, “relaciones interpersonales con familia y amigos” y “rendimiento académico”), sino que además ha demostrado ser una opción coste-efectiva en adultos; estos resultados podrían ayudar a los profesionales de

la salud a optimizar los tratamientos disponibles en la actualidad para el TDAH [35, 40-42].

En conclusión, la elaboración de determinados perfiles clínicos nos permite personalizar el tratamiento farmacológico, adaptándolo a las necesidades individuales de cada paciente y su familia. Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la lisdexanfetamina, hacen de esta una herramienta especialmente indicada en pacientes que han presentado una respuesta inadecuada a otros tratamientos farmacológicos de uso corriente en el TDAH, o en aquellos que requieren múltiples dosis para una acción prolongada y uniforme en el tiempo, o ante la necesidad de dosis muy altas de otros fármacos para un control sintomático óptimo. Asimismo, tendría especial indicación en aquellos adolescentes sin trastornos comórbidos asociados, que describen que cuando toman MFD “no son ellos” y que este les “quita la chispa”, o les produce un efecto negativo en su carácter.

En este sentido, se ha de tener precaución en aquellos casos en los que al TDAH se asocia una comorbilidad psiquiátrica no diagnosticada, tratada ni estabilizada previamente por un especialista; o en niños con trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual u otros trastornos del neurodesarrollo, puesto que en estos casos la tolerabilidad de los fármacos de uso frecuente para el TDAH puede ser peor que en los TDAH “primarios”, y la eficacia menor.

La presente investigación y elaboración del manuscrito no ha recibido ayudas específicas provenientes de Shire Pharmaceuticals; así como tampoco de agencias del sector público, comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los procedimientos realizados a lo largo del estudio, se han ajustado a los correspondientes preceptos éticos establecidos en la normativa de Helsinki.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wolraich M, Brown L, Brown RT, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 2011; 128: 1007-1022.
2. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 942-948.
3. Arnold LE, Hodgkins P, Kahle J, Madhoo M, Kewley G. Long-Term Outcomes of ADHD: Academic Achievement and Performance. *J Atten Disord* 2015; 12 (ahead of print).
4. Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet*. 2015; 14: 61684-6.
5. Le HH, Hodgkins P, Postma MJ, Kahle J, Sikirica V, Setyawan J, Erder MH, Doshi JA. Economic impact of childhood/adolescent ADHD in a European setting: the Netherlands as a reference case. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014; 23: 587-98.
6. Arnold LE, Hodgkins P, Caci H, Kahle J, Young S. Effect of treatment modality on long-term outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *PLoS One* 2015; 10 (2).
7. Alda J, Soutullo C, Ramos-Quiroga JA, Quintero J, Hervás A, Hernández-Otero I, Sans A, et al. Expert Recommendation: contributions to clinical practice of the new prodrug lisdexamfetamine dimesylate (LDX) in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 2014; 42 (Supl.1): 1-16.
8. Pelham WE, Gnagy EM, Greiner AR, Hoza B, Hinshaw SP, Swanson JM, et al. Behavioral versus behavioral and pharmacological treatment in ADHD children attending a summer treatment program. *J Abnorm Child Psychol* 2000; 28: 507-25.
9. Coghill DR, Rhodes SM, Matthews K. The neuropsychological effects of chronic methylphenidate on drug-naive boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 954-62.
10. Efron D, Jarman F, Barker M. Methylphenidate versus dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics* 1997; 100: E6.
11. Arnold LE. Methylphenidate vs. amphetamine: comparative review. *J Atten Disord* 2000; 3: 200-11.
12. Elia J, Borcharding BG, Rapoport JL, Keysor CS. Methylphenidate and dextroamphetamine

- treatments of hyperactivity: are there true non responders? *Psychiatry Res* 1991; 36: 141–55.
13. Newcorn J, Nagy P, Childress A, Frick G, Yan B, Pliszka S. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Acute Comparator Trials of Lisdexanfetamine and Extended-Release Methylphenidate in Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs* 2017; 31: 999-1014.
 14. Childress AC, Sallee FR. The use of lisdexanfetamine dimesylate for the treatment of ADHD. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 13-26.
 15. Ermer J, Homolka R, Martin P, Buckwalter M, Purkayastha J, Roesch B. Lisdexanfetamine dimesylate: linear dose-proportionality, low intersubject and intrasubject variability, and safety in an open-label single-dose pharmacokinetic study in healthy adult volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 1001–1010.
 16. Sharman J, Pennick M. Lisdexanfetamine prodrug activation by peptidase-mediated hydrolysis in the cytosol of red blood cells. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10: 2275-80.
 17. Madaan V, Kolli V, Bestha DP, Shah MJ. Update on optimal use of lisdexanfetamine in the treatment of ADHD. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 977-83.
 18. Krishnan S, Moncrief S. An evaluation of the cytochrome p450 inhibition potential of lisdexanfetamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 180–184.
 19. Pennick M. Absorption of lisdexanfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to damphetamine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 317–327.
 20. Pennick M. Metabolism of the prodrug lisdexanfetamine dimesylate in human red blood cells from normal and sickle cell disease donors. *J Drug Assess* 2013; 2: 17–20.
 21. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexanfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1208-18.
 22. Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson CS, et al. Maintenance of efficacy of lisdexanfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53: 647-57.
 23. Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, James J, McGough JJ, Findling RL. Efficacy and Tolerability of Lisdexanfetamine Dimesylate (NRP-104) in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Forced-Dose, Parallel-Group Study. *Clinical Therapeutics* 2007; 29: 450-63.
 24. Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell C, et al. Efficacy and Safety of Lisdexanfetamine Dimesylate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder *JAACAP* 2011; 50: 395-405.
 25. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y, et al; 303 Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexanfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1364-73.
 26. Findling RL, Cutler AJ, Saylor K, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, et al. A long-term open-label safety and effectiveness trial of lisdexanfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013; 23: 11-21.
 27. Ginsberg L, Katic A, Adeyi B, Dirks B, Babcock T, Lasser R, et al. Long-term treatment outcomes with lisdexanfetamine dimesylate for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder stratified by baseline severity. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1097-107.
 28. Coghill D, Banaschewski T, Nagy P, Hernández I, Soutullo C, Yan B, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Lisdexanfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with ADHD: A phase IV, 2-Year, Open-Label Study in Europe. *CNS Drugs* 2017; 31: 625-638.
 29. Li Y, Gao J, Zhang Y, Wang Q. An Evaluation on the Efficacy and Safety of Treatments for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children

- and Adolescents: a Comparison of Multiple Treatments. *Mol Neurobiol* 2017; 9: 6655-6669.
30. Padilha SCOS, Virtuoso S, Tonin FS, Borba HHL, Pontarolo R. Efficacy and Safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Eur Child Psychiatry* 2018; 1-11. [Epub ahead of print].
 31. Jain R, Babcock T, Burtea T, Dirks B, Adeyi B, Scheckner B, Lasser R, Renna J, Duncan D. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and recent methylphenidate use. *Adv Ther* 2013; 30: 472-86.
 32. 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* 2014;10: 2039-47.
 33. 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: 743-75.
 34. Dittmann R, Cardo E, Nagy P, Anderson C, 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.
 35. Zimovetz E, Joseph A, Ayyagari R, Mauskopf A. A cost-effectiveness analysis of lisdexanfetamine dimesylate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in the UK. *Eur J Health Econ* 2018; 19: 21-35.
 36. Katic A, Dirks B, Babcock T, Scheckner B, Adeyi B, Richards C, Findling RL. Treatment outcomes with lisdexamfetamine dimesylate in children who have attention-deficit/hyperactivity disorder with emotional control impairments. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013; 23: 386-93.
 37. Coghill DR, Caballero B, Sorooshian S, Civil R. A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate. *CNS Drugs* 2014; 28: 497-511.
 38. 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 Psychiatry* 2014; 53: 647-657.
 39. Madaan V, Kolli V, Bestha DP, Shah MJ. Update on optimal use of lisdexamfetamine in the treatment of ADHD. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 977-83.
 40. 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.
 41. Adler LA, Dirks B, Deas P, Raychaudhuri A, Dauphin M, Saylor K, Weisler R. Self-Reported quality of life in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and executive function impairment treated with lisdexamfetamine dimesylate: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 253.
 42. Weisler R, Ginsberg L, Dirks B, Deas P, Adeyi B, Adler LA. Treatment With Lisdexamfetamine Dimesylate Improves Self- and Informant-Rated Executive Function Behaviors and Clinician- and Informant-Rated ADHD Symptoms in Adults: Data From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Atten Disord* 2017; 14: 1198-1207.