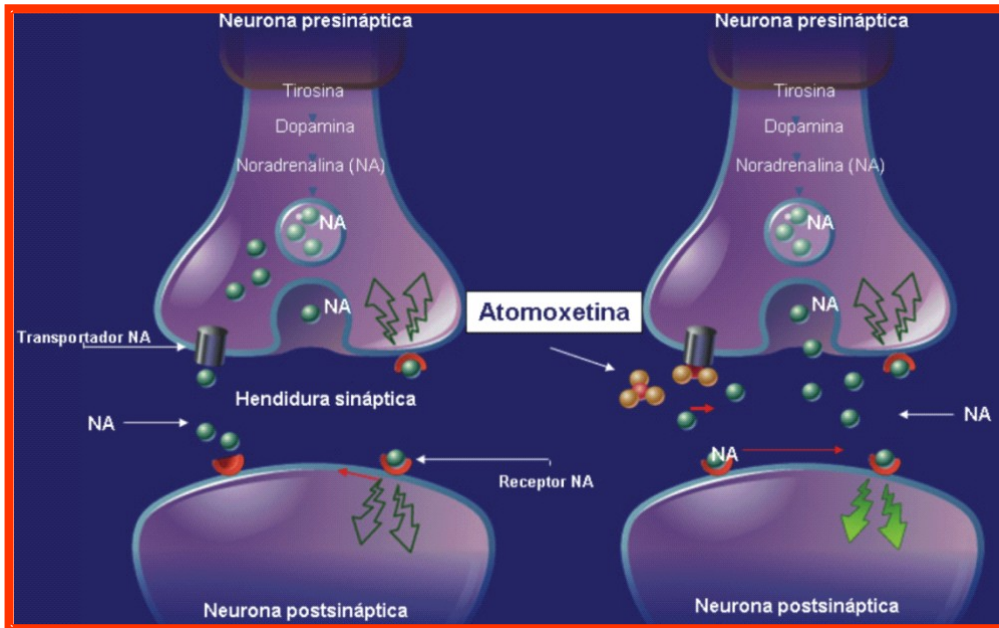


Atomoxetina (ATX)

La atomoxetina (ATX) (Strattera®) es el único fármaco no-estimulante aprobado para el tratamiento de TDAH.

Mecanismo de acción

La ATX bloquea el transportador de la noradrenalina (NET) presináptico, de manera selectiva y potente, impidiendo la recaptación de NA a la neurona presináptica, y por tanto aumentando la concentración de NA en todo el cerebro.



Además aumenta la concentración de Dopamina (DA) fundamentalmente en la corteza prefrontal. La ATX no afecta los niveles de DA en el *nucleus accumbens* (la zona del cerebro que media el efecto de recompensa durante el consumo tóxicos), por lo que no tiene riesgo de abuso. Tampoco afecta a los niveles de DA en el núcleo estriado, la zona implicada en la aparición de tics, por lo que no hay riesgo que empeore los tics. Además apenas interacciona con otros neurotransmisores como los muscarínicos, colinérgicos, histaminérgicos, serotoninérgicos, y alfa 1 y 2 adrenérgicos, lo que disminuye la tasa de efectos secundarios.

Farmacocinética: absorción, vida media y eliminación

Cuando se toma por boca la absorción de ATX es rápida, alcanzando la concentración plasmática máxima en 1-2 horas. La absorción es independientemente de si se toma con las comidas. El principal metabolito (oxidativo), la 4-hidroxi-ATX, es activo. El fármaco es glucuronidado en el hígado y excretado en más de un 80% en orina. Se metaboliza mediante el citocromo P450 2D6, y su vida media en plasma es en torno a 4 horas. Sin embargo, hasta el 7% de los pacientes de raza caucásica y 2% de raza afro-americana, son metabolizadores

lentos, y porque tardan más en metabolizar el fármaco, la vida media se alarga hasta aproximadamente 20 horas.

Interacciones farmacológicas

Como hemos dicho las enzimas responsables de degradar la ATX son las que componen el CC P450. Los fármacos que inhiben el citocromo P450 2D6, como fluoxetina, paroxetina (antidepresivos indicados con frecuencia), elevan los niveles de ATX. En un paciente en tratamiento con ATX al que se le va a iniciar el tratamiento con fluoxetina o paroxetina, es conveniente reducir la dosis de ATX.

La ATX puede interactuar con fármacos con efecto noradrenérgico, es decir, que también aumenten la concentración de NA en el cerebro. Este es el caso de los antidepresivos: venlafaxina, bupropion, reboxetina, mirtazapina.

También puede interactuar con fármacos con efecto sobre la frecuencia cardiaca y tensión arterial (como descongestionantes nasales, broncodilatadores o hipotensores).

La ATX no debe administrarse conjuntamente con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), y cuando el paciente ha seguido tratamiento con un IMAO debe esperarse 2 semanas antes de empezar ATX (y viceversa). ATX no debe usarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a ATX o a otros componentes de la cápsula.

Efectividad

La ATX es un fármaco nuevo comparado con el MPH. En EE.UU. se comercializó en 2002, y en España en julio de 2007. A pesar de esto, **es el fármaco para el TDAH que más y mejor se ha estudiado:** tanto el número de pacientes incluidos (hasta 4 millones de pacientes) como el tiempo que cada paciente ha permanecido en los estudios, son muy superiores en la ATX, que para otros fármacos estimulantes.

El tratamiento con ATX está indicado para pacientes con TDAH a partir de los 6 años. Al igual que ocurre con el MPH, los estudios sugieren que es ligeramente menos efectivo y algo peor tolerado en niños menores de 6 años.

La ATX disminuye los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad del TDAH, cuando éstos los mide el psiquiatra, los padres y los profesores. Además la ATX **mejora la autoestima, el rendimiento académico y las relaciones sociales, aumenta la evitación de riesgos y disminuye la limitación (por los síntomas de TDAH) en la vida diaria del niño.**

En ocasiones el niño presenta una **mejoría desde la primera semana de tratamiento,** que va progresando en las siguientes semanas. Sin embargo, otros pacientes presentan una mejoría más lenta. **A veces solo se observa un efecto óptimo a las 8-12 semanas.** Por tanto, no se debe descartar este tratamiento como inefectivo hasta que el niño lo siga durante 12 semanas

a dosis óptimas. Es imprescindible informar a los padres sobre esto, porque si no ven efectos rápidos, pueden suspender el tratamiento de forma prematura.

La ventaja principal de la ATX sobre el MPH es su capacidad de reducir los síntomas de TDAH durante todo el día de una manera homogénea, también por la mañana y por la tarde, independientemente de la concentración plasmática de ATX.

Además, la ATX está sobre todo indicada en los niños con **TDAH asociado a trastorno por tics, trastorno de ansiedad o trastorno depresivo**, dado su menor potencial de empeorar los tics y su efecto sobre la ansiedad y el humor, comparado con el MPH. Además, al no ser un fármaco estimulante o con potencial de abuso, está indicado también en pacientes con TDAH y abuso de sustancias asociado.

La Academia Americana de Psiquiatría del Niño y del Adolescente (AACAP) recomienda la ATX como **primera elección en pacientes con TDAH y abuso de sustancias, trastorno de ansiedad o trastorno por tics comórbidos. También cuando el paciente presenta efectos adversos graves con el tratamiento estimulante, como humor lábil o tics.**

Efectos adversos

Al igual que con MPH, en torno al **70% de los pacientes presentan efectos adversos sobre todo al inicio del tratamiento**. Sin embargo, suelen ser leves y pasajeros y menos del 5% tienen que suspender el tratamiento con ATX por esto.

Por orden de frecuencia, los efectos secundarios más frecuentes con ATX son: **dolor de cabeza, disminución de apetito, pérdida de peso (como media unos 0,6 kg), dolor de tripa, insomnio, irritabilidad, náuseas, vómitos, somnolencia durante el día, tos y cansancio**. Estos efectos secundarios son similares a los producidos por MPH, excepto vómitos y somnolencia, que son significativamente más frecuentes durante el tratamiento con ATX. Y excepto la alteración en el inicio y la arquitectura del sueño, que es menor con la ATX.

El tratamiento con ATX aumenta la frecuencia cardíaca como media 7 pulsaciones por minuto, y la tensión arterial como media 2,1 mmHg. Es decir, poco y no es clínicamente significativo si el niño no presenta una patología cardíaca previa. No alarga el intervalo QTc del electrocardiograma incluso con las dosis más altas, por lo que no es necesario realizar electrocardiogramas de rutina.

No tiene efectos perjudiciales sobre la función hepática. Se ha descrito un solo caso (entre más de 4 millones de pacientes tratados) de elevación de enzimas hepáticas (hepatitis tóxica), que se normalizó al retirar el tratamiento. Incluso en metabolizadores lentos (en los que el fármaco permanece más tiempo en el cuerpo), la medicación no se acumula ni produce efectos negativos.

Al igual que con MPH, la velocidad de crecimiento puede disminuir durante los primeros seis meses de tratamiento, normalizándose en los siguientes 18 meses de tratamiento.

En los últimos años ha surgido la controversia fomentada por algunos medios de comunicación con afán sensacionalista, que algunos psicofármacos (fundamentalmente los antidepresivos) pueden provocar que un niño presente ideas de suicidio. Según un metanálisis realizado por Bangs y colaboradores, existe un pequeño aumento en la incidencia de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento con ATX (0,44% con ATX vs 0% con placebo), sobre todo en varones. Sin embargo, los autores del estudio destacan que la mayoría de los pacientes en tratamiento con ATX no presentan este efecto adverso, y que se trata de ideación suicida (y no intentos de suicidio o suicidios consumados). Aclaran que de todos los estudios incluidos sobre ATX sólo se informó de un intento de suicidio, y ningún suicidio consumado. Además señalan que los pacientes con TDAH tienen un riesgo aumentado de presentar ideación o comportamiento suicida por la propia patología, sobre todo por la impulsividad, el déficit de control inhibitorio, la escasa tolerancia a la frustración y la irritabilidad que se asocian al TDAH, además de la elevada tasa de comorbilidad con Depresión, Ansiedad, o trastornos del comportamiento, que también aumentan el riesgo de ideación suicida. Los autores concluyen que **el tratamiento con ATX es efectivo y seguro en niños y adolescentes con TDAH, y que el riesgo de ideación suicida no debe interferir en la decisión de prescribirlo, aunque advierten de la necesidad de monitorizar este efecto adverso, como con cualquier otro tratamiento.**

Posología

Se debe **iniciar el tratamiento con una dosis de 0,5 mg/kg/día, y a los 7 días aumentar a 1,2 mg/kg/día, que es la dosis eficaz para la mayoría de los pacientes.** A esta dosis produce una tasa de mejoría en los síntomas en torno al 78%.

Según la efectividad clínica y la tolerancia, se puede aumentar la dosis **hasta un máximo de 1,8 mg/kg/día.** Algunos estudios observan que la tasa de mejoría es dosis-dependiente, obteniendo una tasa de mejoría del 85% en los síntomas cardinales con esta dosis. Las dosis superiores a 1,8 mg/kg/día no aumentan la efectividad del tratamiento. La dosis máxima estudiada ha sido 100 mg/día, aunque en algún estudio se han alcanzado dosis de hasta 150 mg/día, con efectividad, buena tolerancia y seguridad.

El tratamiento puede darse **una vez al día, por la mañana. Si presenta efectos secundarios, se puede dividir la dosis total en dos: por la mañana y por la tarde/noche,** sin necesidad de administrarla en el horario escolar. Si el fármaco causa somnolencia diurna también se puede administrar en dosis única por la tarde/noche. La administración junto con **comidas ricas en grasas mejora la tolerabilidad sin afectar la efectividad. El paciente debe tomar este fármaco todos los días, sin suspenderlo los fines de semana o vacaciones escolares.**

En España para recibir la cobertura del Sistema Nacional de Salud en una receta de ATX es obligatorio que los padres presenten al inspector un informe del especialista justificando su uso. En algunas comunidades autónomas sólo se autoriza el tratamiento con ATX en pacientes refractarios al MPH, por falta de respuesta, respuesta parcial o escasa tolerancia. Además, se exige que el paciente presente periódicamente un informe que asegure que sigue necesitando el tratamiento. Este trámite no está justificado, y va en contra a las recomendaciones

internacionales. Se trata de un obstáculo burocrático que con frecuencia condiciona al médico o a los padres que tienen que elegir entre pagar el precio completo o tramitar los informes periódicamente.

Resumiendo, entre las ventajas de la ATX destacan: su acción homogénea y suave (sin altibajos y sin sensación de “subida”) a lo largo del día, la posibilidad de administrarse en una sola toma, su ausencia de potencial de abuso, su ausencia de efecto negativo sobre el sueño y los tics, su efecto beneficioso en pacientes con comorbilidad con trastorno negativista desafiante y trastorno de ansiedad, y su perfil de tolerabilidad y seguridad.

Comparado con el MPH entre las desventajas de la ATX destacan: su inicio de acción lenta y su tasa de respuesta ligeramente menor (las diferencias no resultan estadísticamente significativas en la mayoría de los estudios). Además, la necesidad de obtener un visado, que entorpece el inicio del tratamiento.

Aproximadamente el 40-50% de los niños que no responden al MPH, responden a ATX, y hasta el 75% de los respondedores al MPH también responden a ATX. Según un estudio: 11% de los niños responden preferentemente a MPH, 24% responden preferentemente a ATX, 42% responden a ambos por igual y 23% no responden a ninguno.