



Clínica
Universidad
de Navarra

Tratamiento individualizado en el paciente con TDAH

Dr. César Soutullo Esperón

Director, Unidad de Psiquiatría Infantil y Adolescente
Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica
Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra



CUN-Madrid 2017-



CUN-Pamplona 1962-

Unidad de Psiquiatría
Infantil y Adolescente



IV JORNADAS DE PSICOPATOLOGÍA DEL NEURODESARROLLO
Hospital Univ. Ramón y Cajal
3 Nov 2016, Madrid



Hospital Universitario
Ramón y Cajal

Comunidad de Madrid

Cesar A. Soutullo, MD, PhD

Disclosure (4 years: 2013 - Oct 2016)

Fulltime contract: University of Navarra, Associate Professor

Source	Consultant Advisory Board	Royalties (Books)	Stock >\$10,000 €	Research (Department)	Speaker (Education)	This talk
Lilly 2000-2015	X			X	X	
Shire 2005-	X			X	X	Vuelos
Lundbeck 2016-				X		
NeuroTech Solutions 2016-	X					
Rubiò 2012-2014	X					
TEVA 2016-				X		
Medice Group 2009-	X				X	
Fundación CAN				X		
F. A. Koplowitz 2003-16	X			X	X	
Minist. Health 2008-	X					
FIS 2014-	X					
Ed. Médica Panamericana 2004-	X	X				
Mayo Eds 2014		X				

Agradecimientos

Dr. Gustavo Lorenzo Sanz

Dr. Buenache Espartosa y Dr. Rekarte

Unidad Neurología Pediátrica

Departamento de Pediatría



**Hospital Universitario
Ramón y Cajal**

 **Comunidad de Madrid**

Soutullo & Álvarez-Gómez 2013, Rev Neurología; 56

Bases para la elección del tratamiento farmacológico en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad

César Soutullo, María José Álvarez-Gómez

Objetivos. Recoger algunos factores que pueden ayudar al clínico a diseñar un plan de tratamiento farmacológico para el niño y adolescente con trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), y realizar una revisión de la bibliografía sobre factores para la selección del tratamiento farmacológico en el TDAH.

Desarrollo. El tratamiento del TDAH requiere el diseño de un plan completo e individualizado para cada paciente, familia y entorno, que incluye tres partes principales: psicoeducación y entrenamiento en manejo conductual, apoyo académico y medicación. Los estimulantes (metilfenidato) y los no estimulantes (atomoxetina) son los dos fármacos aprobados en España para niños y adolescentes y para continuación del tratamiento en adultos con TDAH. El tamaño del efecto de los estimulantes (1,0) es mayor que el de la atomoxetina (0,7-0,8). La metodología del estudio, especialmente la duración, puede afectar el tamaño del efecto. El rango del número de pacientes necesario para tratar es de 1,9 a 5,3, superior al de otros fármacos para otros trastornos (antidepresivos o antipsicóticos). Entre los factores que condicionan la elección del tratamiento farmacológico del TDAH están: comorbilidad, efectos adversos potenciales (especialmente bajo apetito, insomnio, tics y potencial de abuso de la medicación), preferencia de los padres y del paciente, necesidad de acción a lo largo del día o en momentos concretos del día, necesidad de inicio rápido de acción, precio y necesidad de visado de la medicación.

Conclusiones. Existen unos factores asociados al propio paciente y a las características del TDAH, al fármaco y al entorno o situación del paciente que deben considerarse al seleccionar una medicación para el TDAH.

Palabras clave. Anfetamina. Atomoxetina. Estimulante. Metilfenidato. Optimización. TDAH. Tratamiento farmacológico.

Unidad de Psiquiatría Infantil y Adolescente; Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica; Clínica Universidad de Navarra (C. Soutullo). Centro de Salud de Mendillorri; Servicio Navarro de Salud/Osasunbidea (M.J. Álvarez-Gómez). Pamplona, Navarra, España.

Correspondencia:
Dr. César Soutullo Esperón.
Clínica Universidad de Navarra.
Avda. Pío XII, 36. E-31008
Pamplona (Navarra).

E-mail:
csoutullo@unav.es

Declaración de intereses:
C.S. ha recibido fondos de Investigación de Abbott, Fundación Alicia Koplowitz, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Gobierno de Navarra, Instituto de Salud Carlos III (Redes Temáticas de Investigación Cooperativa), Pfizer, PIUNA, Stanley Medical Research Institute-NAMI y Solvay. Ha sido consultor de la Fundación Alicia Koplowitz,

<http://www.adhd-institute.com/expert-scientific-insight/expert-insight/>

Patient-centred management: every patient is different with unique needs – a Spanish perspective. Part 1: Evaluation

Written by Cesar Soutullo, MD, PhD; Director, Child & Adolescent Psychiatry Unit, University of Navarra Clinic, Pamplona, Spain

Patient-centred management: every patient is different with unique needs – a Spanish perspective. Part 2: Treatment plans for children and adolescents

Written by Cesar Soutullo, MD, PhD; Director, Child & Adolescent Psychiatry Unit, University of Navarra Clinic, Pamplona, Spain



Agenda

Selección del Tratamiento del TDAH

Factores a Considerar

Uso racional de Opciones terapéuticas

Mecanismo de Acción

Eficacia. Tamaño Efecto. NNT

Patrón Respuesta: a lo largo del día y semanas

Comorbilidad

Partes del Tratamiento del TDAH

Soutullo 2016

Evaluación Inicial

Entrevista padres y niño

Exploración física / Estado Mental, Observación

Cuestionarios: padres, niño, profs

Exploraciones Complementarias

Eval Neuropsicológica: CI, atención

Otras pruebas

Diagnóstico y Plan Inicial

Identificar Necesidades,

Objetivos de tto y Alcanzar RESPUESTA

Mantenimiento tras Respuesta óptima

Situaciones Emergentes: Rediseño del plan

1. Plan inicial y Respuesta

- Identificar necesidades y Síntomas diana: Objetivos realistas
- Buena Evaluación BASAL evitará **Diana en Movimiento**:
 - Alcanzado el objetivo, los padres dicen que eso no era lo que querían, ...ahora quiero esto otro
- Monitorizar:
 - Cambios en síntomas TDAH (grado de mejoría).
 - Fluctuaciones de síntomas a lo largo del día
 - Cambios en Comorbilidad: humor, ansiedad, tics...
 - Elementos Claves de Tolerabilidad: sueño, apetito, CVS
- Reajustar Objetivos: **capas de cebolla**

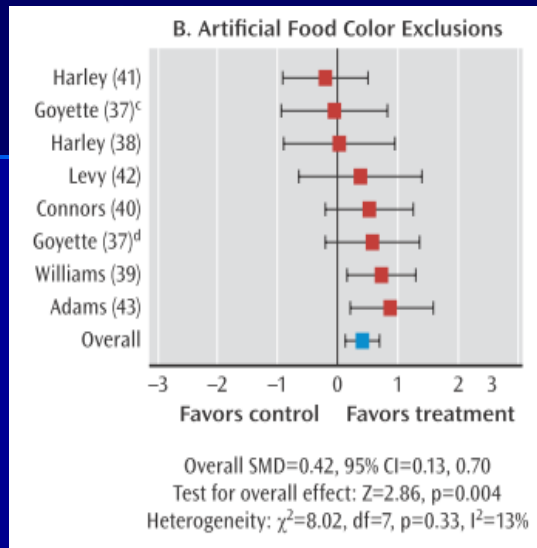
2. Mantenimiento. Fase tranquila

- **Alcanzada la respuesta óptima con mínimos efectos adversos.**
- **Monitorización de mantenimiento de respuesta**
- **Ajustes mínimos si se reduce control de síntomas o del deterioro**
 - **Tratar los síntomas y el deterioro, no subir dosis por peso**

3. Situaciones emergentes. Rediseñar el plan

- Ya no funciona esto...nunca llegamos a la meseta.
No avanza él solo.
- Adherencia
- Abuso de sustancias: THC, EtOH.
- Factores evolutivos:
 - supervisión, apoyo, comunicación profesores-padres
- Nuevas demandas:
 - complejidad creciente en horarios, temas, mayores expectativas en adolescente y adulto emergente, trabajos en grupo...

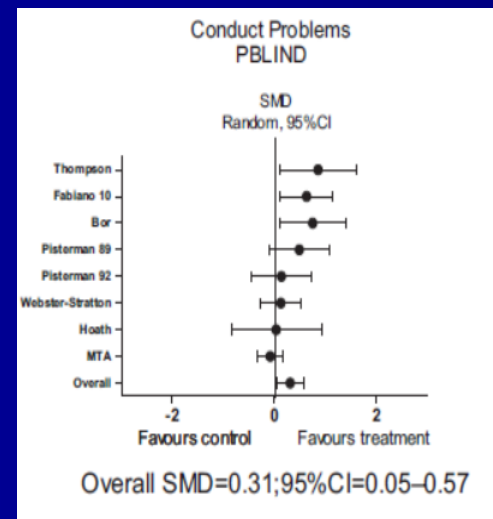
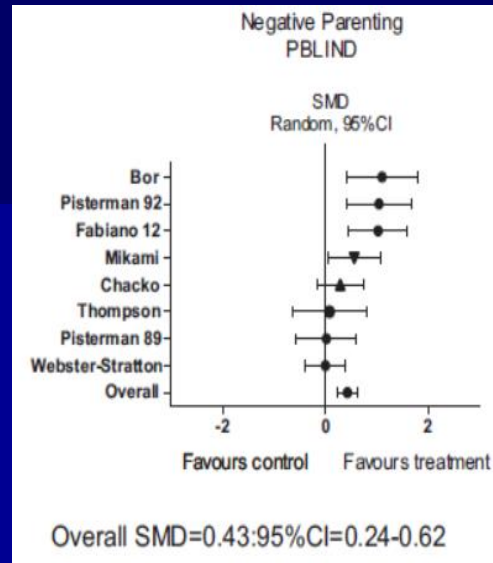
Summary: Non-Pharmacological



Sonuga-Barke et al., Am J Psychiatry, March 2013

Article

Nonpharmacological Interventions for ADHD: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials of Dietary and Psychological Treatments



Daley et al, JAACAP VOL 53 NUM 8 AUG 2014



Cortese et al., JAACAP 2015;54(3):164

Behavioral Interventions in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Across Multiple Outcome Domains



Farmacología TDAH: ESP

Niños y Adolescentes

Estimulantes

Metilfenidato

LDX

**4
hrs**

**8
hrs**

**12
hrs**

No Estimulantes

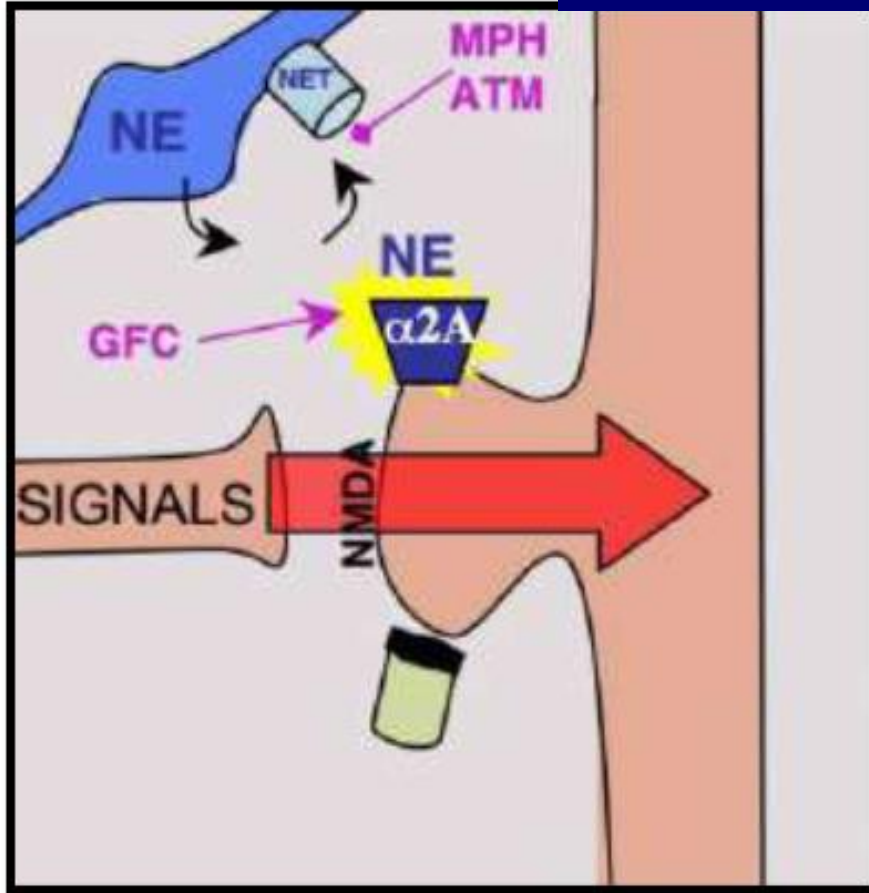
ATX

Alfa-2

2017

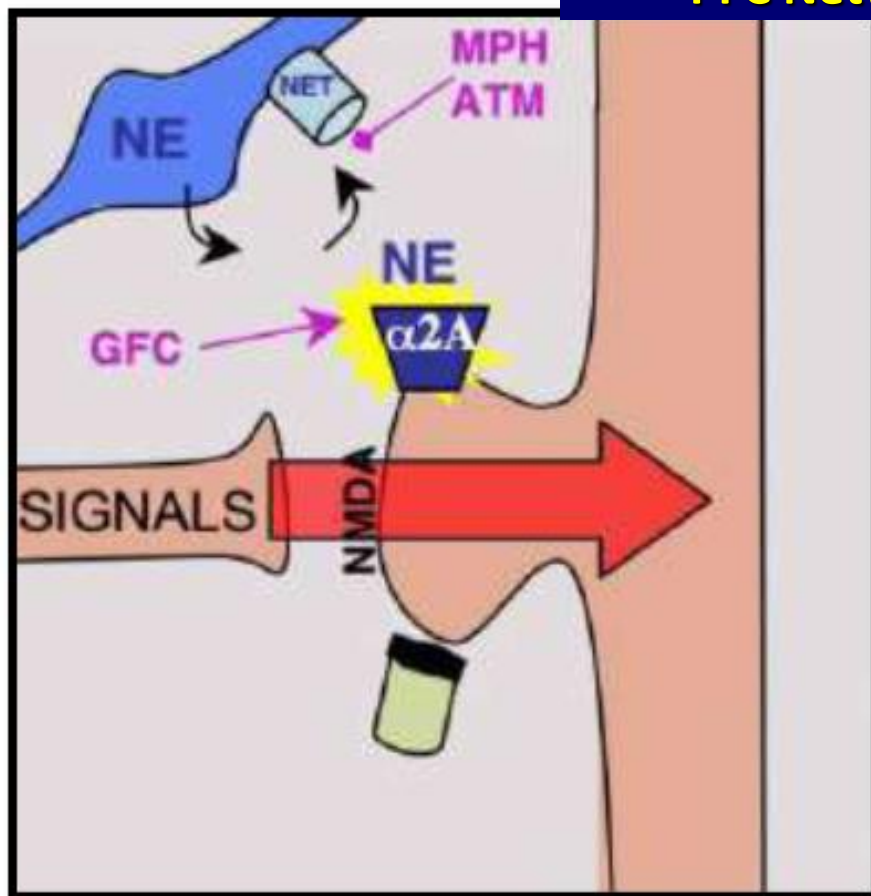
Guanfacina

PFC Network Connections

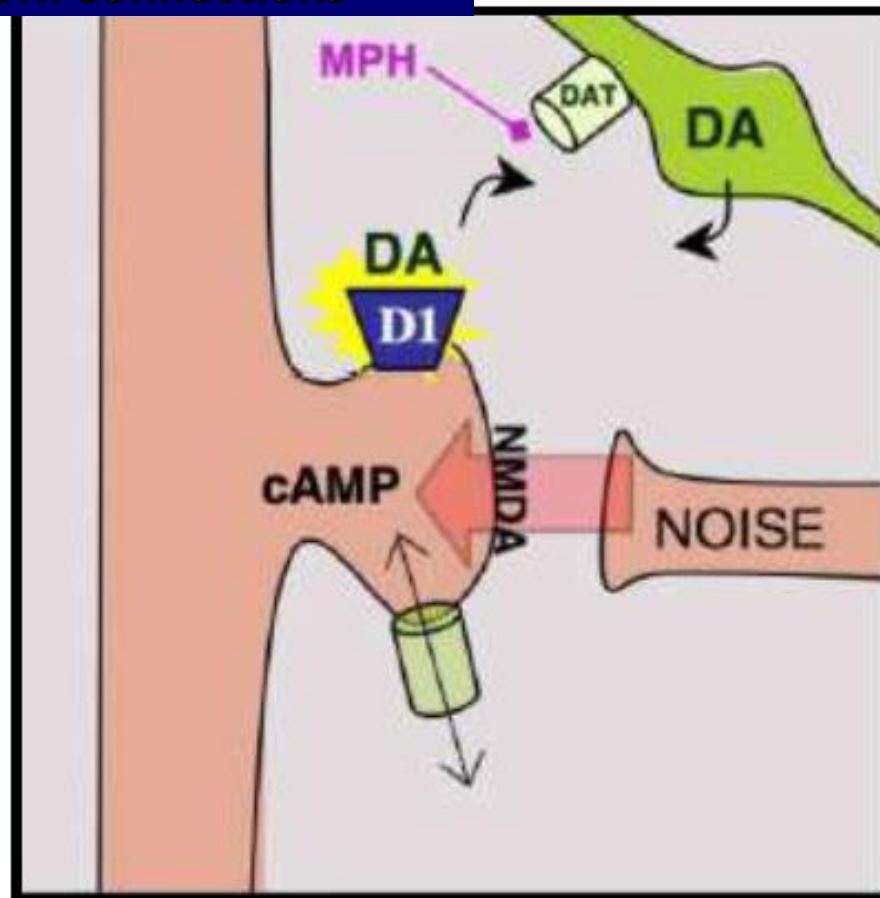


**Estimulación NA
Aumenta Señal
(Volumen)**

PFC Network Connections



Estimulación NA
Aumenta Señal
(Volumen)



Estimulación DA
Reduce Ruido
(Contraste)

Neurobiological Circuits Regulating Attention, Cognitive control, Motivation and Emotion:
Disruptions in Neurodevelopmental Psychiatric Disorders

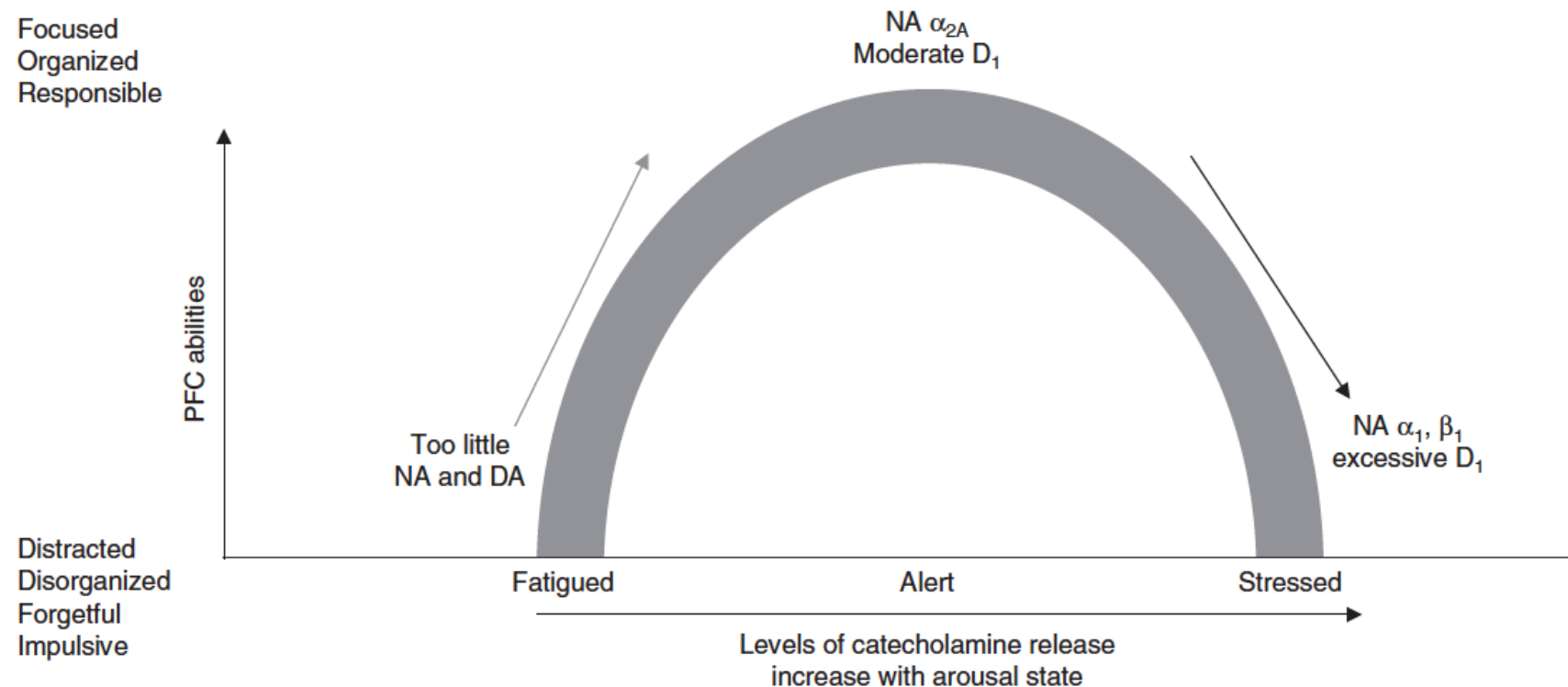
Aumento de Señal (NA)



Reducción del Ruido (DA)



Equilibrio: falta de estimulación vs. exceso de estimulación





Función

Dissociable effects of methylphenidate, atomoxetine and placebo on regional cerebral blood flow in healthy volunteers at rest: A multi-class pattern recognition approach

Andre F. Marquand ^{a,*}, Owen G. O'Daly ^a, Sara De Simoni ^a, David C. Alsop ^b, R. Paul Maguire ^c, Steven C.R. Williams ^a, Fernando O. Zelaya ^{a,1}, Mitul A. Mehta ^{a,1}

^a Department of Neuroimaging, Centre for Neuroimaging Sciences, Institute of Psychiatry, King's College London, UK

^b Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

^c Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, Connecticut, USA

Weight vector contrasting MPH and ATX

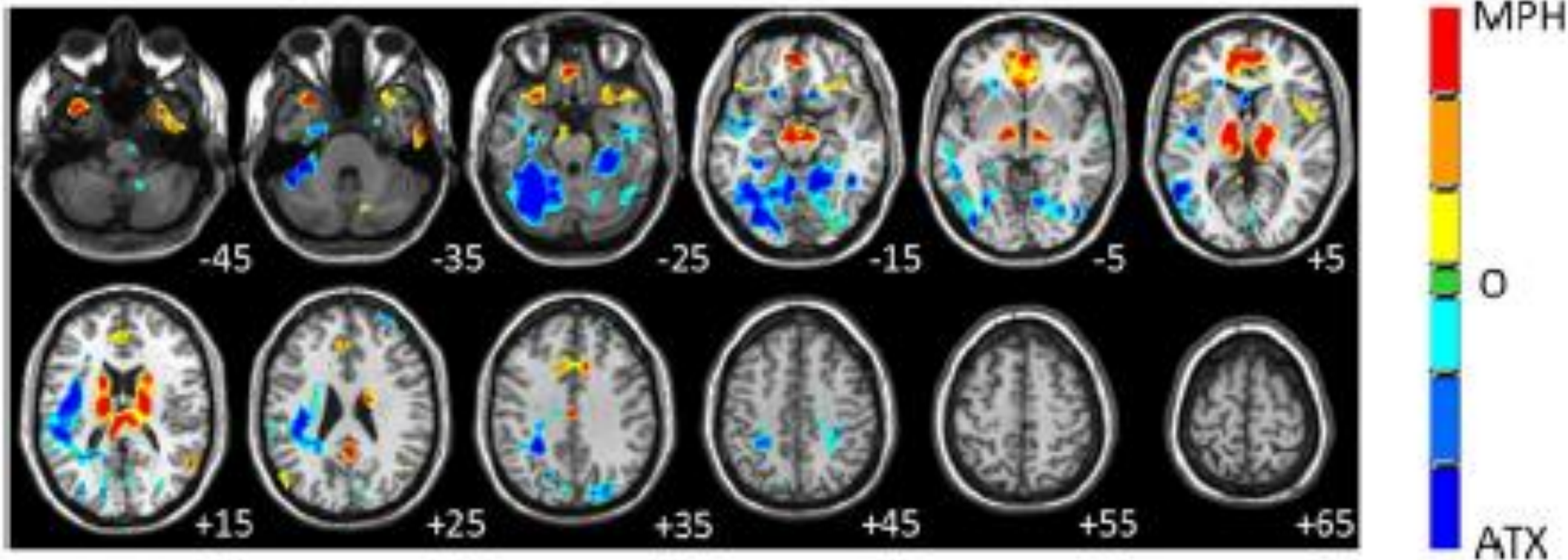
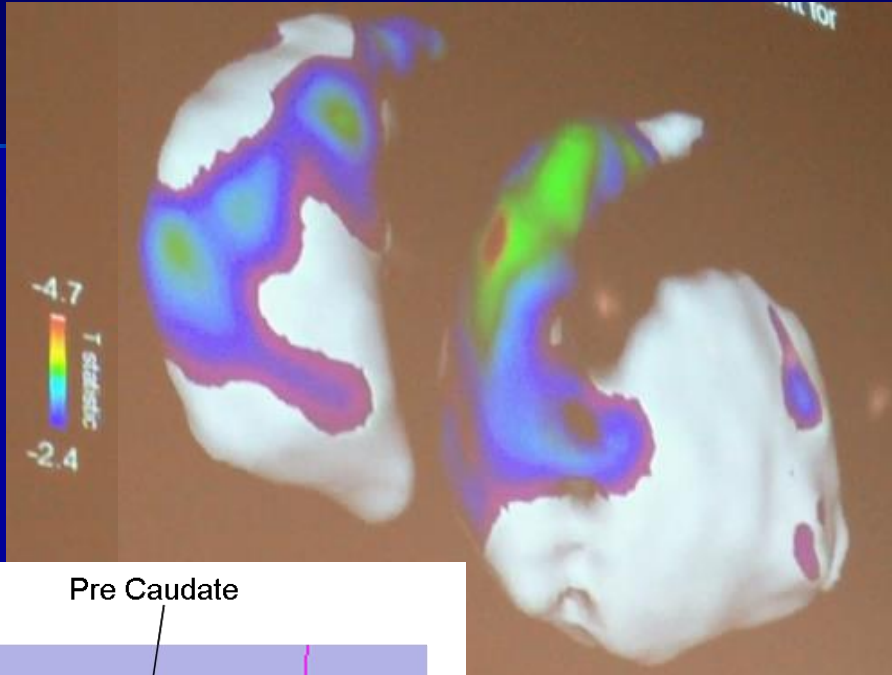


Fig. 4. SMLR weight vector discrimination map for the binary classifier contrasting MPH and ATX. Positive coefficients (red color scale) indicate a positive contribution to the prediction of MPH and negative coefficients (blue color scale) indicate a positive contribution to prediction of ATX. The scale for the weight vector coefficients is arbitrary and the right hand side of each image corresponds to the participants' right side and numerals in white text indicate Z-coordinates in Talairach space.

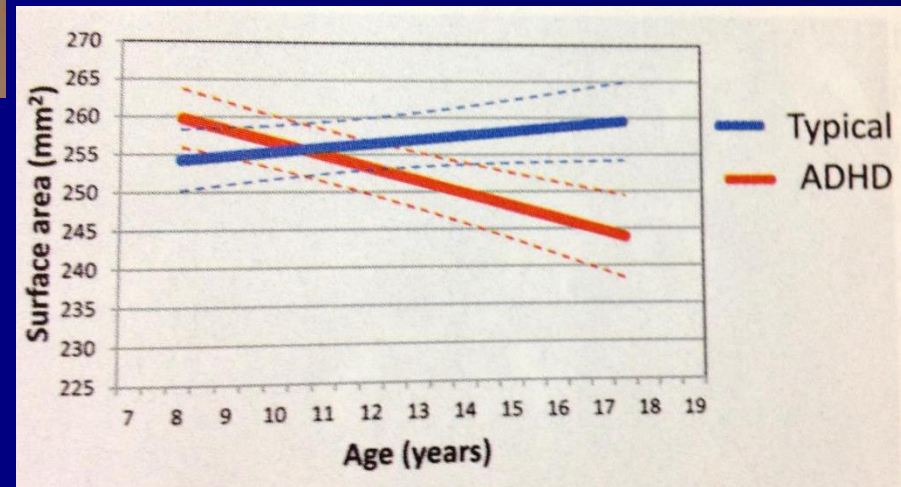
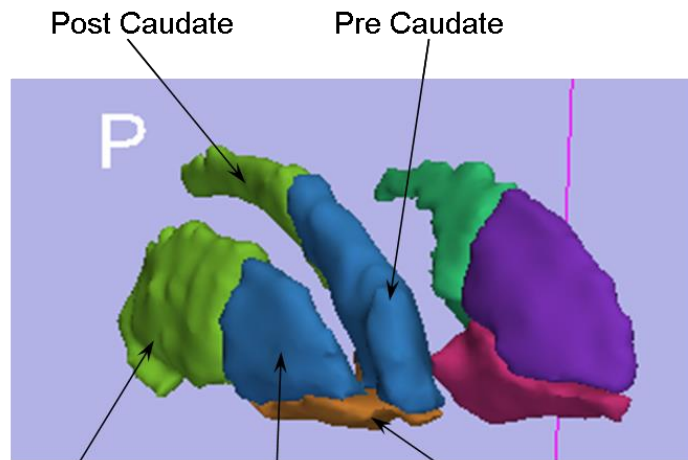
Ventral Striatum contraction during development in ADHD (8-18 yrs) (N=270 ADHD, 270 Controls)



Idea 4.
Ganglios
Basales



Regions where trajectories differ.



Meta-analysis of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Inhibition and Attention in Attention-deficit/Hyperactivity Disorder

Exploring Task-Specific, Stimulant Medication, and Age Effects

Heledd Hart, PhD; Joaquim Radua, MD; Tomohiro Nakao, MD, PhD; David Mataix-Cols, PhD; Katya Rubia, PhD

Professor Katya Rubia

Professor of Cognitive Neuroscience

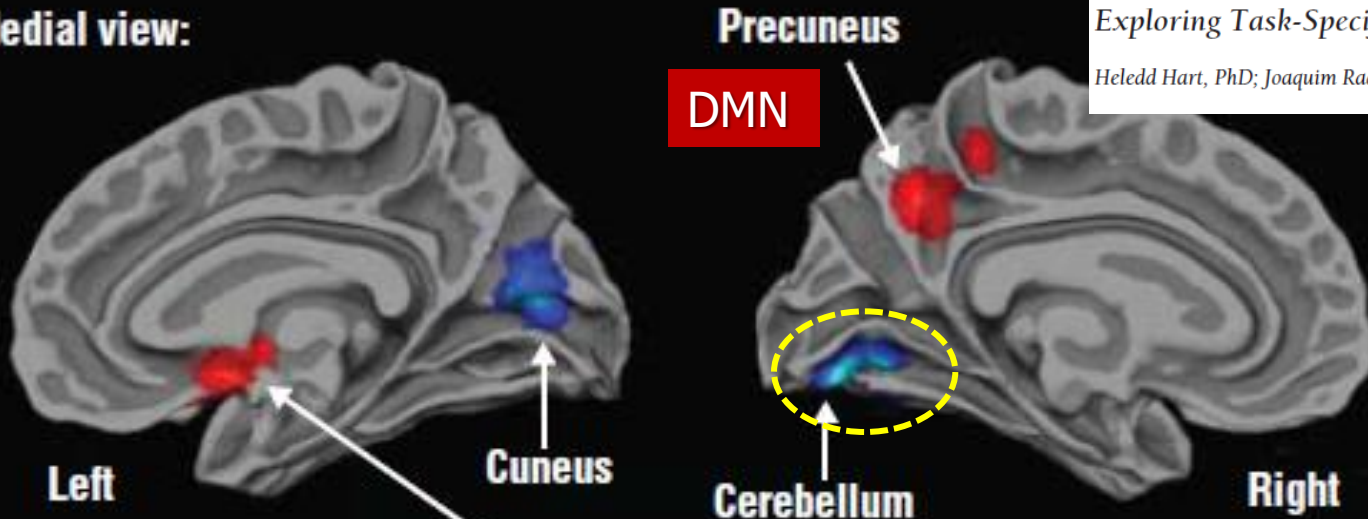


Hipoactivación DLPFC y Cerebelo: Task & Timing

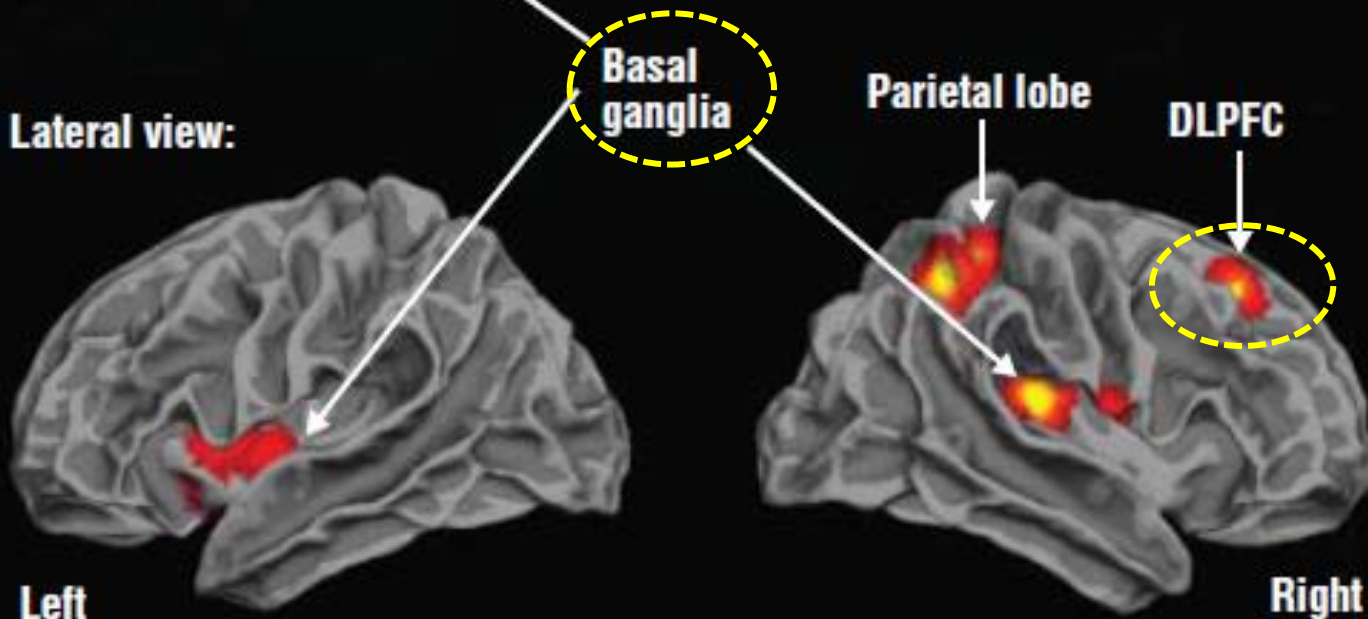
B Attention

ATENCIÓN

Medial view:



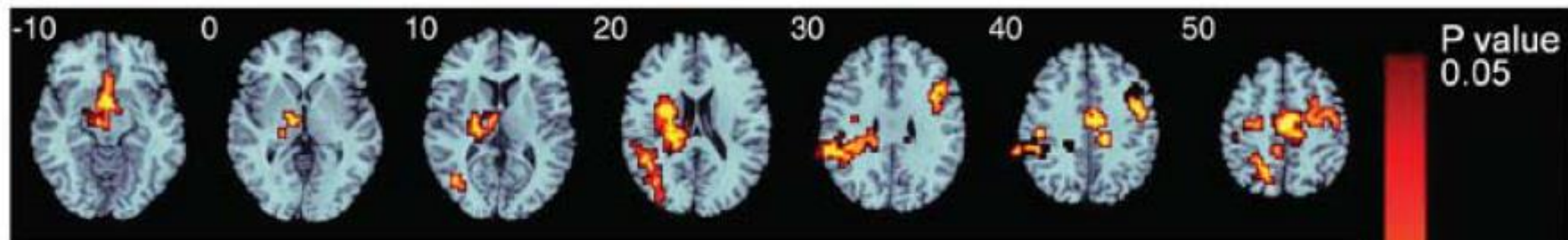
Lateral view:



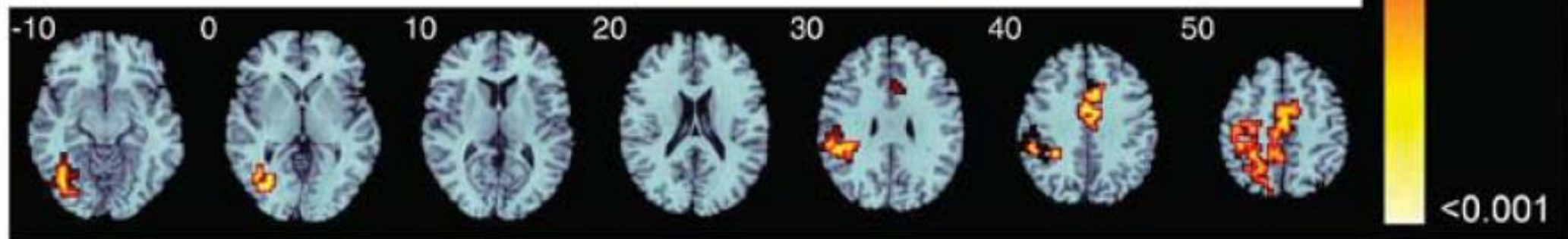
Methylphenidate Normalizes Fronto-Striatal Underactivation During Interference Inhibition in Medication-Naïve Boys with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder

Katya Rubia^{*1}, Rozmin Halari¹, Ana Cubillo¹, Anna B Smith, Abdul-Majeed Mohammad¹, Michael Brammer² and Eric Taylor¹

a Areas con disminución de función entre TDAH y controles tomando placebo



b



Areas con disminución de función entre TDAH y controles tomando MPH

Atomoxetina mejora actividad cerebral en giro frontal inf. Dcho. y regiones temporales

Chamberlain et al., 2009 Biol Psychiatry

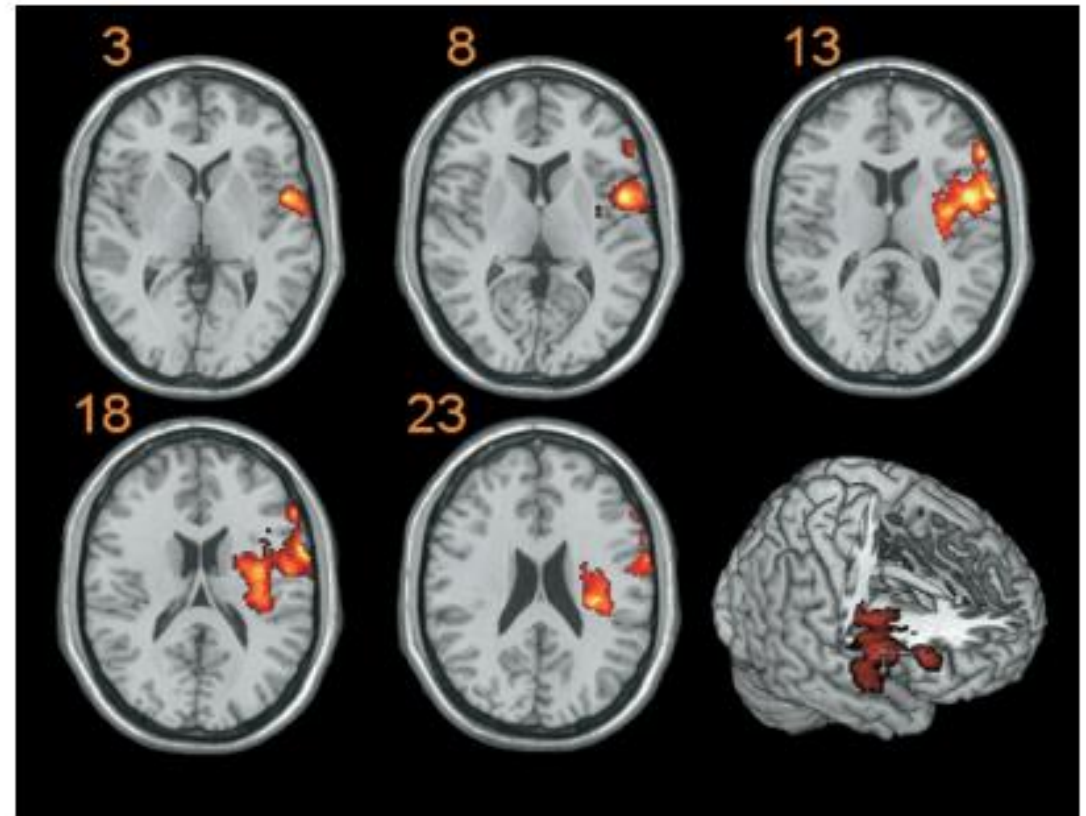
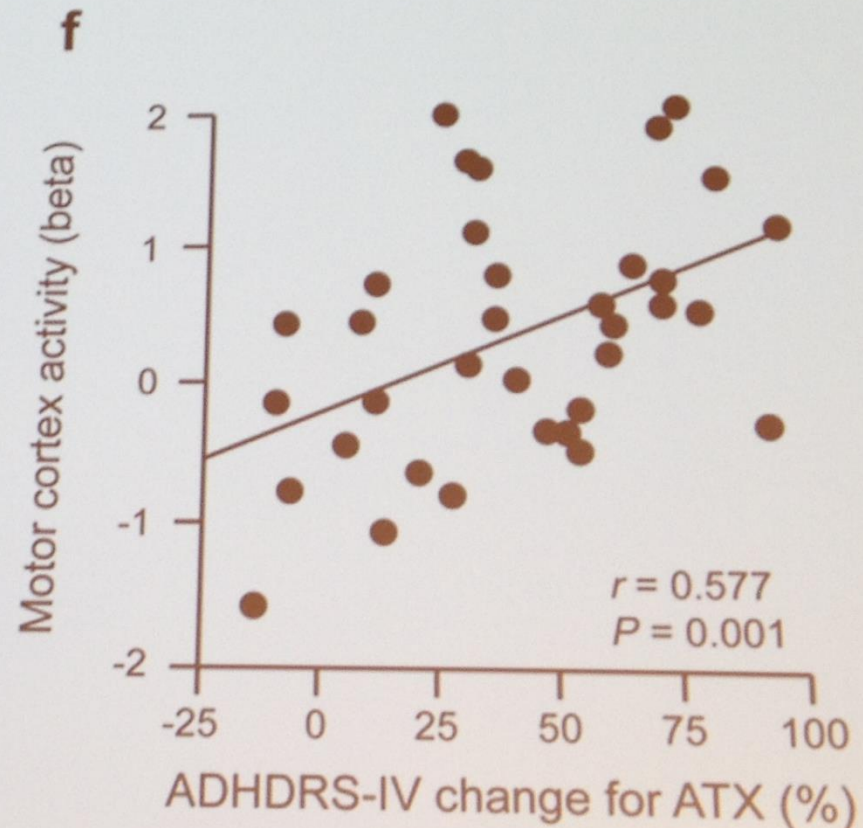
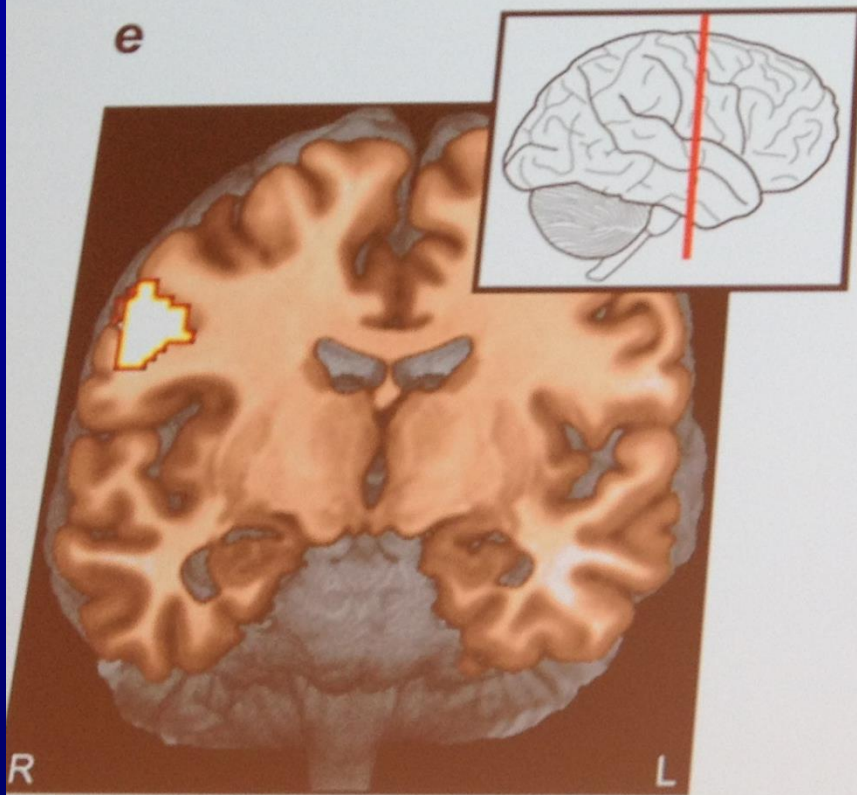


Figure 1. Main effect of atomoxetine. Atomoxetine increased brain activation during inhibitory control in a cluster (yellow/red in online version) including the right inferior frontal gyrus and temporal regions. Data are presented from the CAMBA analysis (< 1 false positive clusters/map; analysis of variance, within-subject factors of drug condition [active/placebo] and contrast type [successful/failed]). Numbers refer to z coordinates of the Montreal Neurological Institute standard anatomical space.

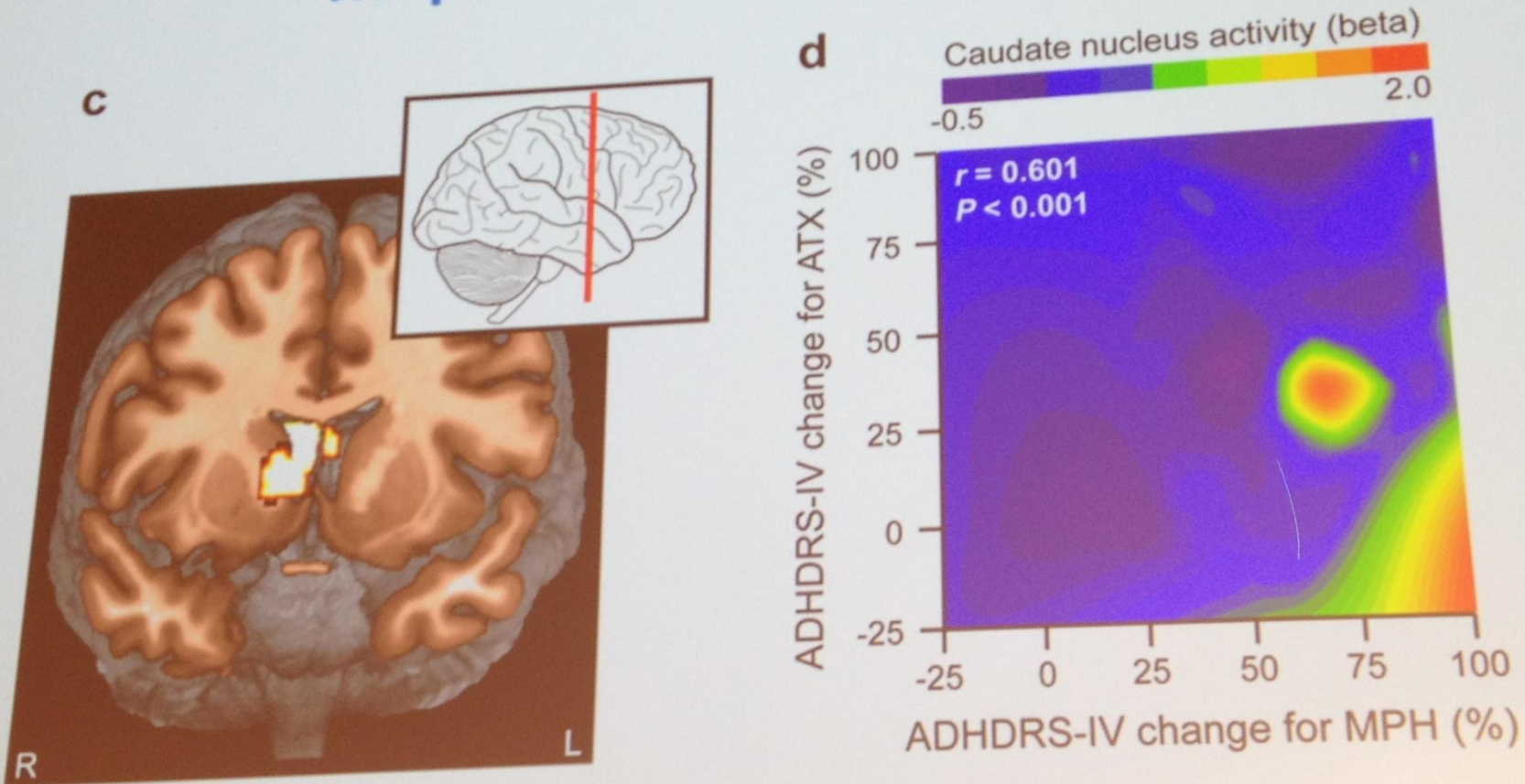
Predictor de Respuesta a Atomoxetina

MACRO fMRI Predictor Study: Increased Activation of Motor Cortex Predicts Response to Atomoxetine (Main Effect)

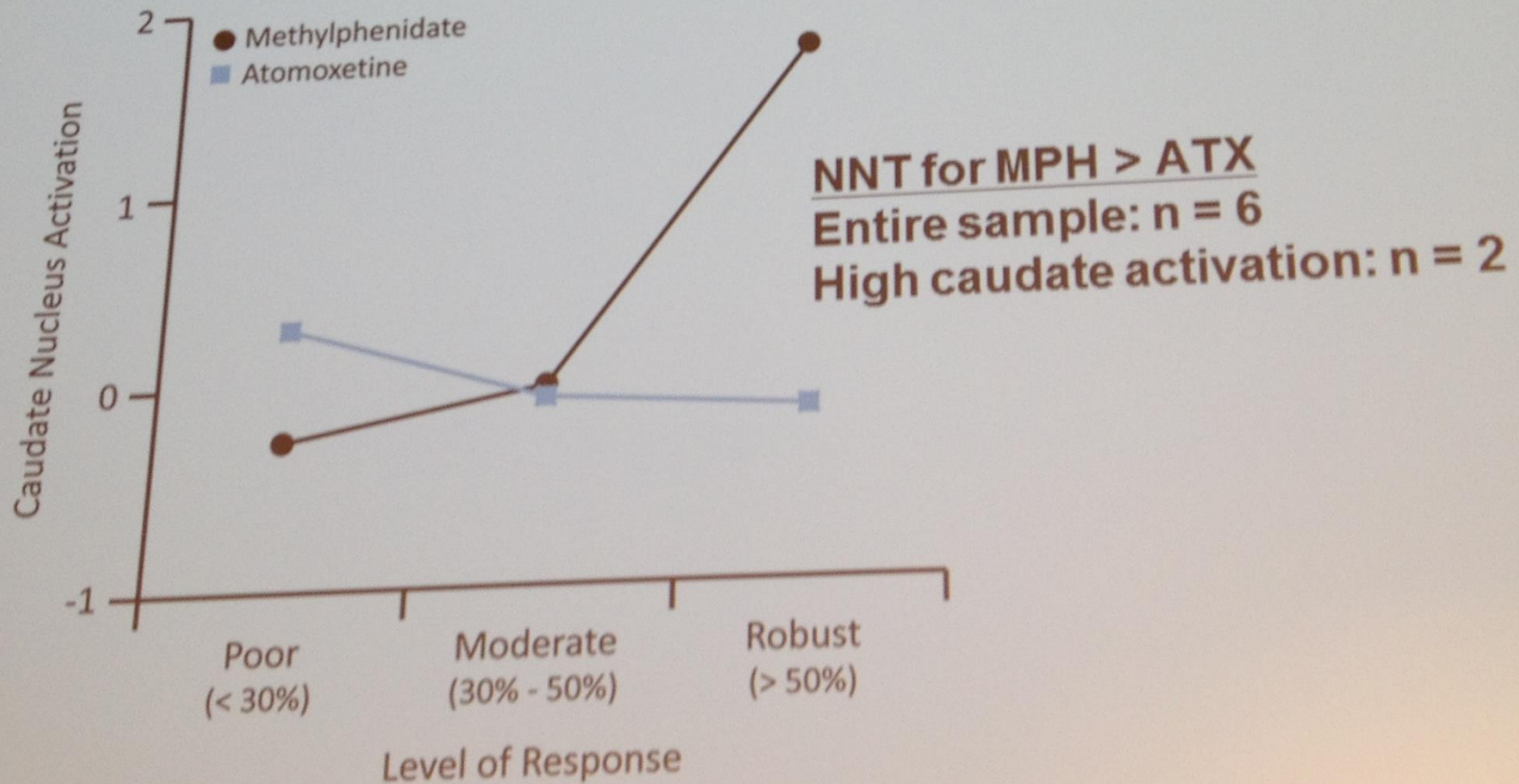


Predictor de Respuesta a Metilfenidato

MACRO fMRI Predictor Study: Increased Caudate Activation Predicts Differential Response to MPH Over ATX



MACRO fMRI Predictor Study: Differential Response to MPH Over ATX and Pre-Treatment Caudate Activation



Algunos Factores importantes en TDAH

Biológicos

**TDAH: presentación, comorbilidad (psiquiátrica y médica),
historia psiquiátrica familiar y respuesta a fármacos,**

Psicológicos

Objetivos

**Miedos y sesgos de la familia,
Experiencias previas con médicos (el tío Antonio que tenía esquizofrenia...)
Quien toma decisiones**

Sociales

**Contexto: socioeconómico, familiar, escolar,
Barreras de acceso a sistema sanitario**

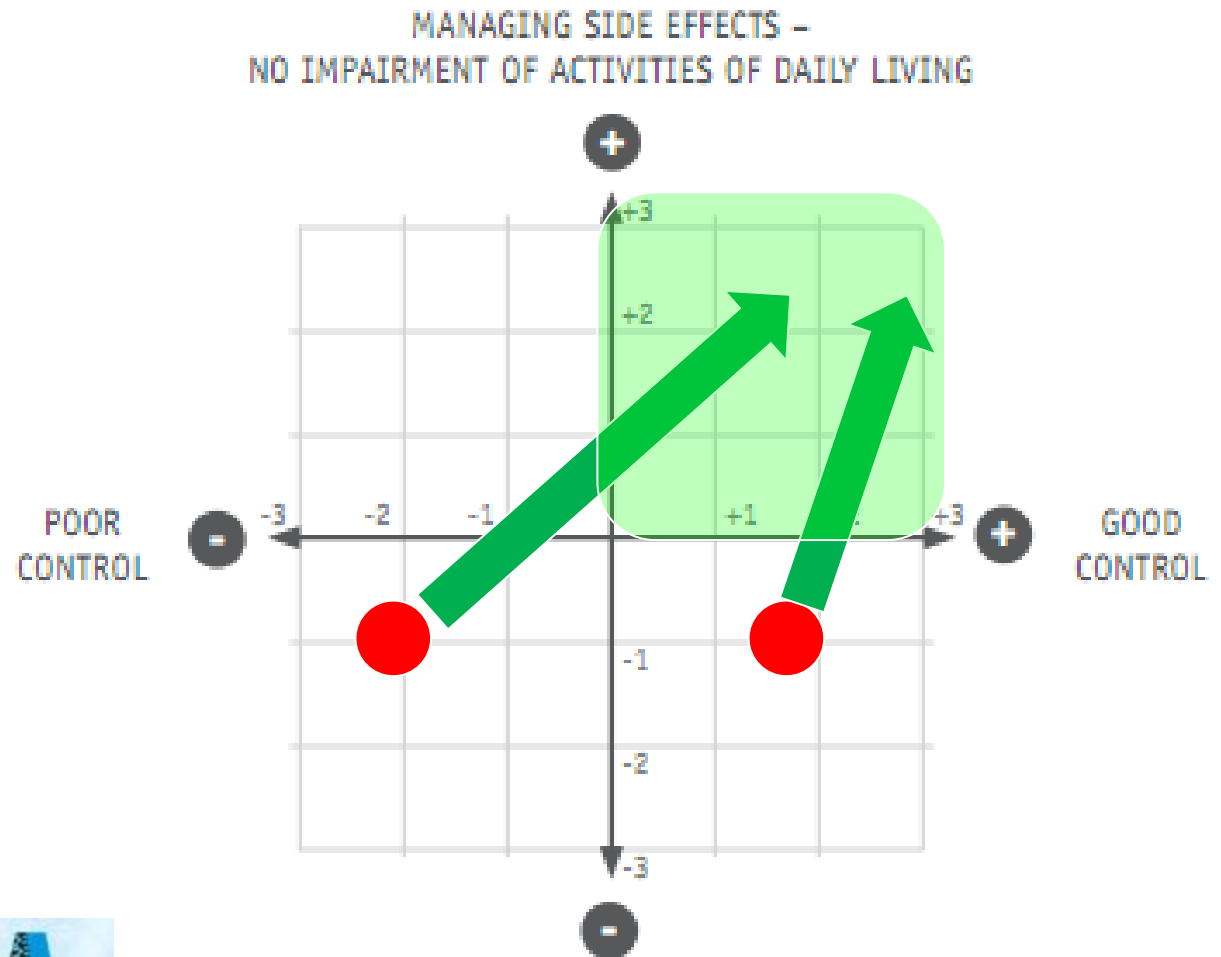
Principios del Tratamiento Médico del TDAH

CADDRA 2011 www.CADDRA.ca

- **Edad**
- **Duración del Efecto**
 - Efecto rebote
- **Rapidez de acción**
- **Subtipo de TDAH**
- **Perfil de Síntomas**
- **Perfil de Comorbilidad**
- **Historia de uso previo de medicación**
- **Actitudes hacia la medicación**
- **Coste de la medicación**
 - Cobertura, Visado...
- **Problemas Médicos**
- **Otras medicaciones**
- **Perfil Efectos Adversos**
- **Combinación: estimulantes con otras medicaciones**
- **Actitud del médico hacia meds**

Principios del Tratamiento Médico del TDAH

CADDRA 2011 www.CADDRA.ca



CGI-Severity

Clinical Global Impression, Severity

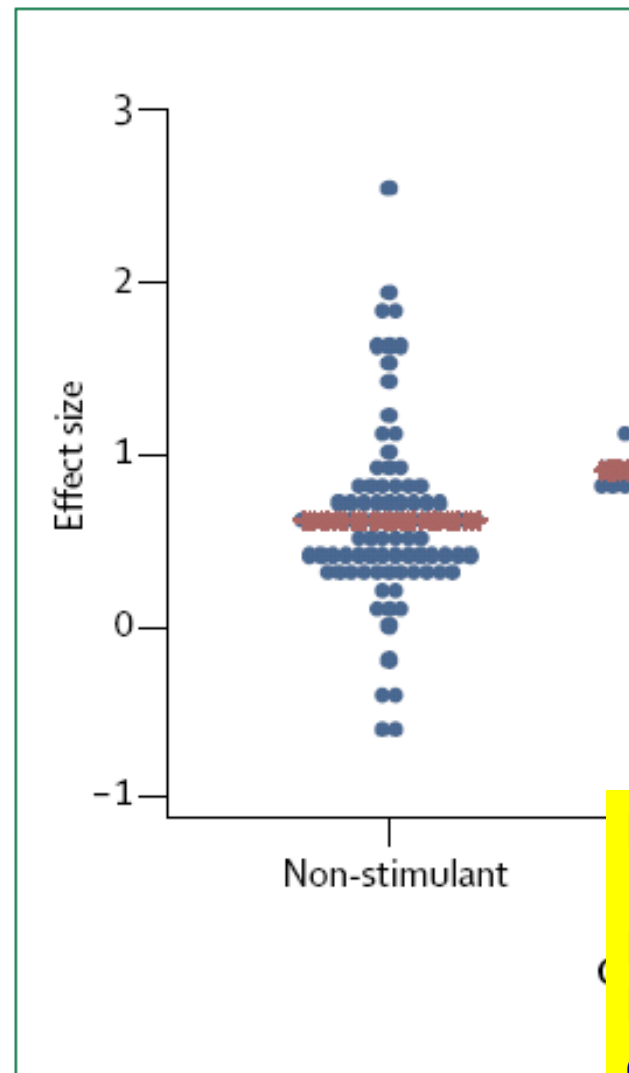
1	Normal, not at all ill
2	Borderline mentally ill
3	Mildly ill
4	Moderately ill
5	Markedly ill
6	Severely ill
7	Among the most severely ill subjects

Bases para la elección del Tratamiento en TDAH

- **Eficacia**
- **Rapidez de acción**
- **Duración a lo largo del día**
- **Tolerabilidad**

Effect size of Stimulants vs. non-stimulants

Diferencia entre cambio del inicio al final (medi - pcbo), dividido entre media de las desv. estándar (de medicación y pcbo al final).



Biederman & Faraone, 2005

www.thelancet.com Vol 366 July 16, 2005

Figure 2: Effect sizes grouped by drug. Effect sizes for every drug-versus-placebo comparison reviewed in reference 136 are plotted.

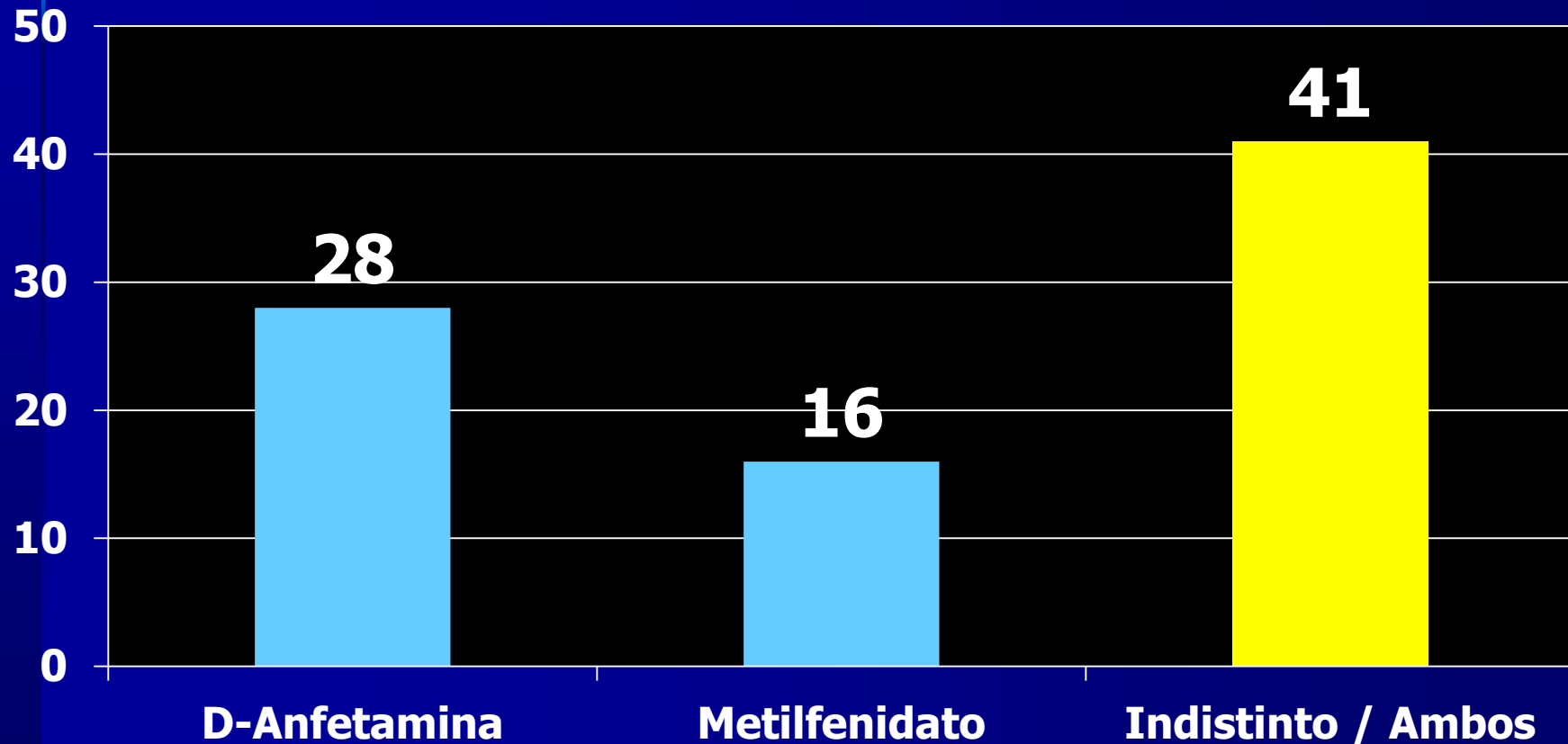
Estudios de registro eran **CORTOS**

Estudios mas recientes,
Estudio LYDM (**12 semanas**) effect size en el rangos más altos (**0.8-1.0**)

Sugiriendo que el tamaño del efecto puede depender de la duración del estudio

Meta-análisis de Respuesta Diferencial a Estimulantes

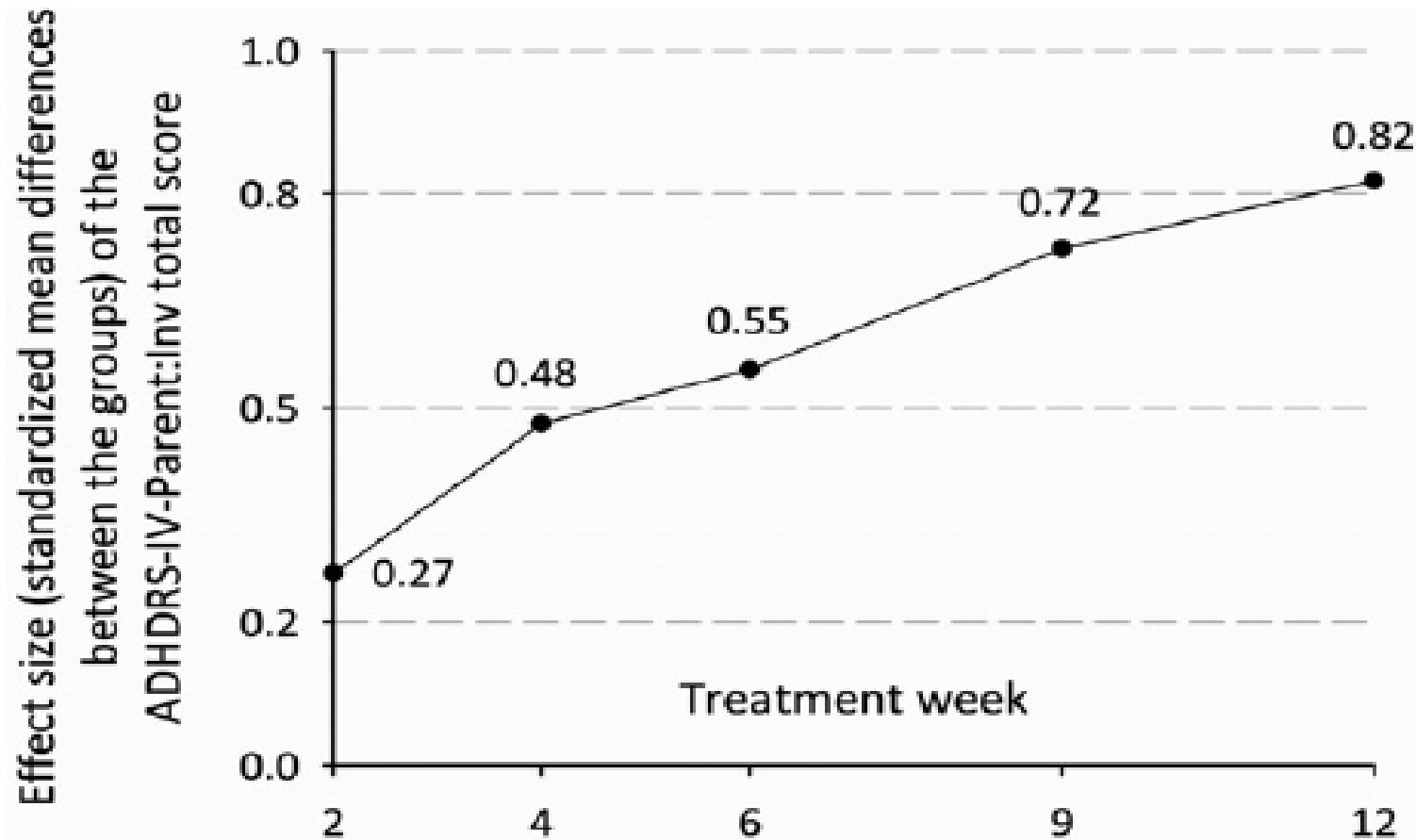
Tasas de Respuesta (%) D-Anf: 69%, MTF: 57%



Effect Size of Atomoxetine: ADHD RS Total Score

Brief report

Evaluation of atomoxetine for first-line treatment of newly diagnosed, treatment-naïve children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder



Efficacy of Methylphenidate for Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder

A Meta-Regression Analysis

Xavier Castells,^{1,2} Josep Antoni Ramos-Quiroga,^{1,3} David Rigau,⁴ Rosa Bosch,¹ Mariana Nogueira,¹ Xavier Vidal⁵ and Miguel Casas^{1,3}

2011

**Dosis eficaz metilfenidato:
1 a 2,3 mg/kg/día**

Efficacy of Methylphenidate for Adults with ADHD

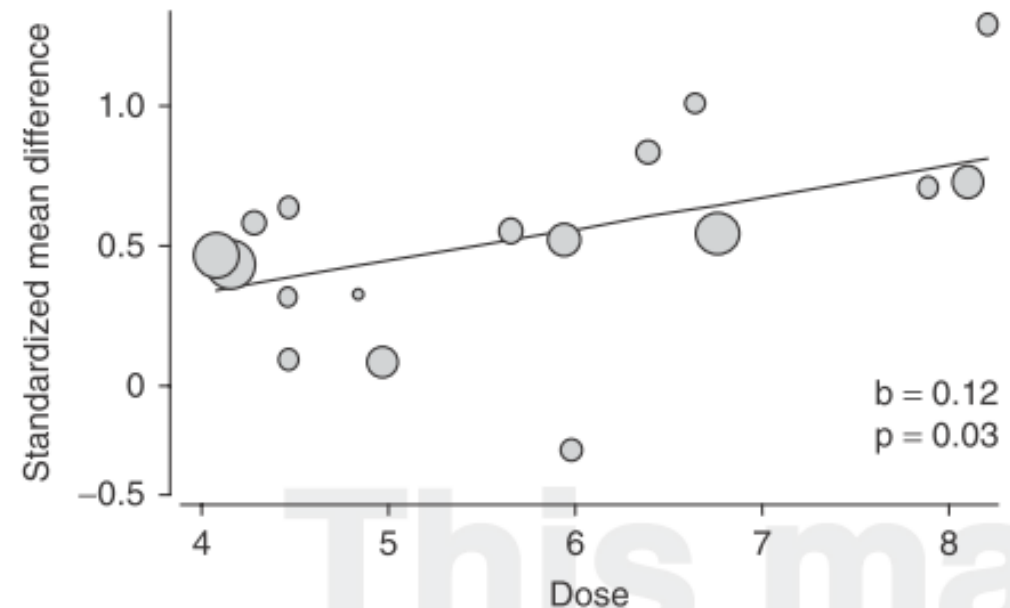
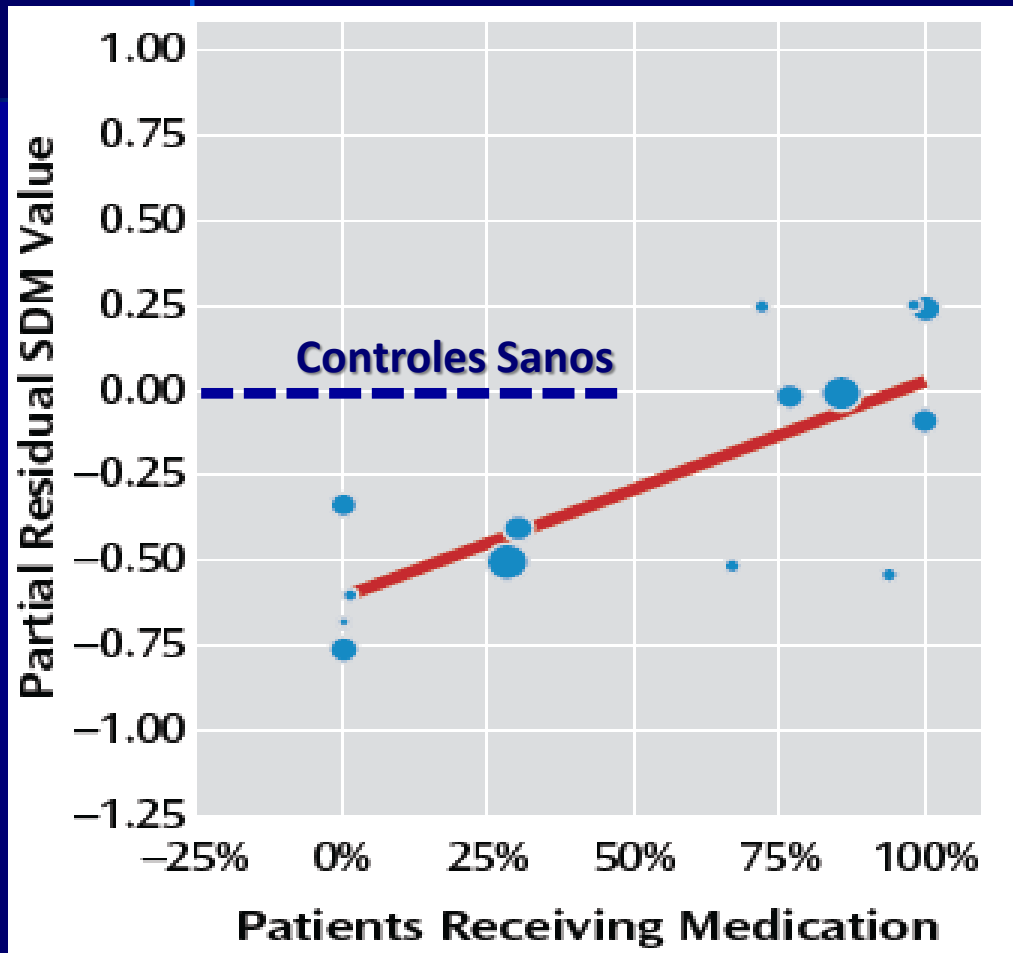


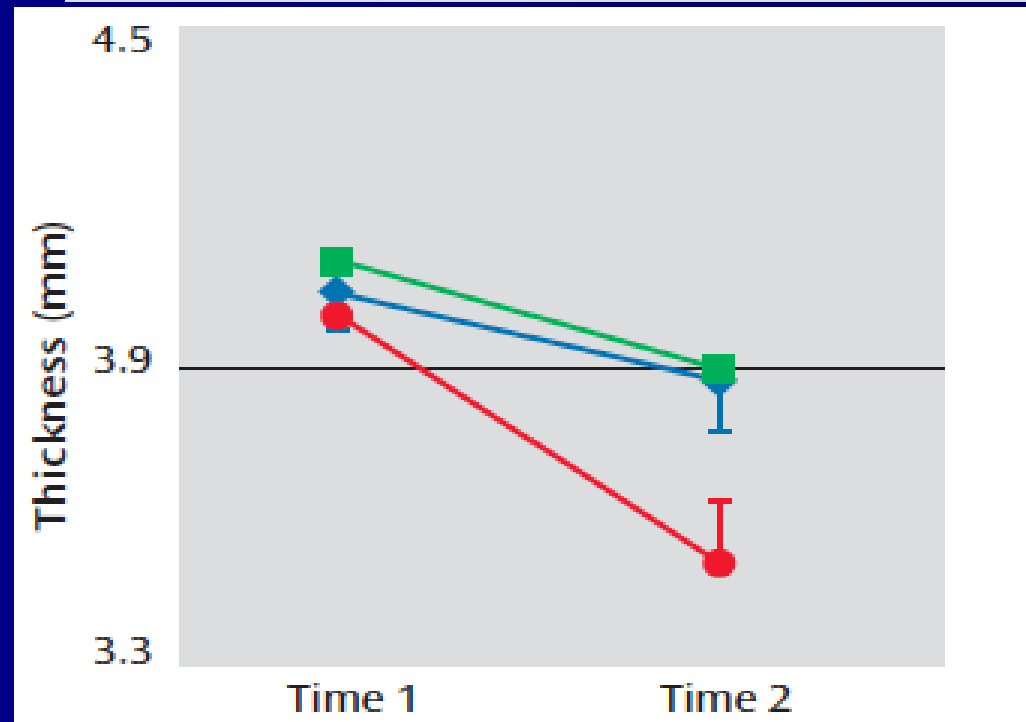
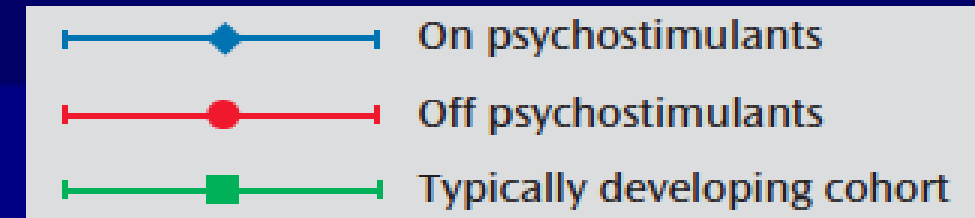
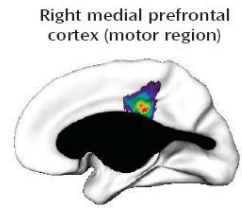
Fig. 3. Meta-regression of standardized mean difference vs dose of methylphenidate. Dose is expressed as 10 mg increments of methylphenidate (or 5 mg increments of dexamethylphenidate). The study by Kuperman et al.^[43] was not included because dose details were not available. The size of the circles is proportional to the study weight in the meta-analysis.

Brain volumes



Nakao T et al. Am J Psychiatry 2011; 168: 1154-1163.

Cortical Thickness (medial PFC)



Shaw P et al. Am J Psychiatry 2009; 166: 58-63.

Edad

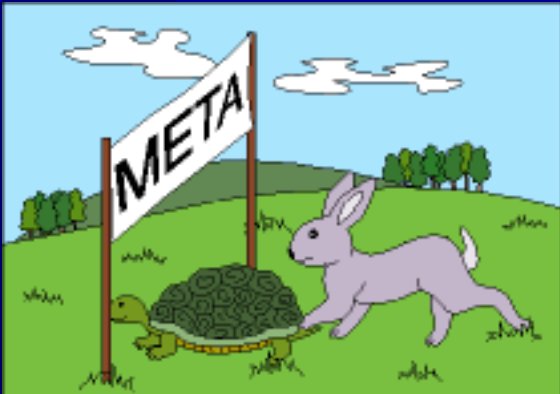
- Todas las medicaciones funcionan a todas las edades
- Respuesta **peor en preescolares**
 - Pueden necesitarse dosis muy bajas
- Algunos niños no pueden tragar cápsulas

Bases para la elección del Tratamiento en TDAH

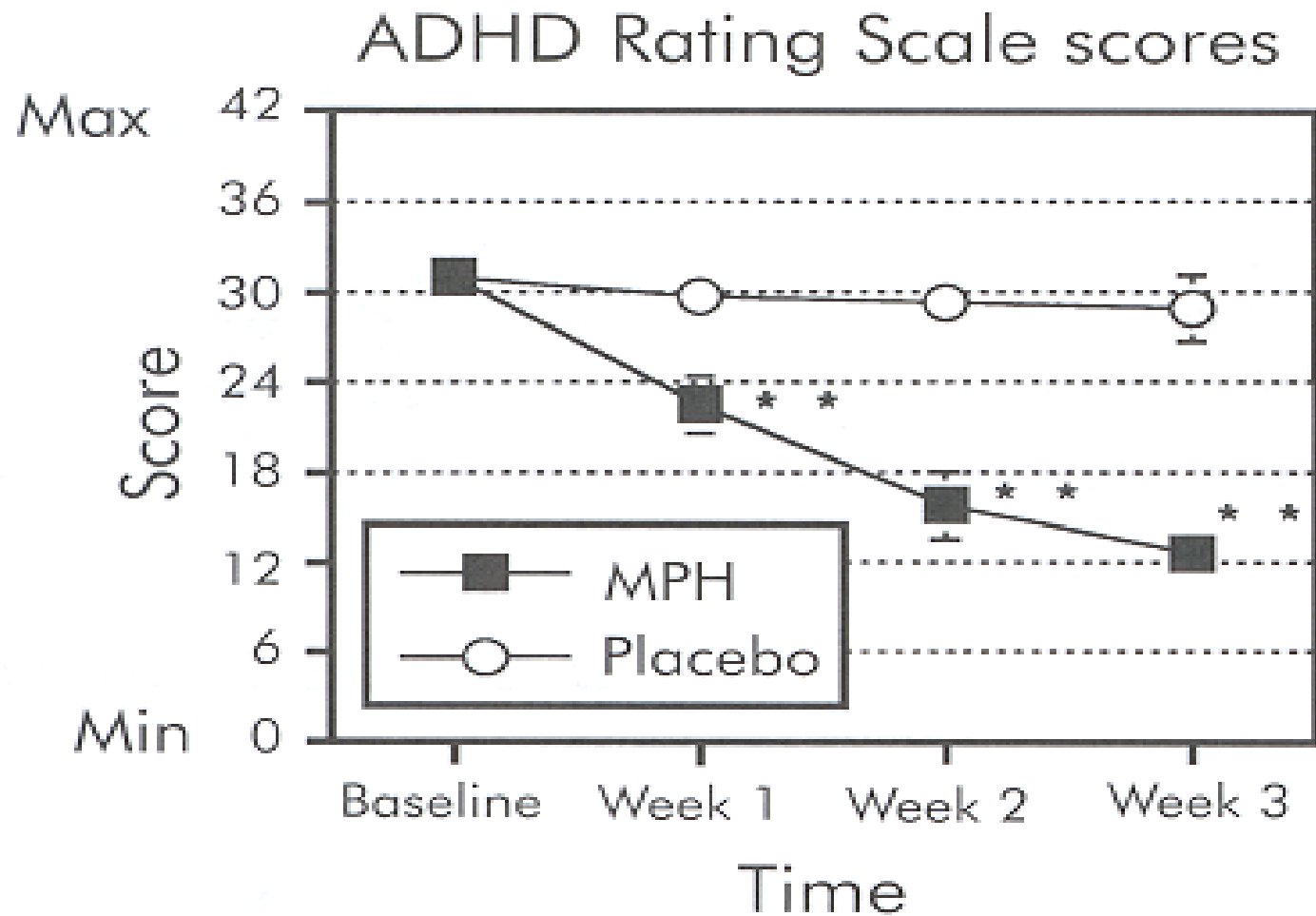
- Eficacia
- Rapidez de acción
- Duración a lo largo del día
- Tolerabilidad

Rapidez de inicio del Efecto

- Cuanto tiempo pueden esperar:
 - Niño
 - Padres
 - Colegio
- Balance rapidez de inicio vs. Mantenimiento a largo plazo de adherencia

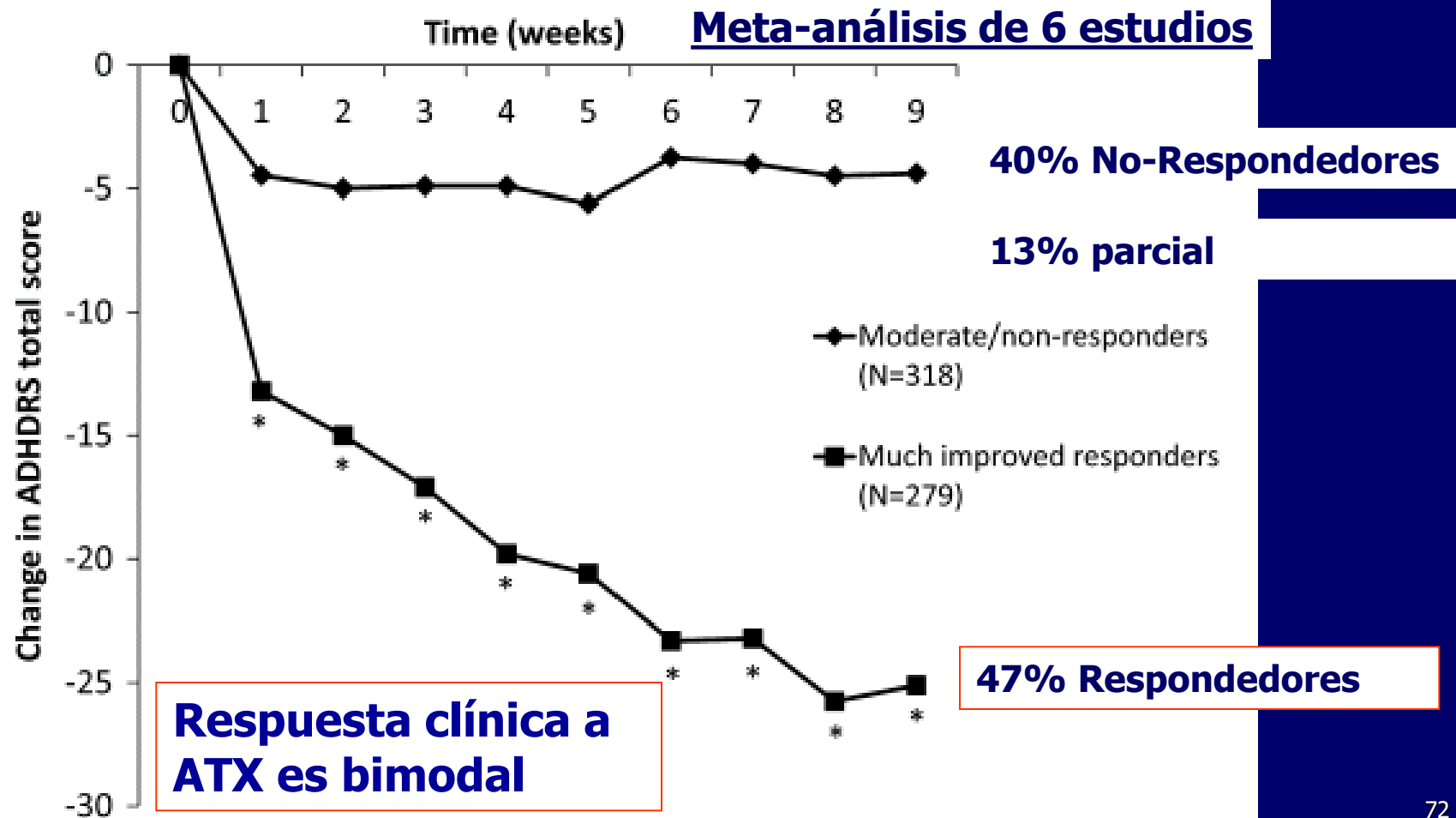


TDAH: Metilfenidato vs. Placebo (** $p < 0.0001$)



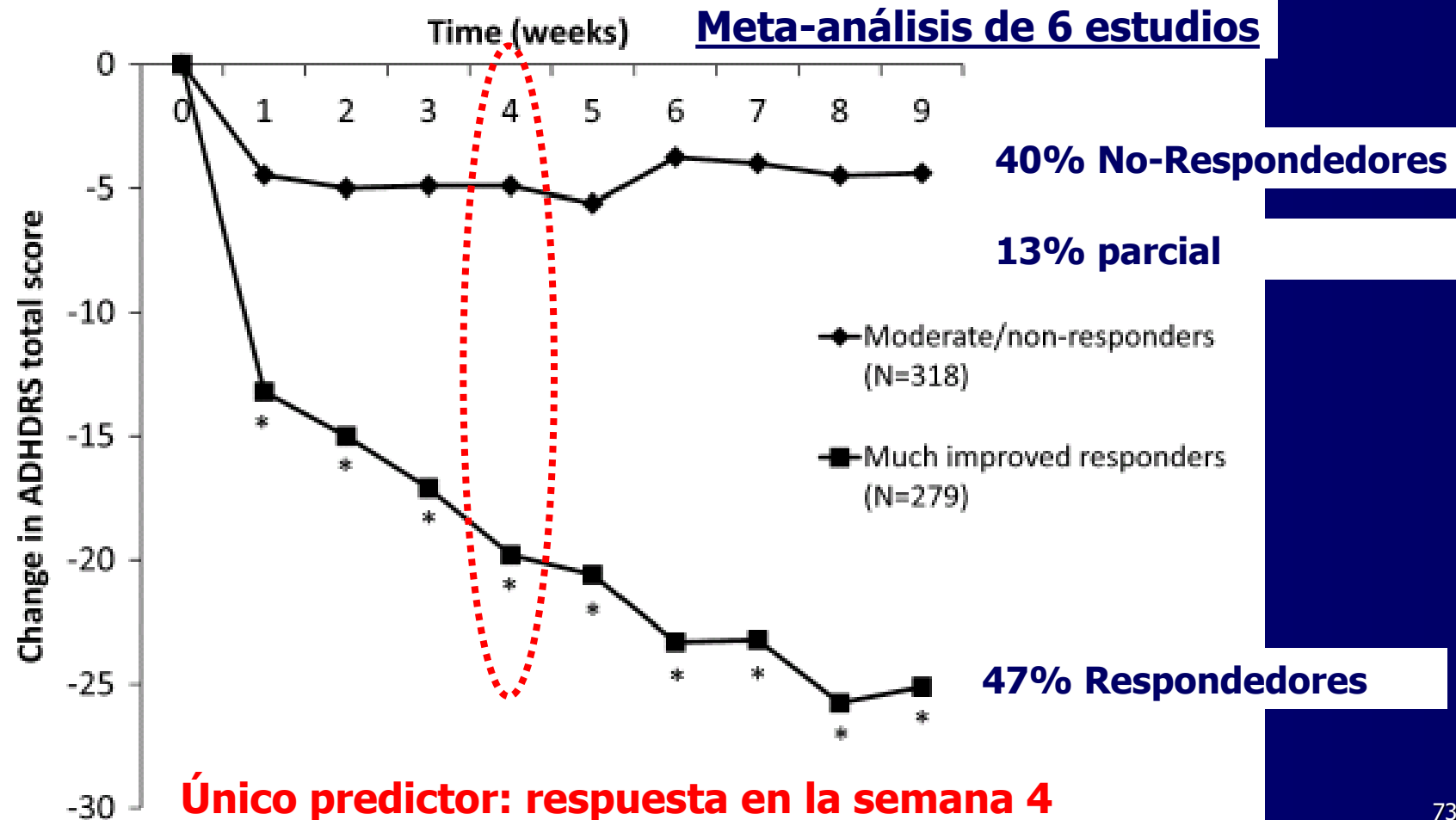
Clinical Responses to Atomoxetine in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The Integrated Data Exploratory Analysis (IDEA) Study

JEFFREY H. NEWCORN, M.D., VIRGINIA K. SUTTON, Ph.D.,
MARGARET D. WEISS, M.D., Ph.D., AND CALVIN R. SUMNER, M.D.



Clinical Responses to Atomoxetine in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The Integrated Data Exploratory Analysis (IDEA) Study

JEFFREY H. NEWCORN, M.D., VIRGINIA K. SUTTON, Ph.D.,
MARGARET D. WEISS, M.D., Ph.D., AND CALVIN R. SUMNER, M.D.



Bases para la elección del Tratamiento en TDAH

- Eficacia
- Rapidez de acción
- Duración a lo largo del día
- Tolerabilidad

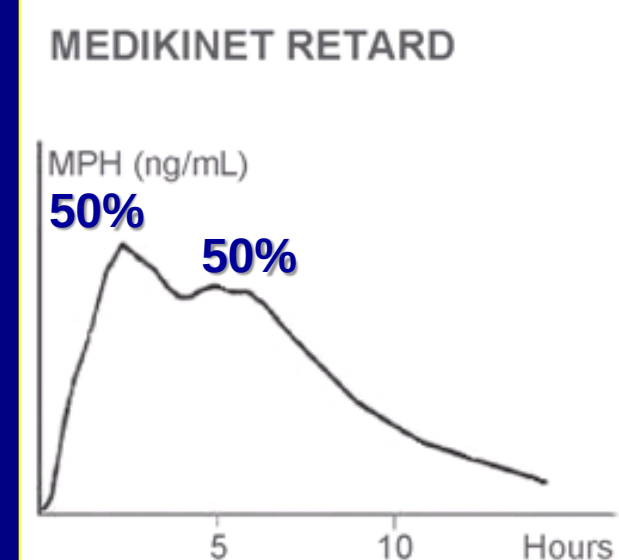
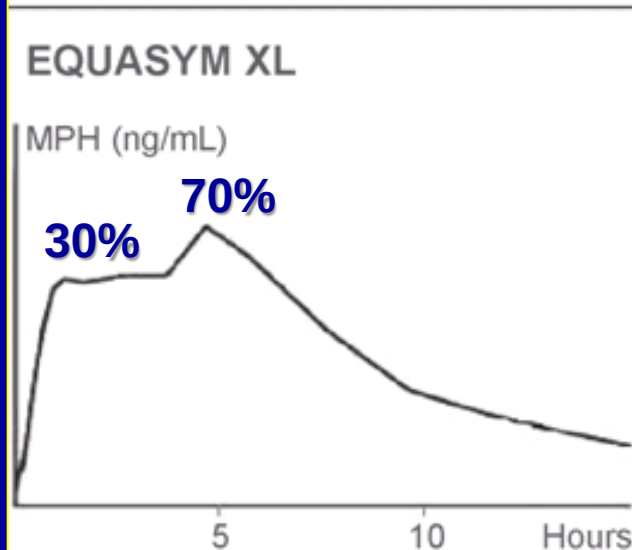
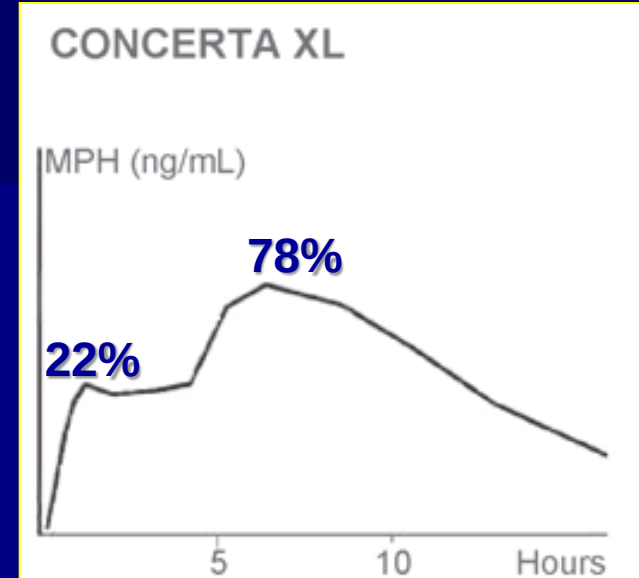
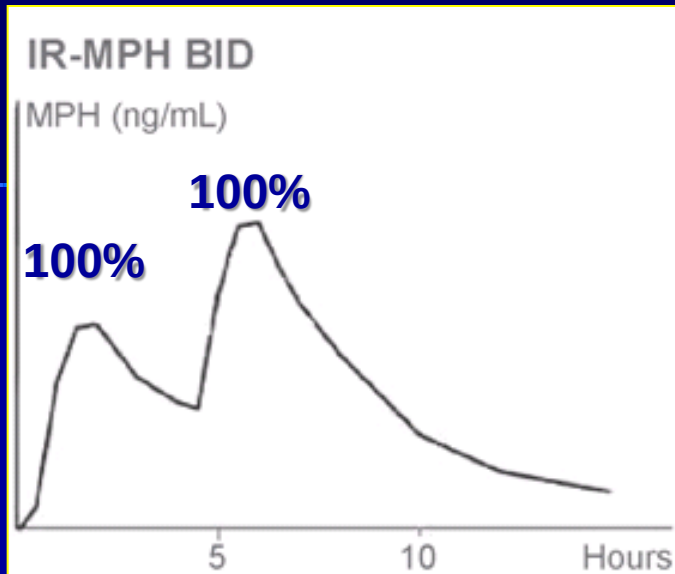
Duración del Efecto

- Los pacientes tienen necesidades diferentes según:
 - edad,
 - demandas en el colegio/trabajo,
 - gravedad de la enfermedad,
 - perfil de efectos adversos
- Especialmente importante en:
 - Adolescentes y adultos que conducen

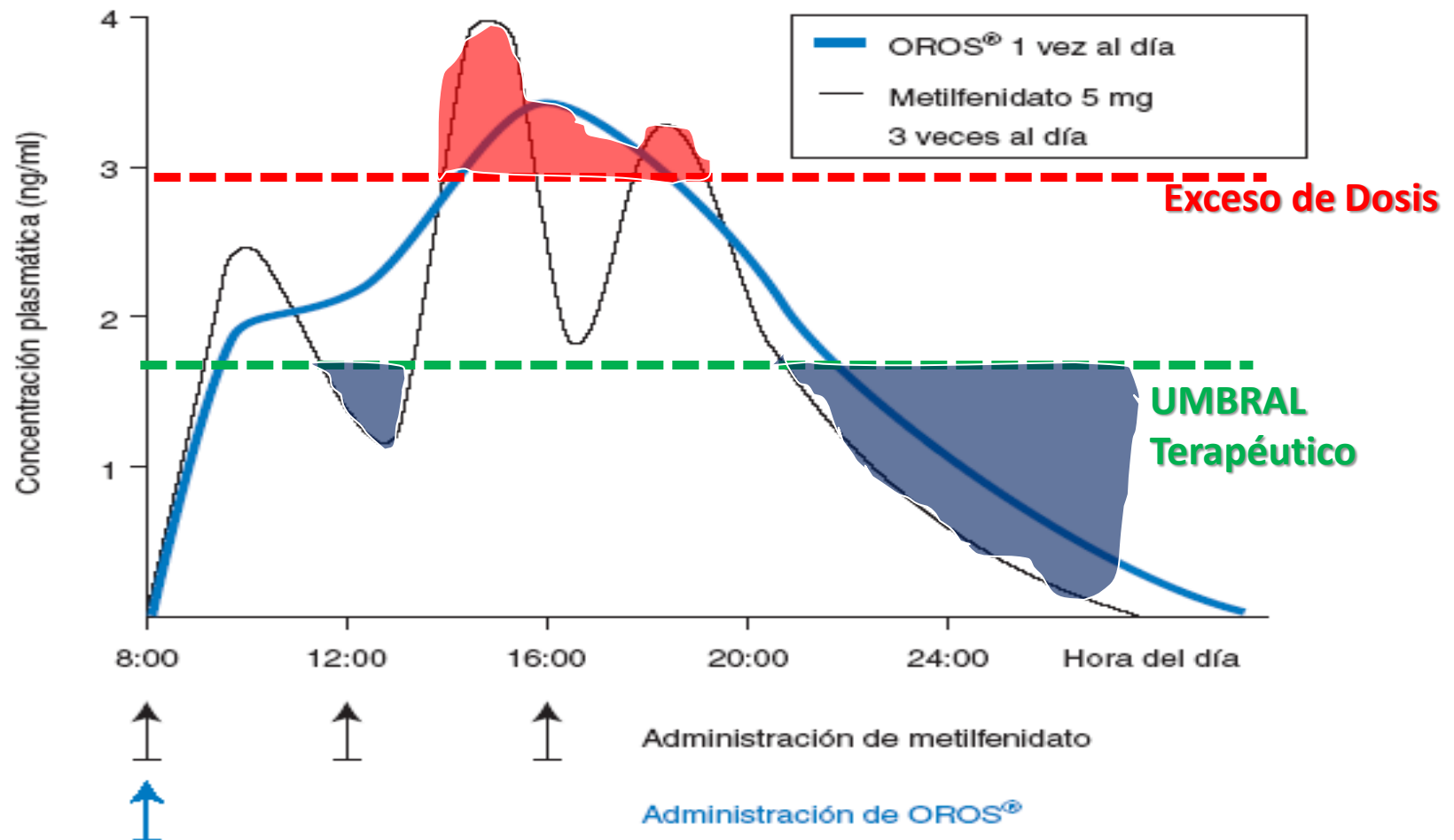


Perfil Farmacocinético

Banaschewski et al., 2006 Eur Child Adolesc Psychiatry; 15(8):476-495



Metilfenidato Lib. Inm. y OROS



Soutullo & Díez-Suárez, 2007

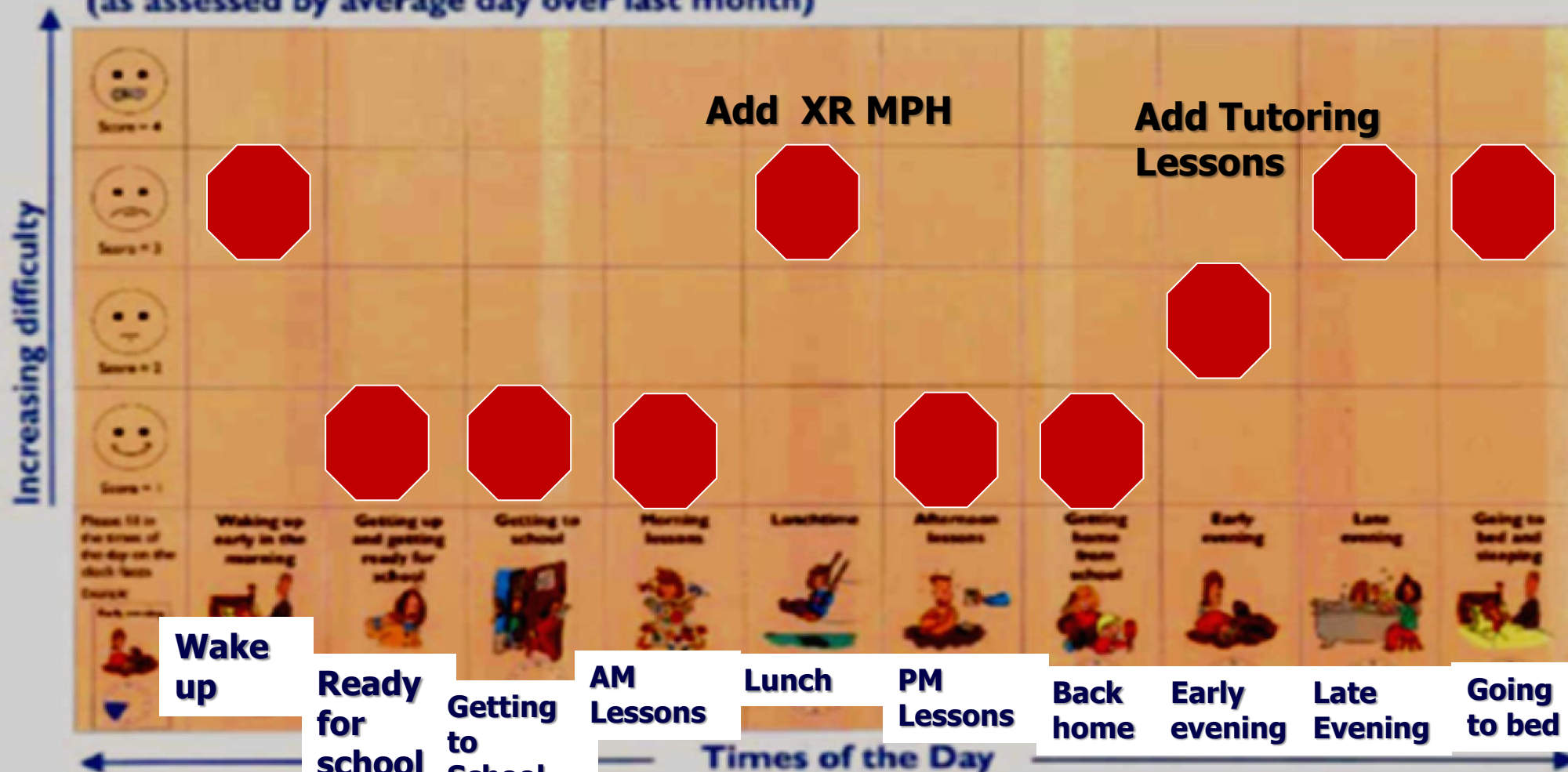
FIGURA 21 Concentración media del medicamento en plasma con metilfenidato-OROS® 18 mg 1 vez al día, y con metilfenidato 5 mg 3 veces al día.

Patient ID: DOB: Date:

Medication Taken: Dose: Times taken:

D-DTODS - Dundee Difficult Times of the Day Scale¹

(as assessed by average day over last month)

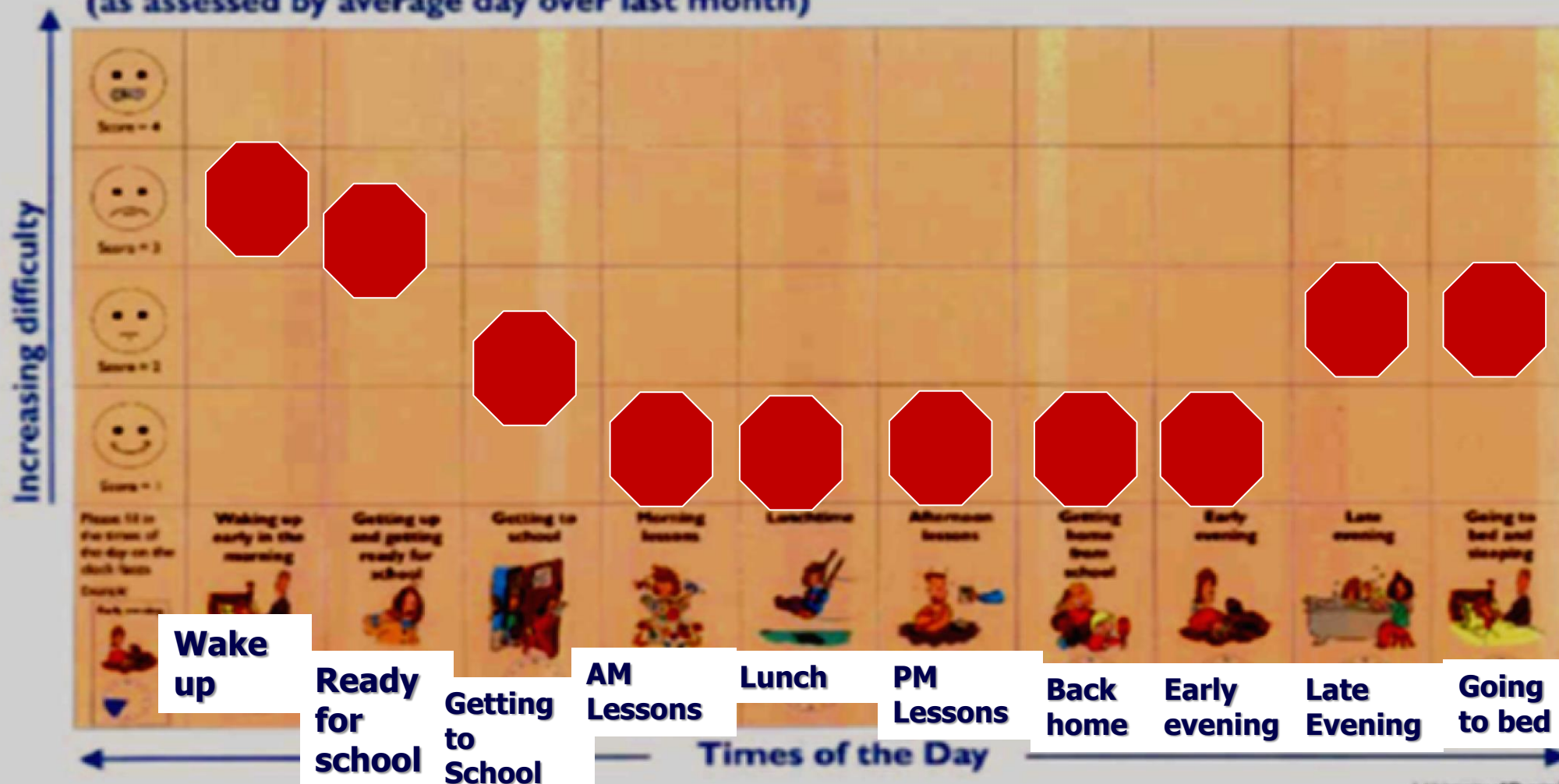


Patient ID: DOB: Date:

Medication Taken: Dose: Times taken:

D-DTODS - Dundee Difficult Times of the Day Scale¹

(as assessed by average day over last month)

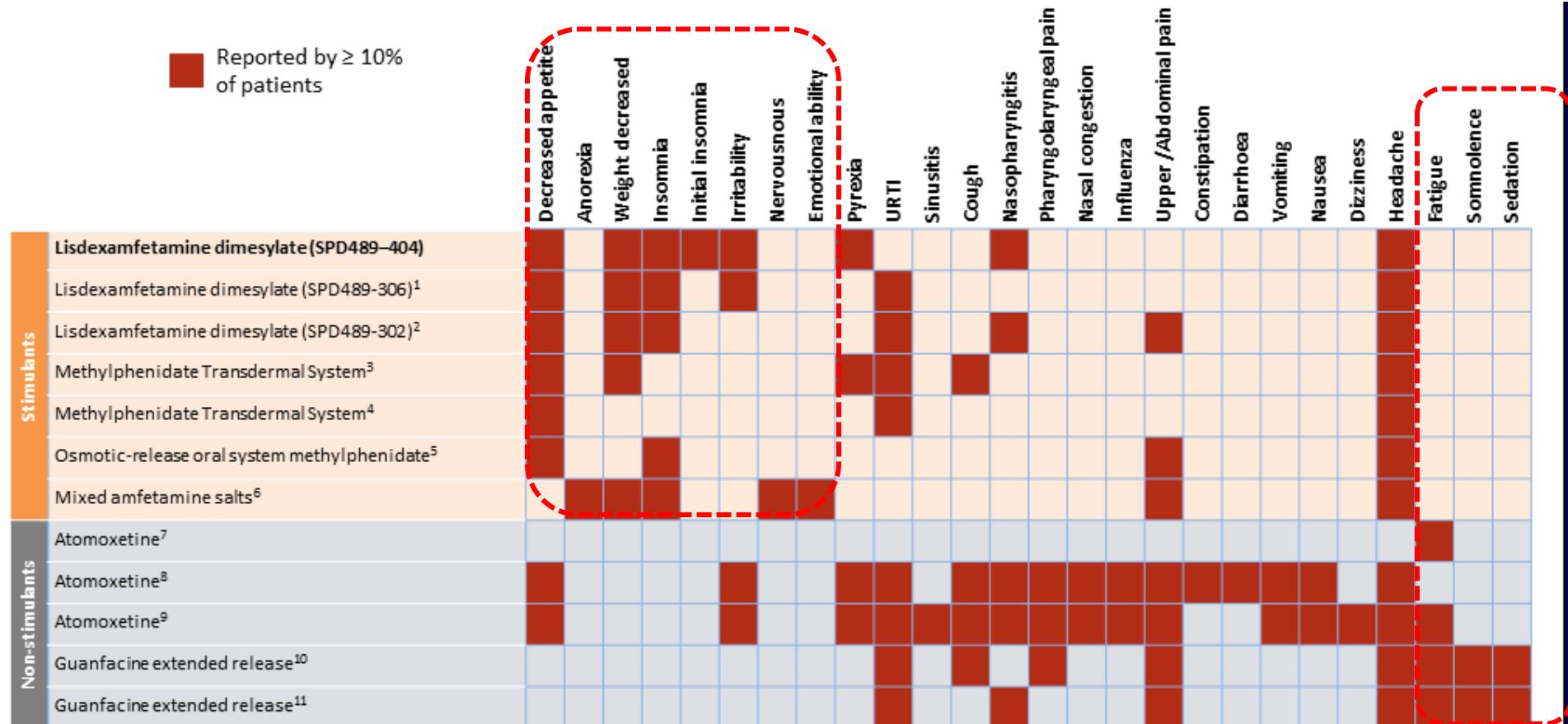


Bases para la elección del Tratamiento en TDAH

- Eficacia
- Rapidez de acción
- Duración a lo largo del día
- Tolerabilidad: Talla/Peso, Tics, Abuso Sustancias

TEAEs reported in long-term, open-label studies of stimulant and non-stimulant ADHD medications

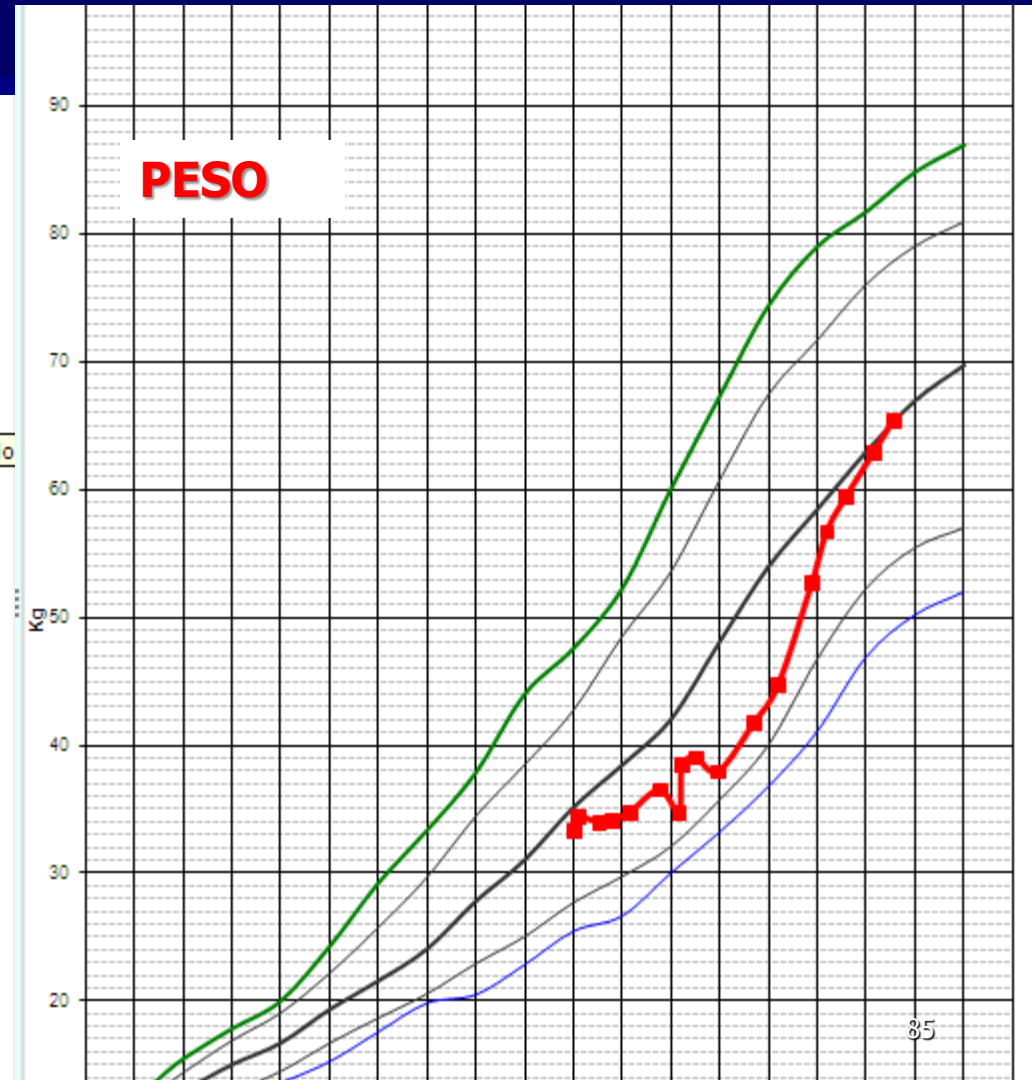
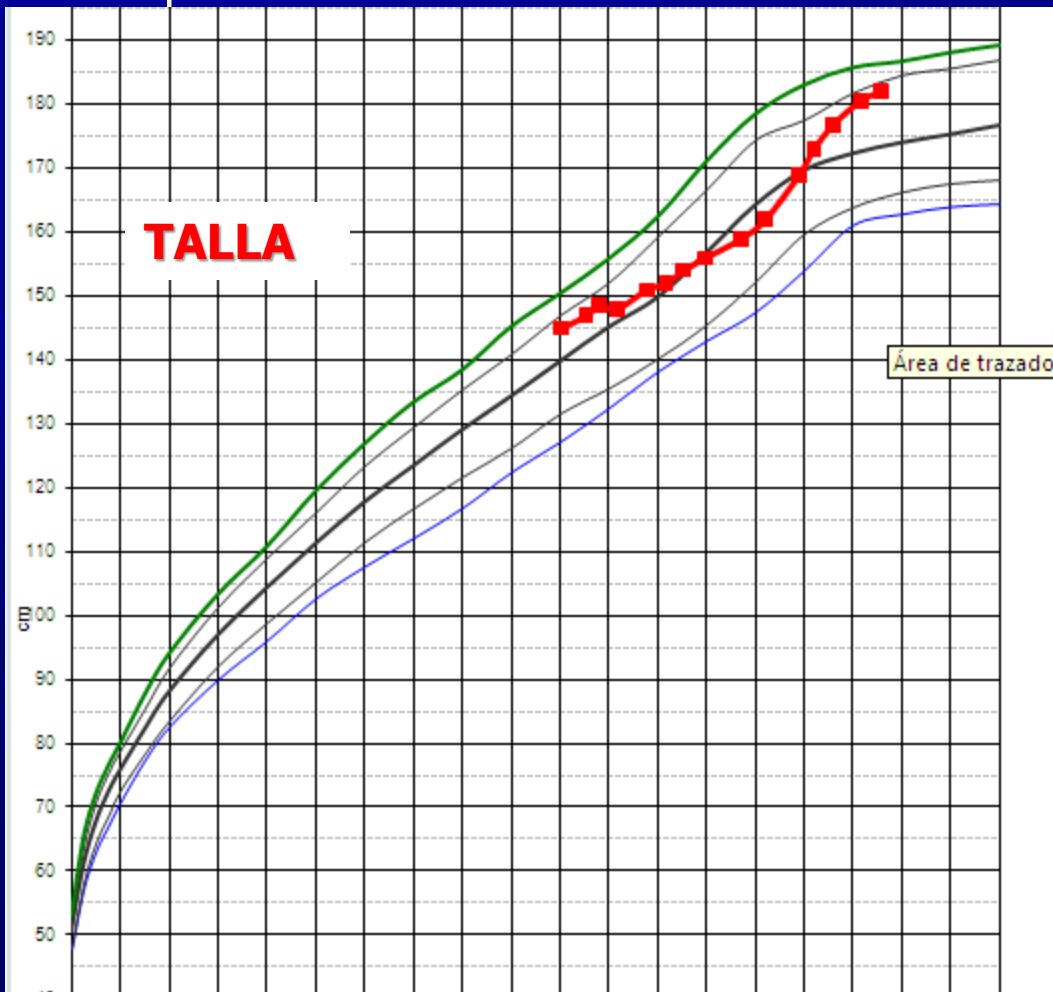
Coghill, Newcorn, Soutullo, Huss ESCAP 2015



1. Findling RL et al. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23:11–21; 2. Findling RL et al. *CNS Spectr* 2008;13:614–20 3. Findling RL et al. *Clin Ther* 2009;31:1844–55; 4. Findling RL et al. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20:365–75; 5. Wilens T et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:1015–23; 6. McGough JJ et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:530–38; 7. Fuentes J et al. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:766–74; 8. Kratochvil CJ et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:9192–7; 9. Wilens T et al. *J Pediatr* 2006;149:112–9; 10. Biederman J et al. *CNS Spectr* 2008;13:1047–55; 11. Sallee FR et al. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:215–26

Chico de 16 años, 4º ESO, TDAH+TOC,
Tto: MPH-OROS 54 mg/día y Atomoxetina 70 mg/día.

Manía con ISRS y no tolera sólo MPH

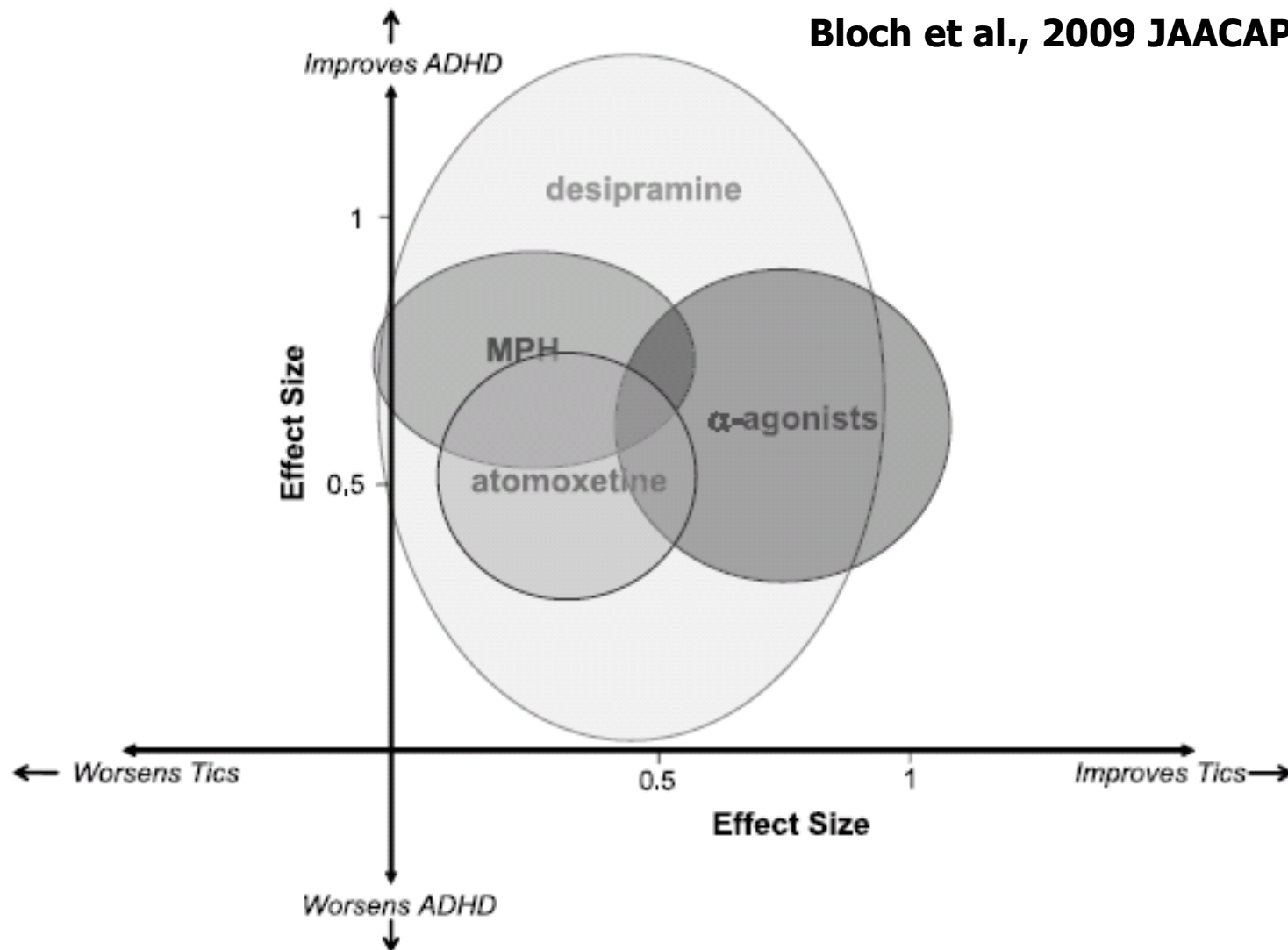


Meta-Analysis: Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children With Comorbid Tic Disorders

MICHAEL H. BLOCH, M.D., M.S., KAITLYN E. PANZA, B.A.,
ANGELI LANDEROS-WEISENBERGER, M.D., AND JAMES F. LECKMAN, M.D.

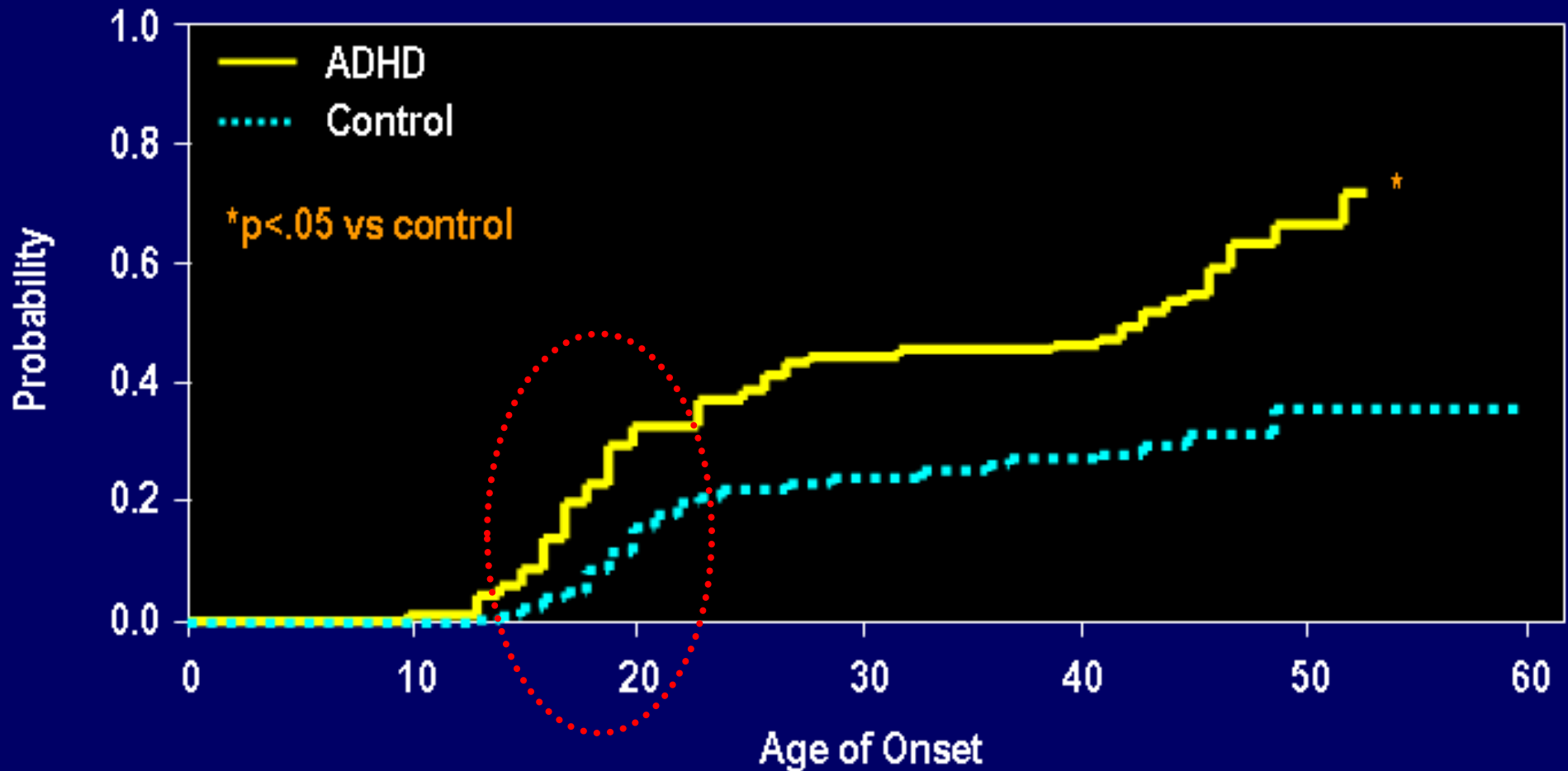
Tics

Bloch et al., 2009 JAACAP



Inicio de Abuso de Sustancias en Adultos con TDAH

(Estudio Restrospectivo)



Wilens TE, et al. *J Nerv Ment Dis.* 1997;185(8):475-482.

Aspectos a considerar

Selección del Tratamiento personalizado

■ Inicio de acción

– Rápido (1 sem), Medio (2-3 sem), Lento (4-12 sem)

■ Preferible menos dosis que más dosis/día

■ Tamaño del efecto y Tasas de Respuesta

– > Estimulantes (D-Anf>MTF) vs. No estimulantes

■ Patrón de control sintomático en el día

– 4, 8, 12, 24 hrs

■ Efectos Adversos

■ Comorbilidad:

– Ansiedad, Depresión, TND-Irritabilidad, Abuso Sust., Tics



Clínica
Universidad
de Navarra

Unidad de Psiquiatría
Infantil y Adolescente