

Actualización en TDAH

VII Congreso Internacional Multidisciplinar
sobre el Trastorno por Déficit de Atención
y Trastornos de la Conducta

Madrid, 28 de enero de 2012

1

Tomás J. Cantó Díez
Médico Psiquiatra
Agència Valenciana de Salut

Variaciones Mundiales en el TDAH

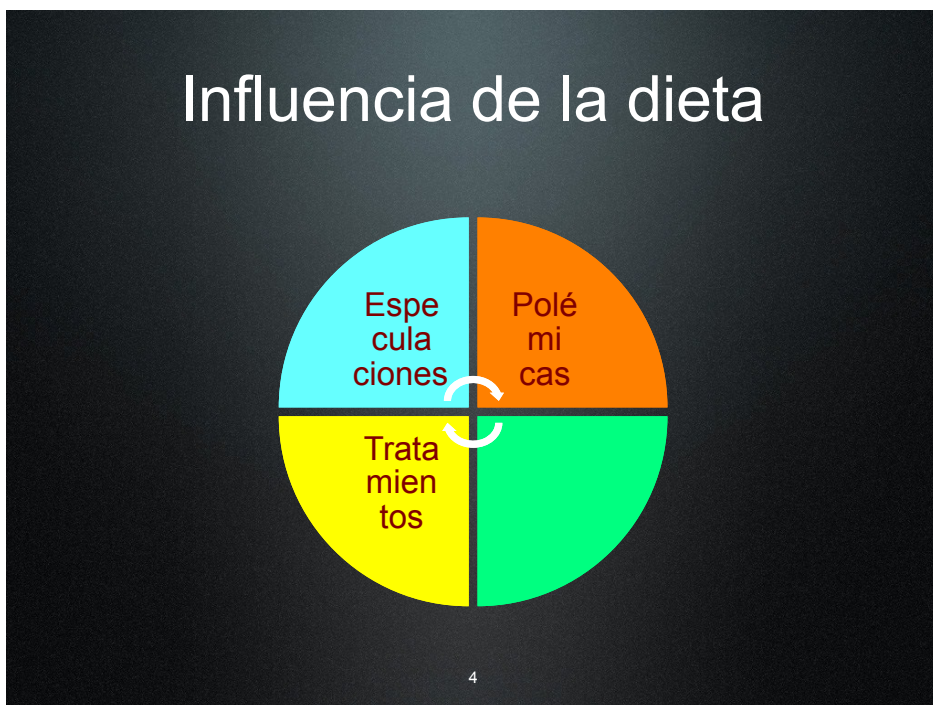
DIFERENCIAS DE DIAGNÓSTICO

- Las diferencias en prevalencia entre naciones depende de los algoritmos y prácticas diagnósticas de cada país.

DIFERENCIAS DE TRATAMIENTO

- GB: tratamiento psicosocial como primera elección.
- Canada: Se deja la elección a médico y pacientes.
- Brasil: Psicoanálisis (fármacos.: mala prensa)
- China: duración máxima del tratamiento con MPH: 2 semanas.
- Alemania: los padres deben ser entrenados en estrategias educativas antes de que se puedan prescribir fármacos.

Psychiatr Serv. 2011;62:459-464



THE LANCET		
Search for in All Fields GO Advanced		
Home Journals Specialties Clinical Global Health Audio Conferences Information for Help		
The Lancet, Volume 377, Issue 9764, Pages 494–503, 5 February 2011 doi:10.1016/S0140-6736(10)62227-1 Cite or Link Using DOI		
Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial		
Dr Lidy M Pelsser MSc & DSC , Elaas Frankena PhD D, Jan Toorman MD Sc, Prof Huub E Savelkoul PhD D, Prof Anthony E Dubois MD & Rob Rodriguez Perreira MD Sc, Tim A Haagen MD D, Manda N Rummelse PhD D, Prof Jan R Buitelaar MD D		
Weeks 1–3	No foods excluded	No foods excluded
Week 1	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT) Blood samples taken	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT) Blood samples taken
End of week 1	Randomisation	Randomisation
During week 3	ACS, ARS (LP: P) SDQ (P, T)	ACS, ARS (LP: P) SDQ (P, T)
First phase		
Weeks 4–9	Restricted elimination diet	Healthy food advice
During week 9	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT) SDQ (P, T) Blood samples taken	ACS, ARS, SPI (LP: P) SDQ (P)
Second phase*		
Weeks 10–11	First double-blind challenge	Healthy food advice
Week 11	ACS, ARS, SPI† (LP: P, T) ARS†, SPI† (JT) SDQ† (P, T) Blood samples taken†	ACS, ARS (LP: P)
Weeks 12–13	Second double-blind challenge	Healthy food advice
End of week 13	ACS, ARS, SPI† (LP: P, T) ARS†, SPI† (JT)	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT)

Algunos niños parecen mejorar con cambios en la dieta

- Estudio aleatorio de 100 niños de 4 to 8 años con TDAH

THE LANCET		
Search for in All Fields GO Advanced		
Home Journals Specialties Clinical Global Health Audio Conferences Information for Help		
The Lancet, Volume 377, Issue 9764, Pages 494–503, 5 February 2011 doi:10.1016/S0140-6736(10)62227-1 Cite or Link Using DOI		
Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial		
Dr Lidy M Pelsser MSc & DSC , Elaas Frankena PhD D, Jan Toorman MD Sc, Prof Huub E Savelkoul PhD D, Prof Anthony E Dubois MD & Rob Rodriguez Perreira MD Sc, Tim A Haagen MD D, Manda N Rummelse PhD D, Prof Jan R Buitelaar MD D		
Weeks 1–3	No foods excluded	No foods excluded
Week 1	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT) Blood samples taken	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT) Blood samples taken
End of week 1	Randomisation	Randomisation
During week 3	ACS, ARS (LP: P) SDQ (P, T)	ACS, ARS (LP: P) SDQ (P, T)
First phase		
Weeks 4–9	Restricted elimination diet	Healthy food advice
During week 9	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT) SDQ (P, T) Blood samples taken	ACS, ARS, SPI (LP: P) SDQ (P)
Second phase*		
Weeks 10–11	First double-blind challenge	Healthy food advice
Week 11	ACS, ARS, SPI† (LP: P, T) ARS†, SPI† (JT) SDQ† (P, T) Blood samples taken†	ACS, ARS (LP: P)
Weeks 12–13	Second double-blind challenge	Healthy food advice
End of week 13	ACS, ARS, SPI† (LP: P, T) ARS†, SPI† (JT)	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT)

Algunos niños parecen mejorar con cambios en la dieta

- BASAL (S: 1–3)
 - Conners
 - ADHD-RS
 - SDQ

THE LANCET				
Search for in All Fields GO Advanced				
Home Journals Specialties Clinical Global Health Audio Conferences Information for Help				
The Lancet, Volume 377, Issue 9764, Pages 494–503, 5 February 2011 doi:10.1016/S0140-6736(10)62227-1 Cite or Link Using DOI				
Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial				
Dr Lidy M Pelsser MSc & Elske Frankena PhD & Jan Toorman MD & Prof Huub E Savelkoul PhD & Prof Anthony E Dubois MD & Rob Rodriguez Perreira MD & Tim A Haagen MD & Manda N Rummelse PhD & Prof Jan K Buitelaar MD &				
Weeks 1–3	No foods excluded	No foods excluded		
Week 1	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT) Blood samples taken	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT) Blood samples taken	50	50
End of week 1	Randomisation	Randomisation		
During week 3	ACS, ARS (LP: P) SDQ (P, T)	ACS, ARS (LP: P) SDQ (P, T)		
First phase				
Weeks 4–9	Restricted elimination diet	Healthy food advice		
During week 9	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT) SDQ (P, T) Blood samples taken	ACS, ARS, SPI (LP: P) SDQ (P)	41	
Second phase*				
Weeks 10–11	First double-blind challenge	Healthy food advice		
Week 11	ACS, ARS, SPI† (LP: P, T) ARSt, SPI† (JT) SDQ† (P, T) Blood samples taken†	ACS, ARS (LP: P)		
Weeks 12–13	Second double-blind challenge	Healthy food advice		
End of week 13	ACS, ARS, SPI† (LP: P, T) ARSt, SPI† (JT)	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT)		

Algunos niños parecen mejorar con cambios en la dieta

- FASE 1

THE LANCET				
Search for in All Fields GO Advanced				
Home Journals Specialties Clinical Global Health Audio Conferences Information for Help				
The Lancet, Volume 377, Issue 9764, Pages 494–503, 5 February 2011 doi:10.1016/S0140-6736(10)62227-1 Cite or Link Using DOI				
Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial				
Dr Lidy M Pelsser MSc & Elske Frankena PhD & Jan Toorman MD & Prof Huub E Savelkoul PhD & Prof Anthony E Dubois MD & Rob Rodriguez Perreira MD & Tim A Haagen MD & Manda N Rummelse PhD & Prof Jan K Buitelaar MD &				
Weeks 1–3	No foods excluded	No foods excluded		
Week 1	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT) Blood samples taken	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT) Blood samples taken	50	50
End of week 1	Randomisation	Randomisation		
During week 3	ACS, ARS (LP: P) SDQ (P, T)	ACS, ARS (LP: P) SDQ (P, T)		
First phase				
Weeks 4–9	Restricted elimination diet	Healthy food advice		
During week 9	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT) SDQ (P, T) Blood samples taken	ACS, ARS, SPI (LP: P) SDQ (P)	41	
Second phase*				
Weeks 10–11	First double-blind challenge	Healthy food advice		
Week 11	ACS, ARS, SPI† (LP: P, T) ARSt, SPI† (JT) SDQ† (P, T) Blood samples taken†	ACS, ARS (LP: P)		
Weeks 12–13	Second double-blind challenge	Healthy food advice		
End of week 13	ACS, ARS, SPI† (LP: P, T) ARSt, SPI† (JT)	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT)		

Arroz, carne, vegetales, peras, patatas, frutas, cereales y agua

- FASE 1

THE LANCET

Search for [] in All Fields GO

Home | Journals | Specialties | Clinical | Global Health | Audio | Conferences | Information for | Help

The Lancet, Volume 377, Issue 9764, Pages 494–503, 5 February 2011
doi:10.1016/S0140-6736(10)62227-1 | Cite or Link Using DOI

Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial

Dr Lily M. Pelsser MSc PhD, Elias Frankena PhD, Jan Toorman MD, Prof Huub E. Savelkoul PhD, Prof Anthony E. Dubois MD, Rob Rodriguez Perreira MD, Tim A. Haagen MD, Manda N. Rummelse PhD, Prof Jan K. Buitelaar MD

Weeks 1–3	No foods excluded	No foods excluded
Week 1	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT) Blood samples taken	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT) Blood samples taken
End of week 1	50	50
During week 3	Randomisation	Randomisation
During week 3	ACS, ARS (LP: P) SDQ (P, T)	ACS, ARS (LP: P) SDQ (P, T)
First phase		
Weeks 4–9	Restricted elimination diet	Healthy food advice
During week 9	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT) SDQ (P, T) Blood samples taken	ACS, ARS, SPI (LP: P) SDQ (P)
41		
Second phase*		
Weeks 10–11	First double-blind challenge	Healthy food advice
Week 11	ACS, ARS, SPI† (LP: P, T) ARS†, SPI† (JT) SDQ† (P, T) Blood samples taken†	ACS, ARS (LP: P)
Weeks 12–13	Second double-blind challenge	Healthy food advice
End of week 13	ACS, ARS, SPI† (LP: P, T) ARS†, SPI† (JT)	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT)

Arroz, carne, vegetales, peras, patatas, frutas, cereales y agua

- FASE 1
- Mayor restricción en no respondedores (semana 6)

THE LANCET

Search for [] in All Fields GO

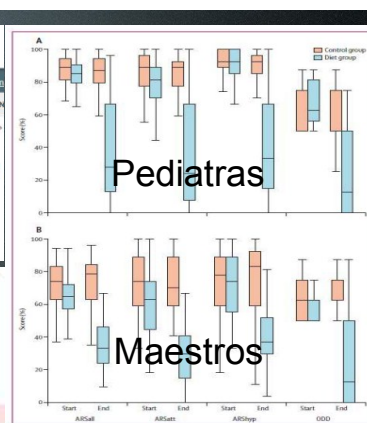
Home | Journals | Specialties | Clinical | Global Health | Audio | Conferences | Information for | Help

The Lancet, Volume 377, Issue 9764, Pages 494–503, 5 February 2011
doi:10.1016/S0140-6736(10)62227-1 | Cite or Link Using DOI

Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial

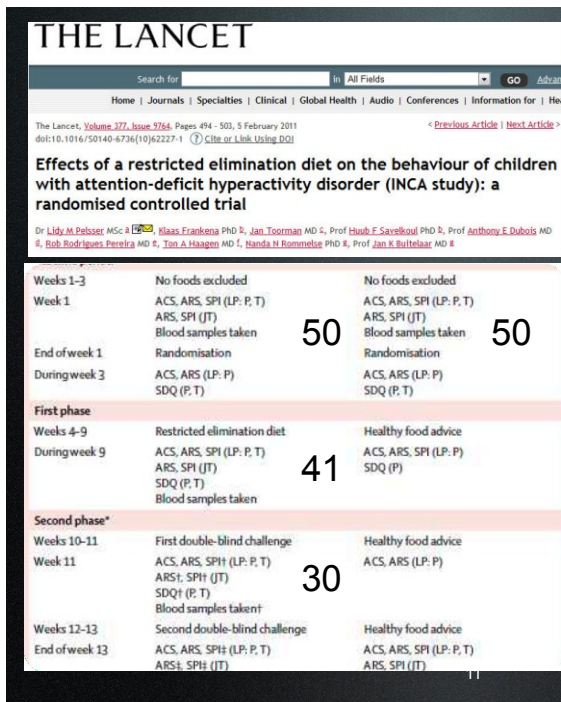
Dr Lily M. Pelsser MSc PhD, Elias Frankena PhD, Jan Toorman MD, Prof Huub E. Savelkoul PhD, Prof Anthony E. Dubois MD, Rob Rodriguez Perreira MD, Tim A. Haagen MD, Manda N. Rummelse PhD, Prof Jan K. Buitelaar MD

Weeks 1–3	No foods excluded	No foods excluded
Week 1	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT) Blood samples taken	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT) Blood samples taken
End of week 1	50	50
During week 3	Randomisation	Randomisation
During week 3	ACS, ARS (LP: P) SDQ (P, T)	ACS, ARS (LP: P) SDQ (P, T)
First phase		
Weeks 4–9	Restricted elimination diet	Healthy food advice
During week 9	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT) SDQ (P, T) Blood samples taken	ACS, ARS, SPI (LP: P) SDQ (P)
41		
Second phase*		
Weeks 10–11	First double-blind challenge	Healthy food advice
Week 11	ACS, ARS, SPI† (LP: P, T) ARS†, SPI† (JT) SDQ† (P, T) Blood samples taken†	ACS, ARS (LP: P)
Weeks 12–13	Second double-blind challenge	Healthy food advice
End of week 13	ACS, ARS, SPI† (LP: P, T) ARS†, SPI† (JT)	ACS, ARS, SPI (LP: P, T) ARS, SPI (JT)

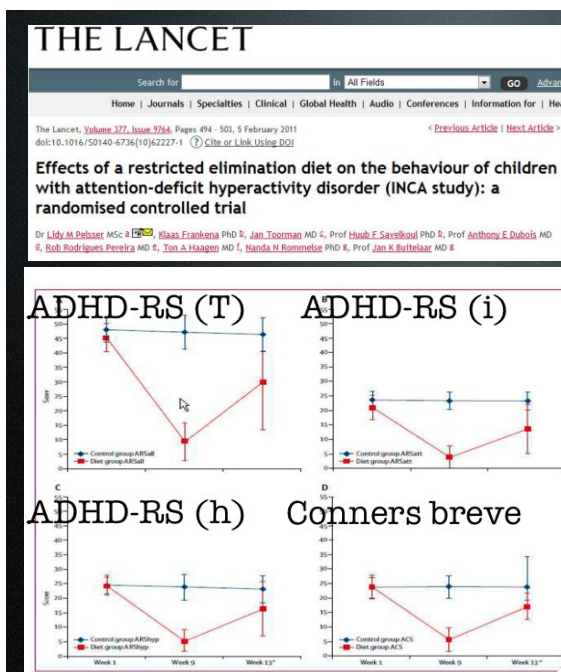
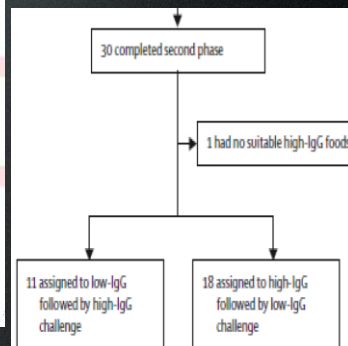


Al final de la FASE 1

- Mejoría del 64% en síntomas de TDAH y de TND



Los que mejoran > 40% en ADHD-RS pasan a la FASE 2 (doble ciego)



Tras la reintroducción de la dieta normal un 63% (19) recayeron.

Sin relación con los niveles de Ig

Dexfedrina y benzedrina



13

Parkinsonismo asociado al uso de Dexfedrina y Benzedrina

	American Academy of Neurology (AAN) 63rd Annual Meeting. Released February 20, 2011, ahead of presentation
Metodología	Estudio de cohortes
Fuente	Multiphasic Health Checkup Cohort Exam (1964 and 1973).
Población	66,438 personas, seguidas una media de 38.8 años, desde una edad media de 36 (ninguno tenía E. de Parkinson)
Objetivo	Exposición a Benzedrina o Dexedrina

14

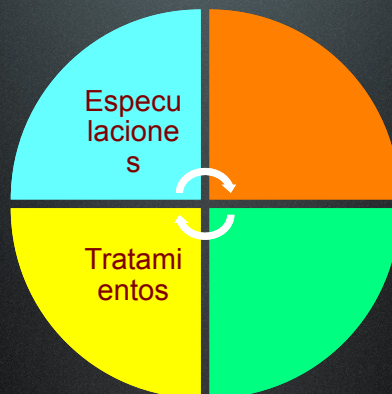
Parkinsonismo asociado al uso de Dexfedrina y Benzedrina

	Hazard Ratio [HR]	[CI] 95%
¿Tomaba Dexfedrina o Benzedrina?	1.56 (Mujeres 1.55) (Hombres 1.60)	1.01 - 2.40
¿Tomaba fármacos para perder peso?	0.95	0.75 - 1.21

- Incremento del riesgo: 56 %
- Diagnóstico de E. de Parkinson en 1154 de los 66438 participantes (la mayoría a los 70 años).

15

Atomoxetina y menopausia



16

Atomoxetina en el climaterio

- Estudio doble ciego, controlado frente a placebo.
- Atomoxetina 80 mg/día
- 6 Sem ATX – 4 S lavado – 6 S ATX
- 16 mujeres con quejas de memoria
- Sin TDAH u otro trastorno.
- Instrumento (auto): The Brown Attention Deficit Disorder Scale (BADDs)
- Resultados del BADDs
 - BASAL: 37.9 (todas), 42.3 (las 12 que concluyeron el estudio)
 - ATX: 25.5 ($p = .009$).
 - Placebo: 30.1 ($p = .2$).

17

Menopause. Posted online February 2, 2011

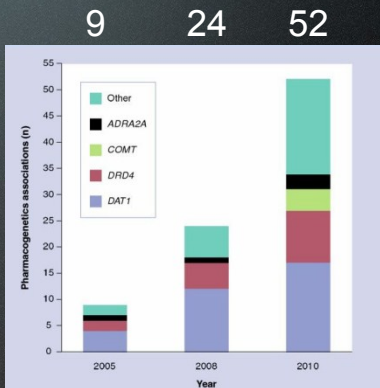
GENÉTICA



18

Farmacogenómica

- Número de asociaciones farmacogenéticas en la respuesta al MPH en TDAH.
- - ADRA2A: alpha-2A-adrenergic receptor gene;
- COMT: Catechol-O-methyl-transferase;
- DAT1/SLC6A3: Dopamine transporter;
- DRD4: Dopamine D4 receptor gene.

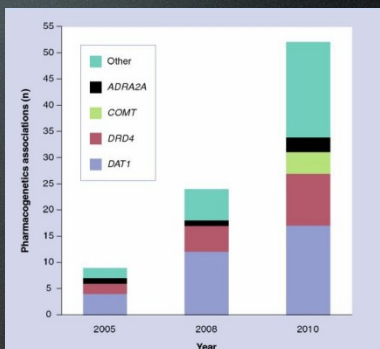


A Current Update on ADHD Pharmacogenomics
Christian Kieling; Júlia P Genro; Mara H Hutz; Luis Augusto Rohde
Pharmacogenomics. 2010;11(3):407-419.

19

Farmacogenómica

- Problemas
 - Heterogeneidad de diseños, instrumentos y sujetos.
 - Análisis de los datos
- Sigue siendo un misterio
- El mayor consenso es para el ADRA2A



20

J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2011;50:1129-1139

OTRO DE FARMACOGENÉTICA

- DRD4 (liberación DA) y DAT (degradación DA)
- 89 niños de 7 a 11 años con TDAH (73% varones) nunca tratados.
- Placebo (1 semana) + OROS-MPH (3 dosis crecientes)
 - 18, 27, o 36 mg (< 25 kg)
 - 18, 36, o 54 mg (> 25 kg)

RESULTADOS

- Polimorfismo DRD4 = mayor respuesta a los incrementos de dosis.
 - Sobre todo en hiperactividad-impulsividad.
- Variantes del DAT = peores respuestas al fármaco.

J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.
2011;50:1129-1139

21

Más de farmacogenómica (ahora extrapolada)

- Estudio en ratones
- De una variante del DRD4: la D4.7
 - La que más consistentemente parece influir en la respuesta al MPH.
- La variante D4.7 es incapaz de interactuar con la versión corta del D2
- Así el D2S NO reduce la liberación de Glutamato en las regiones cerebrales asociadas al TDAH.
- POR LO QUE el MPH puede actuar (también) reduciendo el Glutamato (al amplificar la interacción D4/D2S).

Estimulantes en autismo



23

¿Puede reducir el MPH los síntomas de TDAH en el autismo?

- Pocos datos fiables.
- El estudio más conocido data del 2005
 - Realizado por la *Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network*,
 - Mostró **mejorías** en hiperactividad, atención y quizá en habilidades de comunicación.
 - Y tendencia a **empeorar** la irritabilidad y el aislamiento social.
 - (Tasas de respuesta muy variables)

24

Un nuevo estudio similar

- Sujetos
 - 19 niños y 5 niñas con **S. Asperger** y síntomas notables de TDAH.
 - Edad media: 8.9 años. CI medio: 80
- Metodología:
 - Doble ciego, controlado **frente a placebo** con un lavado de una semana.
 - Cuatro dosis diferentes en cuatro semanas consecutivas: **(1)** Placebo, **(2)** MPH bajo, **(3)** MPH medio y **(4)** MPH alto.
 - Dos tomas diarias: **A las 8** de la mañana (ER-MPH, 10-40 mg) **y a las 4** de la tarde (2.5-10 mg)

International Meeting on Autism Research (IMFAR)
10th Anniversary Meeting: Abstract 113.002.
Presented May 13, 2011. funded by the National
Institutes of Health

25

Cambios producidos por el MPH en Asperger

Mejorías frente a Placebo	Padres	Maestros
Inquietud	+	+
Impulsividad	+	+
Labilidad	+	+
Hiperactividad	+	+
Negativismo	+	-
Irritabilidad	+ (p = .004)	-
Taquilalia	+ (p = .010)	-
Letargia	-	-
Estereotipias	-	-

Crecimiento



27

Influencia de los estimulantes en la respuesta a la GH

	Rose et al. Pediatric Academic Societies (PAS) and Asian Society for Pediatric Research 2011 Annual Meeting: Abstract 1402.24. Presented April 30, 2011
Fuente: The American Norditrophin Studies	• Web-Enabled Research (ANSWER) registry. • Datos de eficacia y seguridad de más de 11.000 niños (desde el 2002) • 7428 pacientes con • Deficiencia de GH, Panhipopituitarismo, S. Turner, S. Noonan, Baja talla idiopática, Nacidos pequeños para la edad gestacional y Otros problemas de talla baja. • <i>De los cuales 1055 presentan TDAH</i>
Objetivo	Valorar la influencia de las anfetaminas, la pemolina y el metilfenidato en el crecimiento (estudio a 3 años)

Influencia de los estimulantes en la respuesta a la GH

- IMC semejante en todo el estudio en ambos grupos.
- La proporción de pacientes que alcanzan una altura de 2 DS o más a los 3 años es similar (83% frente a 85%)

Evolución Ponderal	1	2	3
TDAH (+) (n = 1055)	18%	40%	62%
TDAH (-) (n = 6373)	20%	41%	63%
	P = .133	P = .776	P = .219

Al cabo de 3 años los estimulantes no interfieren en el crecimiento de los niños que toman GH

29

TABACO Y OTRAS DROGAS



30

Influencia familiar en el uso de tóxicos

American Academy of Addiction Psychiatry (AAAP)
22nd Annual Meeting and Symposium: Poster
Abstract 21. Presented December 9, 2011.



Influencia familiar en el uso de tóxicos

- Estudio de casos y controles familiar (11 años)
- Niñas de 6 a 17 años
 - Con TDAH (n = 140)
 - Sin TDAH (n = 122)
- Resultados
 - Al inicio: **33% de los padres** tenían un TUS (17% drogas, 26% alcohol).
 - Al final: **31% de las hijas** tenía un TUS.
- Influencia Materna
 - **Claramente significativa**
 - [OR], 3.87;
 - 95% confidence interval [CI], 1.10 - 13.53;
 - P = .03).
 - Independiente del TDAH, riesgo familiar o socioeconómico.
- Influencia Paterna
 - **NS.**

December, 2011

Psicopatología asociada a fumar durante el embarazo

679 niños, 4 años, Retrospectivo

- Variables no controladas
 - Niveles de tabaquismo
- PROCEDIMIENTO: 150 minutos.
- Visita al hogar:
 - observación de interacciones (45 min),
 - entrevista DISC-YC,
 - recogida de cuestionarios:
- Variables controladas:
 - E. Socioeconomico,
 - Estrés vital
 - Conflictividad familiar
 - Depresión materna
 - Disciplina materna
 - Vínculo madre-hijo
 - Afecto negativo del niño (ANN)
 - Control ineficaz

John V. Lavigne; Joyce Hopkins; Karen R. Gourze; Fred B. Bryant; Susan A. LeBailey; Helen J. Binns; Paul M. Lavigne. Is Smoking During Pregnancy a Risk Factor for Psychopathology in Young Children? A Methodological Caveat and Report on Preschoolers. Journal of Pediatric Psychology. 2011;86(1):21-31.

Psicopatología asociada a fumar durante el embarazo

- TDAH
 - Diagnostic Interview Schedule for Children-Parent Scale-Young Child: DISC-YC;
 - Child Symptom Inventory (CSI) ADHD scales
 - DuPaul ADHD Rating Scales
- TND
 - DISC-YC ODD scale,
 - CSI ODD scale,
 - Eyberg Scale
- ANSIEDAD
 - DISC-YC generalized anxiety scale,
 - CSI generalized anxiety scale
 - CSI separation anxiety scale
- DEPRESIÓN
 - DISC-YC major depression scale;
 - CSI major depression scale,
 - CSI dysthymia scale)

Psicopatología asociada a fumar durante el embarazo

- NO se encontró una relación significativa entre FUMAR durante el embarazo y...
 - **TDAH (i), T. Internalizados o ANN**
 - tras incluir el resto de variables.
 - **TND, TDAH (h) o (c)**
 - INCLUSO sin considerar el resto de factores de riesgo o variables.
- Quizá los efectos aparecen MÁS TARDE.

John V. Lavigne; Joyce Hopkins; Karen R. Gourze; Fred B. Bryant; Susan A. LeBailly; Helen J. Binns; Paul M. Lavigne. **Is Smoking During Pregnancy a Risk Factor for Psychopathology in Young Children? A Methodological Caveat and Report on Preschoolers.** Journal of Pediatric Psychology. 2011;86(4):321-31.

Children and Secondhand Smoke Exposure



Excerpts from

The Health Consequences
of Involuntary Exposure
to Tobacco Smoke

A Report of the Surgeon General

Department of Health and Human Services

ARCHIVES OF PEDIATRICS & ADOLESCENT MEDICINE

Vol. 165 No. 4, April 2011

Article

ONLINE FIRST Objectively Measured Secondhand Smoke Exposure and Mental Health in Children

Evidence From the Scottish Health Survey

Mark Hamer, PhD; Tamsin Ford, PhD; Emmanuel Stamatakis, PhD; Samantha Dockray, PhD; G. David Batty, PhD

ARCHIVES OF PEDIATRICS & ADOLESCENT MEDICINE

Vol. 165 No. 4, April 2011

Article

Secondhand Smoke Exposure and Mental Health Among Children and Adolescents

Frank C. Bandiera, MPH; Amanda Kalaydjian Richardson, PhD; David J. Lee, PhD; Jian-Ping He, MD, MSC; Kathleen R. Merikangas, PhD

Consecuencias mentales de ser fumadores pasivos en la infancia

- Estudio de cohortes del National Health and Nutrition Examination Survey (2001 to 2004)
- 2901 niños no fumadores (1114 entre 8 y 11 años, 1787 entre 12 y 15)
- Niveles de Cotinina, DSM-IV (MDD, GAD, ADHD, conduct disorder, and panic disorder)
- Covariantes: asma, humo en el embarazo, pobreza, proteína C-reactiva
- Media de síntomas
 - MDD: 4.93
 - TDAH: 3.94
 - GAD: 2.86
 - T. CONDUCTA: 1.34
 - T. PÁNICO: 0.29

37



Consecuencias de la exposición al humo del tabaco

Los niveles séricos de COTININA

se relacionan con:

**** TDAH ****

MDD

GAD

T. CONDUCTA

Y NO lo hacen con

T. PÁNICO

Table 2

Associations Between Secondhand Smoke Exposure and DSM-IV Symptoms Among Children and Adolescents in the 2001 to 2004 NHANES

Model ^a	Major Depressive Disorder			Generalized Anxiety Disorder			Panic Disorder			Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder			Conduct Disorder		
	b Level	SE	P Value	b Level	SE	P Value	b Level	SE	P Value	b Level	SE	P Value	b Level	SE	P Value
1 (n = 2637)	.28	.06	<.001	.16	.05	<.01	.01	.01	.10	.58	.07	<.001	.28	.04	<.001
2 (n = 2584)	.21	.08	.01	.16	.06	.01	.01	.01	.38	.39	.08	<.001	.17	.06	<.01
3 (n = 2524)	.22	.08	.01	.16	.06	.01	.01	.01	.37	.40	.08	<.001	.18	.06	<.01

Por cada aumento de 1 unidad de los niveles de cotinina hubo un incremento de 0.40 síntomas de TDAH.

38

FACTORES DE RIESGO

Perinatales - Ambientales



39

Influencia del peso al nacer

	Birth Weight and Health and Developmental Outcomes in US Children, 1997-2005 Sheree L. Boulet; Laura A. Schieve; Coleen A. Boyle. Maternal and Child Health Journal. 2011;15(7):836-844
OBJETIVO	averiguar la asociación entre el peso al nacer y la prevalencia de trastornos del desarrollo.
MUESTRA	87.578 niños de 3 a 17 años con información sobre -Su peso al nacer -Su desarrollo (información obtenida de los padres)
FUENTE	1997-2005 National Health Interview Survey (NHIS) Sample Child Core

40

Influencia del peso al nacer

	1,000–1,499	1,500–1,999	2,000–2,499	2,500–2,999	3,000–3,499	3,500–3,999	4,000–5,999
	N = 677	N = 1,388	N = 4,575	N = 15,718	N = 31,91	N = 23,605	N = 9,705
≥1 DDs (%)	28.3*	22.4*	17.0*	13.5*	12.3	12.2**	13.3*
≥1 DDs (OR)	3.4	2.3	1.6	1.2	1.1	Ref	1.0
	(2.6–4.3)	(1.9–2.7)	(1.4–1.8)	(1.1–1.3)	(1.0–1.1)		(0.9–1.1)
≥3 DDs (%)	6.7*	4.1*	2.9*	1.5	1.4	1.2**	1.2
≥3 DDs (OR)	6.5	3.6	2.6	1.2	1.2	Ref	1.0
	(4.2–10.2)	(2.4–5.4)	(2.0–3.5)	(1.0–1.5)	(1.0–1.5)		(0.8–1.3)
ADD/ADHD (%)	9.7*	9.2*	7.3*	6.2	6.0	6.1**	6.5
ADD/ADHD (OR)	2.0	1.8	1.4	1.2	1.0	Ref	1.0
	(1.3–2.8)	(1.4–2.2)	(1.2–1.6)	(1.1–1.3)	(1.0–1.1)		(0.9–1.1)

Influencia del Apgar al nacer

- MUESTRA: nacidos en Dinamarca entre 1988 y 2001 (980.902)

- Desde: los 3 años
Hasta: 2006

- RESULTADOS: 8.234 niños de los 903.515 analizados (9.1%) presentaron TDAH (82% varones).

- MIDE: Efecto del APGAR al nacer en el TDAH.

APGAR	HR	CI (95%)
1-4	1,75	1,15-2,11
5-6	1,63	1,25-2,11

J Pediatr., January 18, 2011
(Published online)

Riesgo de TDAH en prematuros

- MUESTRA: Nacidos en Suecia entre 1987 y 2000 (1.180.616),
- Desde: El 1er Tto para TDAH
Hasta: 2006
- RESULTADOS: 7506 niños recibieron medicación (6,3%)
- MIDE: El efecto de la edad gestacional al nacer en relación con el TDAH.

Week	23-28	29-32	33-34	35-36*	37-38	39-41
OR	2.1	1.6	1.4	1.3	1.1	1
95% CI	1.4 - 2.7	1.4 - 1.7	1.2 - 1.7	1.1 - 1.4	1.1 - 1.2	

El impacto de el parto entre la 33 y 36 semanas fue mayor entre las madres con menor nivel educativo

El peso al nacer y el APGAR no se correlacionó

Niveles de Triclorofenol y TDAH

- FUENTE: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (1999-2004). Incluye análisis urinarios.
- MUESTRA: 2546 niños, de 6 a 15 años. Análisis de 2539.
- Diagnóstico (Variable primaria): Respuesta de los padres a una pregunta simple. 200 casos. Análisis de 183
- Covariables: las habituales (demográficas, socioeconómicas, bajo peso, exposición a plomo, problemas perinatales, etc)
- Mayor prevalencia de TDAH entre niños:
 - Varones ($p < 0.0001$),
 - Blancos NO latinos ($p < 0.0001$),
 - Grupos de mayor edad ($p = 0.0012$),
 - Expuestos a tabaco materno ($p = 0.005$)
 - Con mayores niveles séricos de cotinina ($p = 0.0005$).
 - De bajo peso al nacer ($p = 0.09$)

Niveles de Triclorofenol y TDAH

Chemicals	Total sample (n)	Cases (n)	Crude odd ratios	Adjusted odd ratios*
2,4,5-TCP				
Below the LOD	1776	145	Referent group	Referent group
<Median (1.03 µg/g)	367	30	1.27 (0.78 to 2.06)	1.01 (0.47 to 2.20)
≥Median (1.03 µg/g)	368	24	0.89 (0.48 to 1.65)	0.98 (0.48 to 1.99)
p for trend	–	–	0.72	0.95
2,4,6-TCP				
Below the LOD	846	56	Referent group	Referent group
<Median (3.58 µg/g)	834	84	1.84 (1.25 to 2.72)	1.54 (0.97 to 2.43)
≥Median (3.58 µg/g)	834	59	1.56 (1.12 to 2.16)	1.77 (1.18 to 2.66)
p for trend	–	–	0.008	0.006

REFRACTARIEDAD de los tratamientos



Article

Clonidine Extended-Release Tablets as Add-on Therapy to Psychostimulants in Children and Adolescents With ADHD

This Article

Published online May 9, 2011

(doi: 10.1542/peds.2010-1260)

- [Abstract Free](#)
- [Full Text \(PDF\)](#)

- Article Type

- Estudio controlado aleatorio (FASE 3).
- Niños de 6 a 17 años "refractarios" (ADHD-RS-IV >26 tras 4 semanas) a estimulantes.

	CLON-XR (n = 102)	Placebo (n = 96)
ADHD-RS-IV (tras 5 semanas)	-7.83	-1.13 (p = 0.009)
E. Adversos	45%	41%

47

Guanfacina SR (aprobada por la FDA)

Agonista selectivo alfa 2A

- Doble ciego, aleatorio, 9 semanas.
- 455 niños respuesta subóptima con estimulantes.
- 1-, 2-, 3-, o 4-mg una vez al día.

Reducción significativa de la ADHD-RS frente a placebo

- Efectos adversos (> 5% de los casos)
Frecuentes: somnolencia, fatiga, insomnio, mareo y dolor abdominal.
Otros: hipotensión, bradicardia y síncope.
- Tasas de abandono del estudio.
3% del grupo de tratamiento activo.
1% del grupo de tratamiento con placebo.

48

February 28, 2011

PREESCOLARES



49

Nueva Guía de la AAP: 10 años después

- Edad: 4 a 18 años
- Concepto: Crónico
- Foco: Comorbilidades.
- Diagnóstico (DSM)
 - 2 Ambientes
- SE ANUNCIAN
 - Nuevas herramientas de monitorización y seguimiento
 - Nuevos algoritmos de control
 - Nuevos recursos para padres
 - AAP ADHD Toolkit 2nd Ed.
- Tratamiento
 - Basado en pruebas (evidences)
 - Preescolares:
 - 1.- TCC
 - 2.- MPH
 - Escolares:
 - TCC + Fármacos
 - Casos incompletos
 - TCC

ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatrics. 2011;128:1007-1022

Article

A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Atomoxetine in Young Children With ADHD

This Article

Published online March 21, 2011

(doi: 10.1542/peds.2010-0825)

• [Abstract Free](#)

• [Full Text \(PDF\)](#)

- Article Type

- El primer estudio controlado aleatorio de ATX en niños PREESCOLARES con TDAH.
- 68% varones, 86% blancos, edad media 6.1 años, 82% subtipo combinado, 33% con TND.

Atomoxetina en preescolares

- 8 semanas de duración
- Dosis:
 - Inicial 0.5 mg/kg/día,
 - Máxima 1.8 mg/kg/día,
 - Media 1.4 mg/kg/día.
- No se entrenó a los padres.

	ATX (44)	Placebo (49)
Descenso del ADHD-RS (padres)	13.2	5.8 (p=0.009)
Descenso del ADHD-RS (maestros)	12.5	5.0 (p=0.02)
CGI-IS (mucho-isimo mejor)	40%	22% (n.s.)
CGI-SS (moderado-marcada-grave)	62%	77% (n.s.)
Tamaño del efecto (padres)	0.7	
Tamaño del efecto (maestros)	0.6	
NNT	6 (n.s.)	

ADULTOS



Timothy E Wilens; Nicholas R Morrison; Jefferson Prince. **An Update on the Pharmacotherapy of Attentiondeficit/Hyperactivity Disorder in Adults.** Expert Rev Neurother. 2011;11(10):1443-1465

Estimulantes en adultos

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Analíticas: Sin hallazgos
- Psicosis: Ninguna
- Abuso: escaso
- Empeoramiento del abuso: No
- Seguridad cardiovascular: Sí
- E. Secundarios: Semejantes a niños

FUENTE

	Niños	Adultos
Estudios controlados	> 300	Corto plazo: 25 (n = 2804) Medio plazo: 8 (n = 853) Largo plazo: 7 (n = 1136)
Respuesta positiva	> 70%	25 – 78% (CP: 60%, LP: 74%)

Fármacos noradrenérgicos en adultos

- **Atomoxetina**
 - 8 estudios controlados y 6 abiertos (2938 sujetos).
 - Los datos a largo plazo muestran efectividad.
- **Alfa agonistas (Clonidina / Guanfacina)**
 - Se usan en niños con marcada hiperactividad o agresividad.
 - No están aprobadas en adultos.
 - Hay escasos datos sobre seguridad, tolerabilidad y eficacia.

55

Antidepresivos en adultos (I)

- **Bupropion**
 - 6 estudios controlados y 4 abiertos (507 sujetos)
 - En uno de ellos (6 semanas, doble ciego frente a placebo, 200 mg de Bupropion-SR cada 12 horas):
 - 42% reducción de la ADHD-RS
 - 52% respondedores.
 - Dosis diaria habitual necesaria: 400-450 mg
 - Inicio de acción retrasado.

56

Antidepresivos en adultos (II)

- **Antidepresivos tricíclicos**
 - Sólo hay dos estudios publicados en adultos.
- **IMAOs (Inhibidores de la MAO)**
 - Pargilina / Deprenilo.
 - Estudios abiertos. Mejorías modestas.
 - Selegelina(L-Deprenilo)
 - Muy modestas mejorías.
 - Moclobemida,
 - No ha demostrado eficacia.

57

Modafinilo en adultos

- Un estudio controlado reportó un 48% de respondedores.
- Otros estudios no han encontrado eficacia.

58

Agentes experimentales en adultos

- **Aminoácidos**
 - Estudios abiertos (L-DOPA, Tirosina). Resultados insatisfactorios.
- **Fenilalanina**
 - Estudios controlados. Resultados insatisfactorios.
- **Nicotina**
 - Un estudio multicéntrico reciente de diseño paralelo. No demuestra efecto positivo.
- **Inhibidores de la colinesterasa.**
 - No hay estudios publicados que demuestren un efecto positivo en adultos.

59

Agentes experimentales en adultos

- **Nomifensina**
 - Un estudio abierto con resultados positivos. Hay problemas de seguridad con este antidepresivo.
- **S-adenosilmetionina (SAME),**
 - Un estudio abierto con resultados positivos.
- **Agonistas histamínicos.**
 - Un estudio controlado reciente. Sin diferencias con el placebo.
- **Memantina**
 - Estudios abiertos. Aparente efectividad.

60

Psicoterapia en adultos

- **Coaching y entrenamiento en organización**
 - Parece útil, pero poco estudiado.
- **Psicoterapias tradicionales orientadas a la introspección.**
 - No parecen ser eficaces
- **Terapia Cognitiva Conductual adaptada para adultos.**
 - Estudios controlados recientes apuntan su utilidad tanto individual como grupalmente, sólo o con fármacos.

61

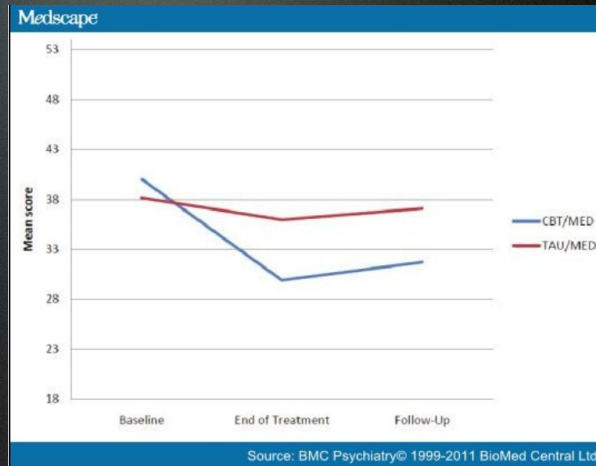
TCC en adultos tratados con TDAH persistente

- Estudio controlado aleatorio de la TCC *Reasoning and Rehabilitation for ADHD Youths and Adults (R&R2ADHD)*
 1. Módulo neurocognitivo
 2. Resolución de problemas
 3. Control emocional
 4. Habilidades prosociales
 5. Razonamiento crítico
- Dos grupos:
 - CBT/MED
 - TAU/MED (Treatment As Usual + MED)
- R&R2ADHD es una TCC de 15 sesiones desarrollada en 2007 para jóvenes y adultos con TDAH y conducta antisocial.

Brynjar Emilsson; Gisli Gudjonsson; Jon F Sigurdsson; Gisli Baldursson; Emil Einarsson; Halldora Olafsdottir; Susan Young. Cognitive Behaviour Therapy in Medication-treated Adults With ADHD and Persistent Symptoms. A Randomized Controlled Trial. BMC

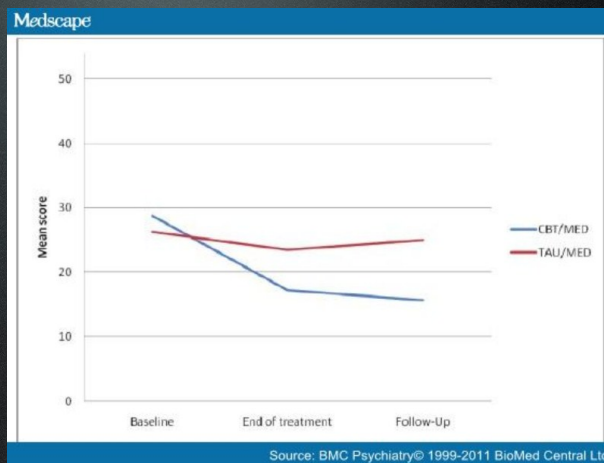
TCC en adultos tratados con TDAH persistente

Independent evaluator rated changes in unadjusted means on the K-SADS ADHD measure.



TCC en adultos tratados con TDAH persistente

Figure 3. Self-reported changes in unadjusted means on the Barkley ADHD Current Symptom Scale



Seguridad Cardiovascular de los estimulantes



65

RCV: Antecedentes

- April 6, 2006, *New England Journal of Medicine*, Nissen
 - Posible aumento de riesgo de muerte súbita, infarto de miocardio o ACV en relación con los estimulantes.
- May 6, 2008, *Circulation*, Vetter and colleagues
 - La American Heart Association recomienda practicar un ECG antes del inicio de tratamiento con estimulantes en niños.
- August 2008, *Pediatrics*, Perrin and colleagues
 - Comunican que se ha recomendado a la FDA poner un “black-box warning” a los estimulantes
- 2011
 - Cambio en la ficha técnica de Atomoxetina

66

RCV 2011

- Niños -

N Engl J Med. 2011;365:1896-1904

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) / FDA.

- Datos de 1,200,438 niños y adultos jóvenes con TDAH (1986 a 2002)
- Esto es: 2,579,104 personas-año de seguimiento.
- Y 373,667 personas-año de uso activo de fármacos para el TDAH.
- Criterios de inclusión
 - Tomar MPH, ANF, ATX o Pemolina.
 - Edad: 2 a 24 años.
 - Ausencia de una enfermedad potencialmente mortal.
- Criterios de exclusión.
 - Haber padecido un IAM o un ACV en los 365 días previos.

ADHD Drugs and Serious Cardiovascular Events in Children and Young Adults

67

Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al.
New Engl J Med. 2011;365:1896-1904

RCV 2011

- Niños -

N Engl J Med. 2011;365:1896-1904

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) / FDA.

- Variable primaria: CV grave
 - Muerte súbita CV
 - IAM
 - ACV.
- Por cada paciente tratado
 - DOS controles de la misma edad, año de nacimiento y sexo.
- Medias
 - Edad :11.1 (8.7 - 12.0 años).
 - Seguimiento: 2.1 (1.5 - 3.9 años)
- 2,579,104 personas-año.
- Al inicio los pacientes bajo tratamiento activo (frente a los no tratados) tenían:
 - Más uso de los sistemas de salud
 - Mayor prevalencia de T. Psiqui.
 - Mayor uso de psicofármacos
 - Mayor probabilidad de Asma, Convulsiones y Malformaciones congénitas CV.

ADHD Drugs and Serious Cardiovascular Events in Children and Young Adults

68

Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al.
New Engl J Med. 2011;365:1896-1904

RCV 2011

- Niños -

N Engl J Med. 2011;365:1896-1904

- 81 suceso CV graves (3.1 /100,000 personas-año):
 - 33 Muertes súbitas cardíacas
 - 9 IAM
 - 39 ACV.
- Tto activo: 7 / 373,667 P-A
- Tto previo: 25 / 607,475 P-A
- Nunca Tto: 49 /1,597,962 P-A

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) / FDA.

- En comparación con controles:
 - Tto actual y previo NO tienen un riesgo aumentado para cada uno de los CV graves.
 - MPH no se asocia con un riesgo aumentado de CV grave (HR, 0.96; 95% CI, 0.31 - 2.97).
- Tampoco hay mayor riesgo si se comparan subgrupos:
 - Nuevos Ttos y Controles de 2-17 a.
 - Tto Activo y Controles con Malformaciones CV
 - Niños sin trastorno psiquiátrico

ADHD Drugs and Serious Cardiovascular Events in Children and Young Adults

Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al.
New Engl J Med. 2011;365:1896-1904

69

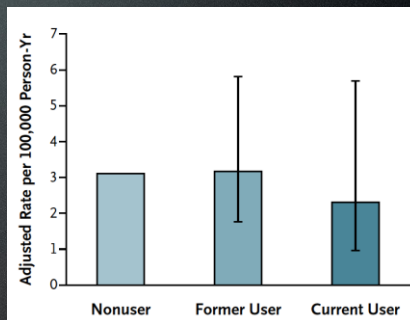
RCV 2011

- Niños -

N Engl J Med. 2011;365:1896-1904

- Current users vs nonusers (HR, 0.75; 95% CI, 0.31 - 1.85)
- Former users vs nonusers (HR, 1.03; 95% CI, 0.57 - 1.89)
- Current users vs former users (HR, 0.70; 95% CI, 0.29 - 1.72)

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) / FDA.



ADHD Drugs and Serious Cardiovascular Events in Children and Young Adults

Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al.
New Engl J Med. 2011;365:1896-1904

70

RCV 2011

- Niños -

N Engl J Med. 2011;365:1896-1904

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) / FDA.

- The risk for serious cardiovascular events is not increased in children and young adults with current or former ADHD drug use compared with nonusers or in current users compared with former users.

- The risk for sudden cardiac death, acute myocardial infarction, or stroke is not increased in children and young adults who currently or formerly used ADHD drugs compared with those who have never used these drugs

ADHD Drugs and Serious Cardiovascular Events in Children and Young Adults

71

Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al.
New Engl J Med. 2011;365:1896-1904

RCV 2011

- Adultos -

DICIEMBRE DE 2011

- Datos de salud de 150,658 adultos de 25-64 años tratados con MPH, ATX o AMF
- Por cada paciente, dos controles pareados.
- Variables primarias: IAM o Muerte Súbita CV

CONCLUSIÓN:

- Results do not support an association between the use of ADHD medications in young and middle-aged adults and the risk of MI or SCD

Habel LA, Cooper WO, Sox CM, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. JAMA. 2011 (published online December 12, 2011; doi: 10.1001/jama.2011.1830).



72

RCV 2011 - Adultos -

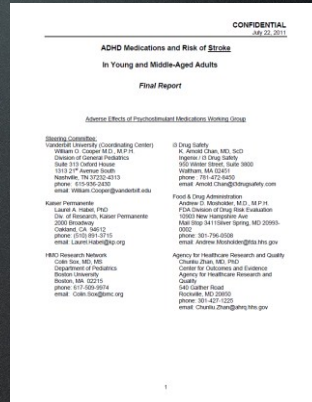
DICIEMBRE DE 2011

- Datos de salud de 150,658 adultos de 25-64 años tratados con MPH, ATX o AMF
- Por cada paciente, dos controles pareados.
- Variables primarias: ACV isquémico o hemorrágico

CONCLUSIONES

- Results do not support an elevated risk of stroke associated with use of ADHD medications in young and middle-aged adults

Habel LA, Cooper WO, Sox CM, et al. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. JAMA. 2011 (published online December 12, 2011); doi: 10.1001/jama.2011.1830.

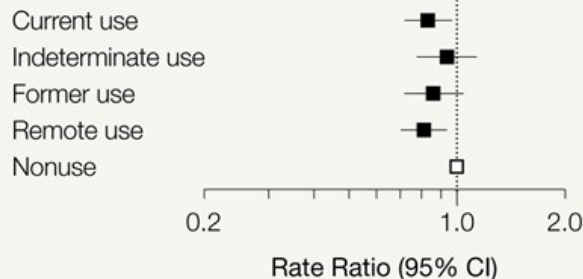


July 2011

73

RCV 2011 - Adultos -

Myocardial infarction, sudden cardiac death, or stroke



December 12, JAMA.
2011;306(24):2673-2683.

74

2012 2013 2014



75

Metadoxina en adultos

Antagonista del receptor 5-HT

- **FASE 1:** SEGURIDAD.
- **FASE 2:** Seguridad y EFICACIA. Doble ciego aleatorio. 120 pacientes. Placebo o 1400 mg of MG01C1 por 6 semanas.
- **FASE 3:** PLANIFICADA para el 2012 en adultos y después en niños.

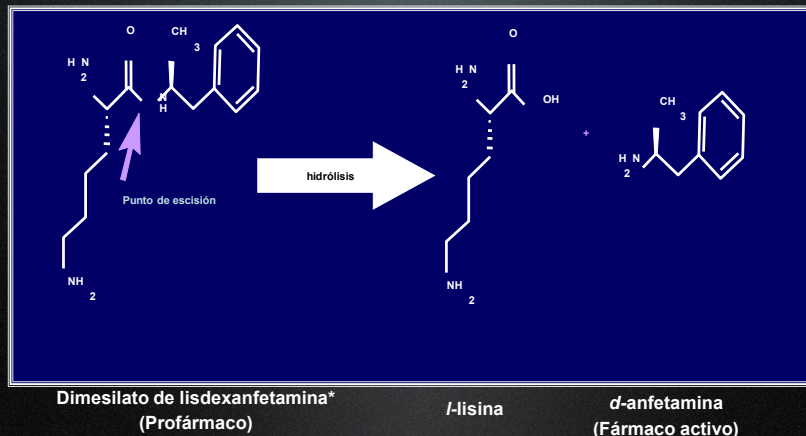
CARRS-INV: Conners' Adult ADHD Rating Scale-Investigator Rated Total ADHD Symptoms Score

Mejoría del CARRS-INV	MTDX	Placebo
> 25%	56%	36% (p < .03)
> 40%	44%	25% (p < .04)

- Se usa para la intoxicación aguda y la abstinencia de alcohol.
- Los E. Adversos más frecuentes son náuseas e insomnio de conciliación.

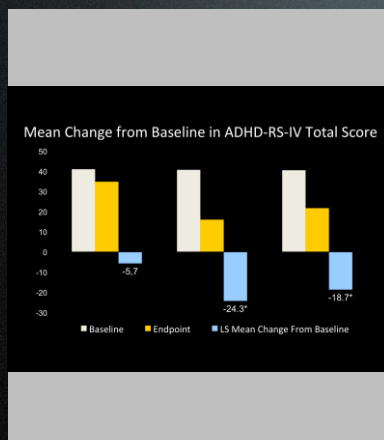
76

Lisdexamfetamina



77

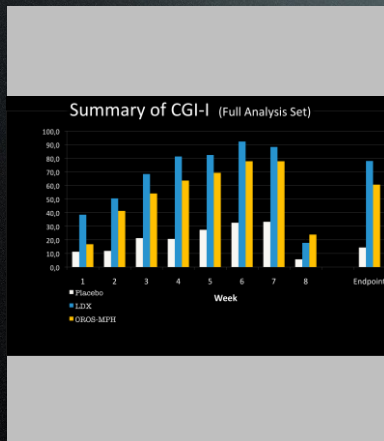
Lisdexamfetamina



ADHD-RS-IV	LDX	PBO	MPH-OROS
Basal	40.7	41	40.5
Tras tratamiento	16.0 *	34.8	21.7 *

Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a Phase III, randomized, double-blind, multicenter, parallel-group, placebo- and active-controlled, dose-optimized study in Europe. Abstract presented at the Joint Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) and the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Toronto, Canada, 18-23 October 2011. 2011.

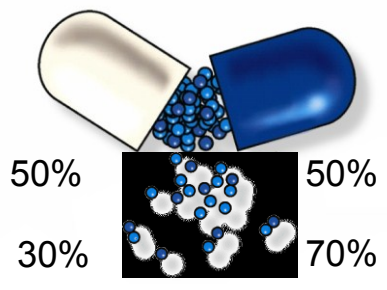
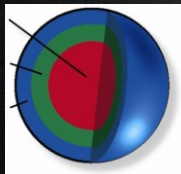
Lisdexamfetamina



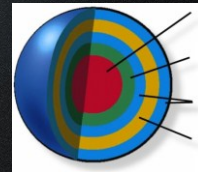
CGI-I	LDX	PB O	MPH-OROS
% Mejoría	78%	14%	61%
E. Adversos	LDX	PB O	MPH-OROS
Graves	3	3	2
Abandonos	5%	4%	2%

MPH: Cambios Galénicos

liberación inmediata



liberación prolongada



MUCHAS GRACIAS

Actualización en TDAH

VII Congreso Internacional Multidisciplinar
sobre el Trastorno por Déficit de Atención
y Trastornos de la Conducta

Madrid, 28 de enero de 2012