

Manejo del Déficit de Atención / Hiperactividad

Jorge M Tamayo, M.D., B.Sc.(Pharm.)
Departamento Psiquiatría, Universidad CES
Departamento Psicología, U.P.B.

PEOI ©2016

Criterios Diagnósticos para el Trastorno por Déficit de Atención / Hiperactividad

A. (1) o (2):

1. seis (o más) de los siguientes síntomas de inatención que han persistido por al menos 6 meses a un nivel que es inconsistente con el desarrollo apropiado para la edad:
 - a. No presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades
 - b. Tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas
 - c. Parece no escuchar cuando se le habla directamente
 - d. No sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos, u obligaciones
 - e. Tiene dificultades para organizar tareas y actividades
 - f. Evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos)
 - g. Extravía objetos necesarios para tareas o actividades (p. ej., juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas)
 - h. Se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes
 - i. Es descuidado en las actividades diarias

DSM-IV-TR-APA, 2001

PEOI ©2016

Criterios Diagnósticos para el TDAH (2)

2. seis (o más) de los siguientes síntomas de **hiperactividad-impulsividad** que han persistido por al menos 6 meses a un nivel que es inconsistente con el desarrollo apropiado para la edad:

- a. Mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento
- b. Abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado
- c. Corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo
- d. Tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio
- e. «está en marcha» o suele actuar como si tuviera un motor
- f. Habla en exceso
- g. Precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas
- h. Tiene dificultades para guardar turno
- i. Interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. ej., se entromete en conversaciones o juegos)

DSM-IV-TR - APA, 2001

PEOI © 2016

Criterios Diagnósticos para el TDAH (3)

B. Algunos síntomas están presentes desde antes de los 7 años.

C. Las alteraciones que generan los síntomas están presentes en dos o más entornos (p.ej. En la escuela [trabajo] y en casa).

D. Clara evidencia de alteraciones significativas en el funcionamiento social, académico u ocupacional.

E. Los síntomas no se deben a otra condición psiquiátrica.

Subtipos:

TDAH, tipo combinado: Criterios A1 y A2 durante los pasados 6 meses

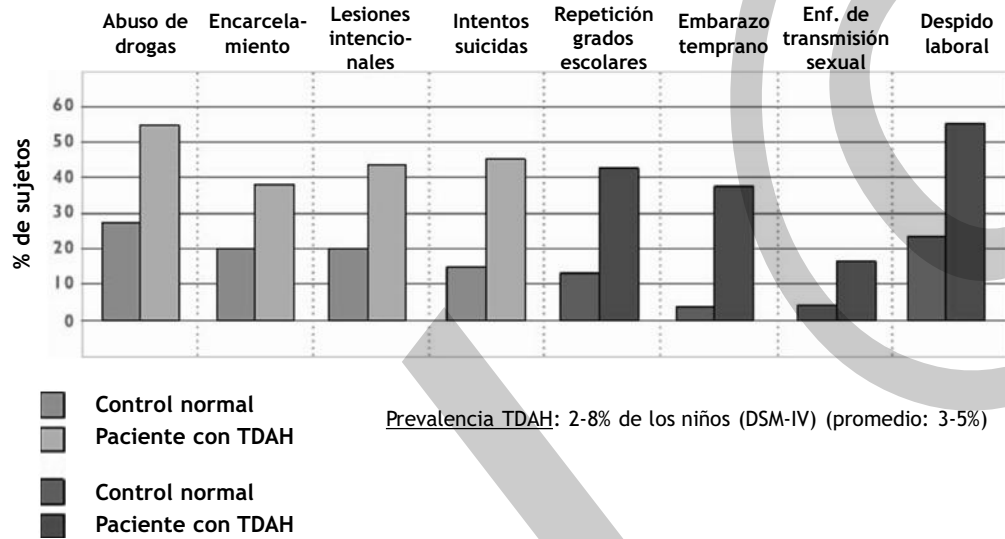
TDAH, tipo inatento: Criterios A1 en forma exclusiva durante los pasados 6 meses

TDAH, tipo hiperactivo-impulsivo: Criterios A2 en forma exclusiva

DSM-IV-TR - APA, 2001

PEOI © 2016

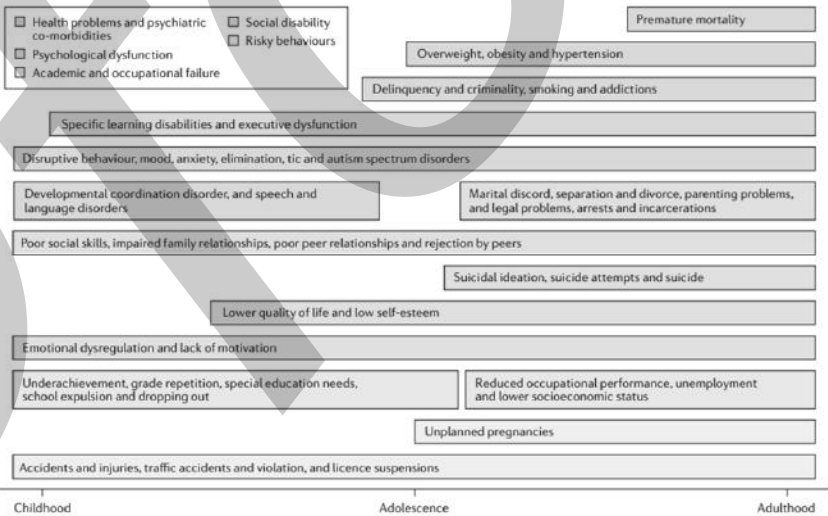
Comorbilidades y Consecuencias del TDAH



R. A. Barkley (1998). Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment. New York: Guilford.

PEFO © 2016

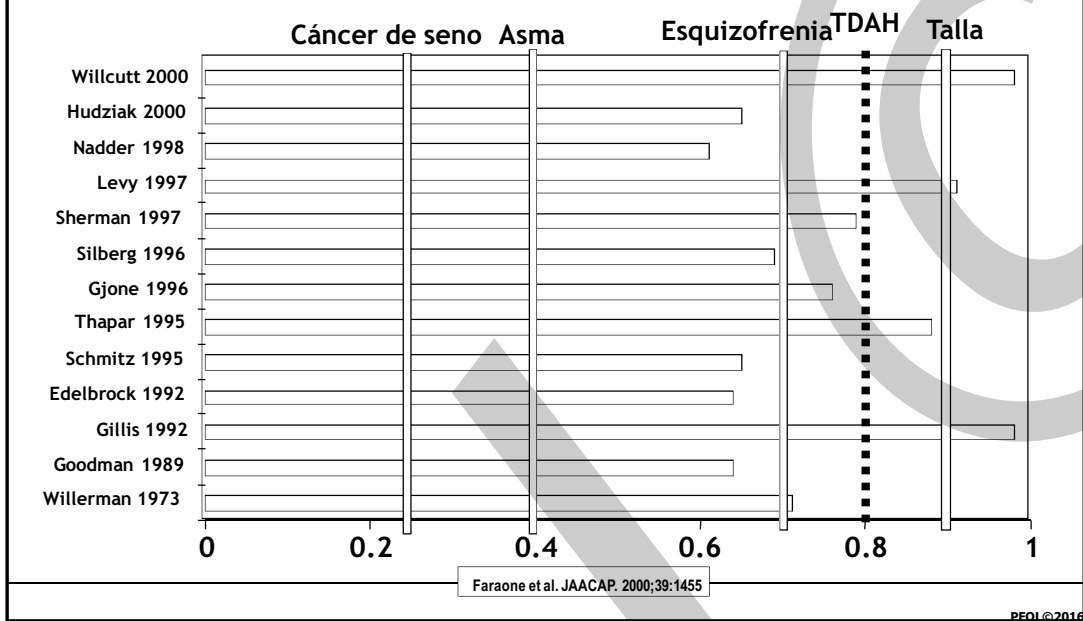
Calidad de Vida en Pacientes con TDAH



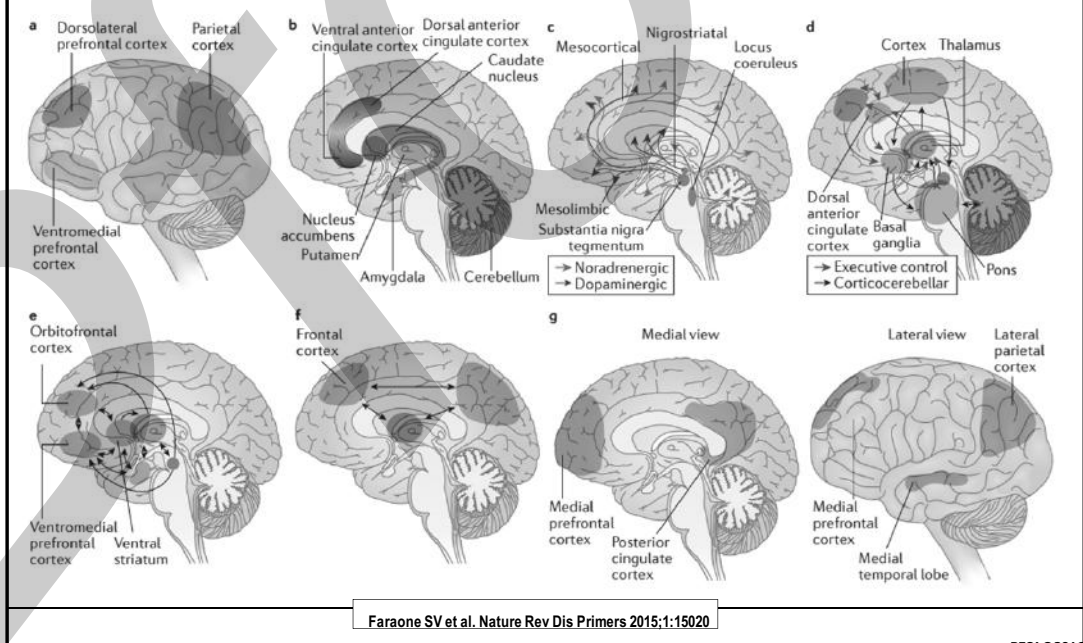
Faraone SV et al. Nature Rev Dis Primers 2015;1:15020

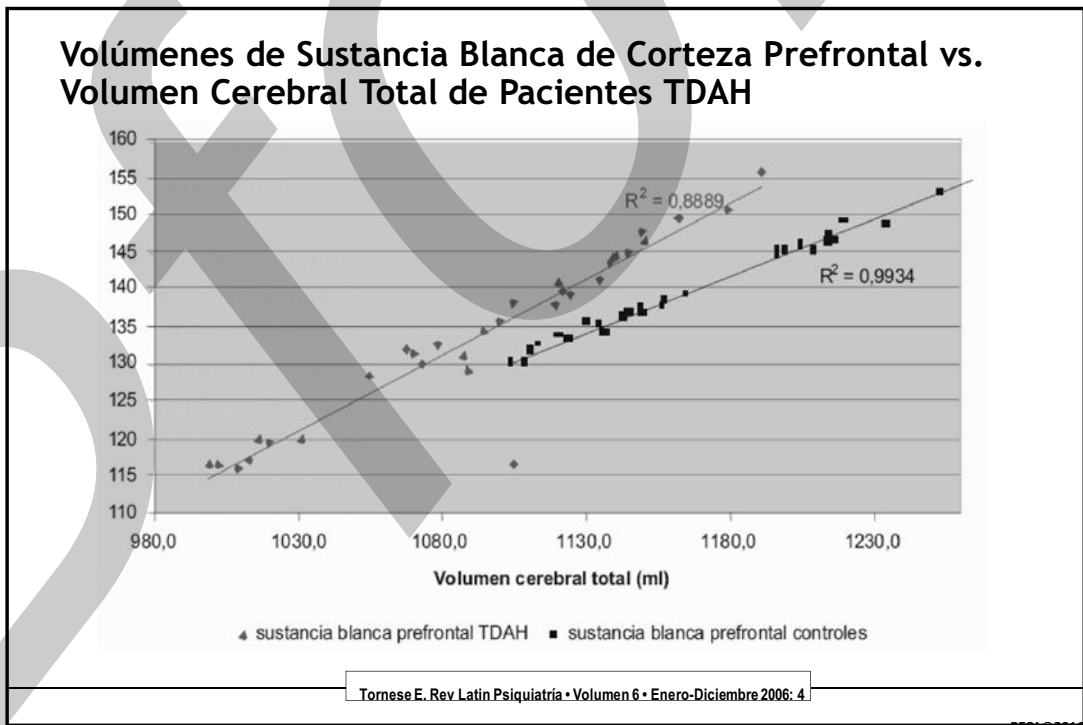
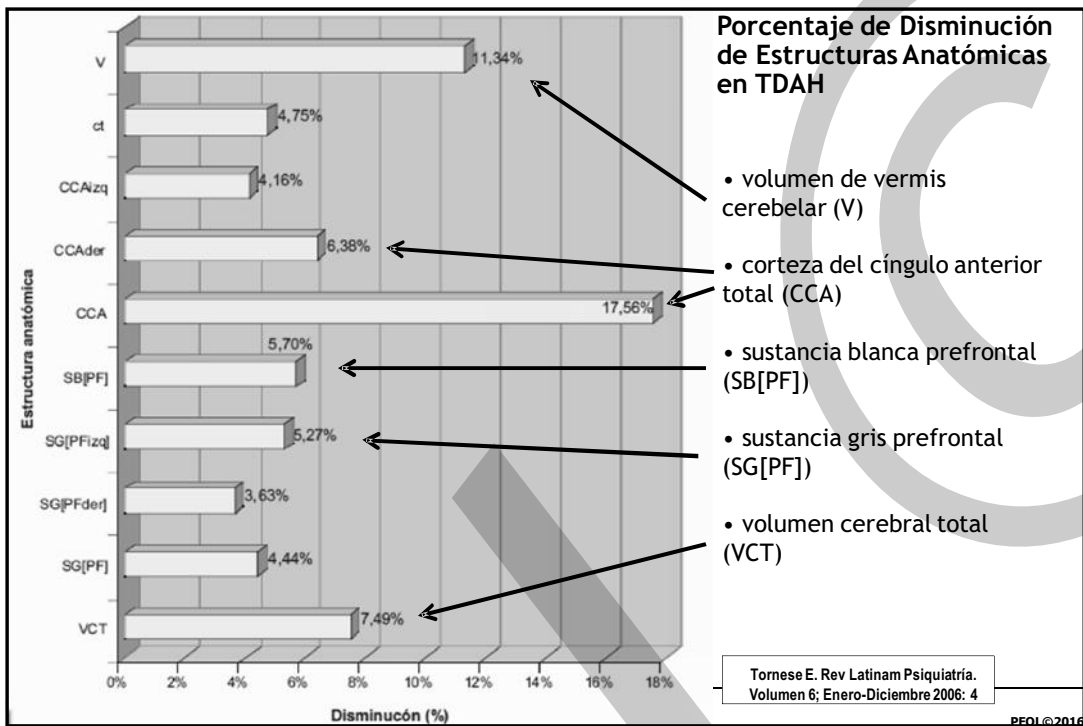
PEFO © 2016

Heredabilidad del TDAH en Comparación con Otras Condiciones o Variables

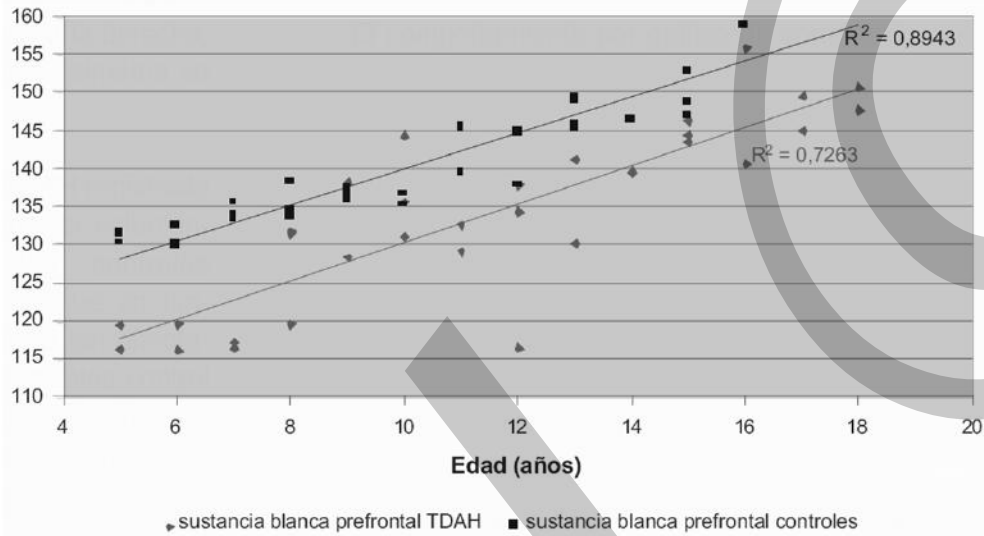


Modelos Neurobiológicos del TDAH





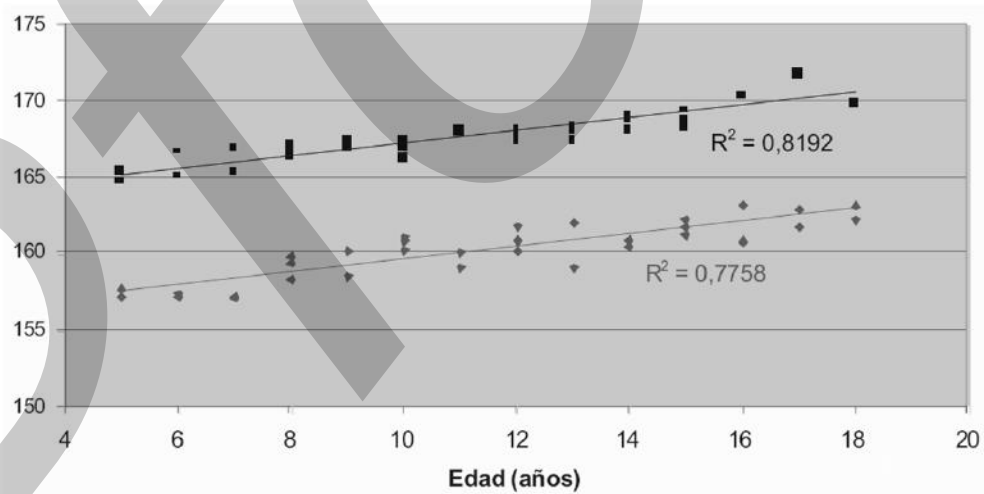
Volúmenes de Sustancia Blanca de Corteza Prefrontal en Función de la Edad de Pacientes TDAH



Tornese E. Rev Latin Psiquiatría • Volumen 6 • Enero-Diciembre 2006: 4

PEOI © 2016

Volúmenes de Sustancia Gris de Corteza Prefrontal en Función de la Edad de Pacientes TDAH

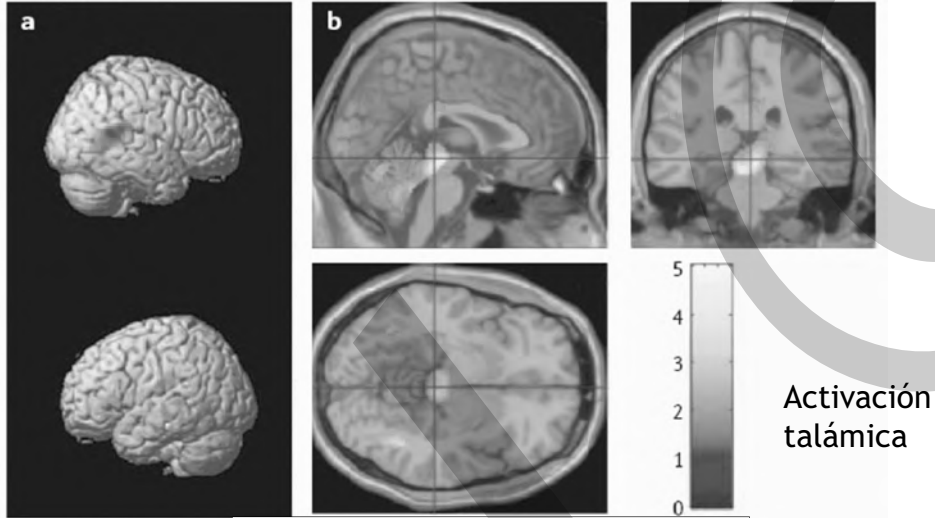


Tornese E. Rev Latin Psiquiatría • Volumen 6 • Enero-Diciembre 2006: 4

PEOI © 2016

Activación Funcional de Redes Atencionales

Alerting network

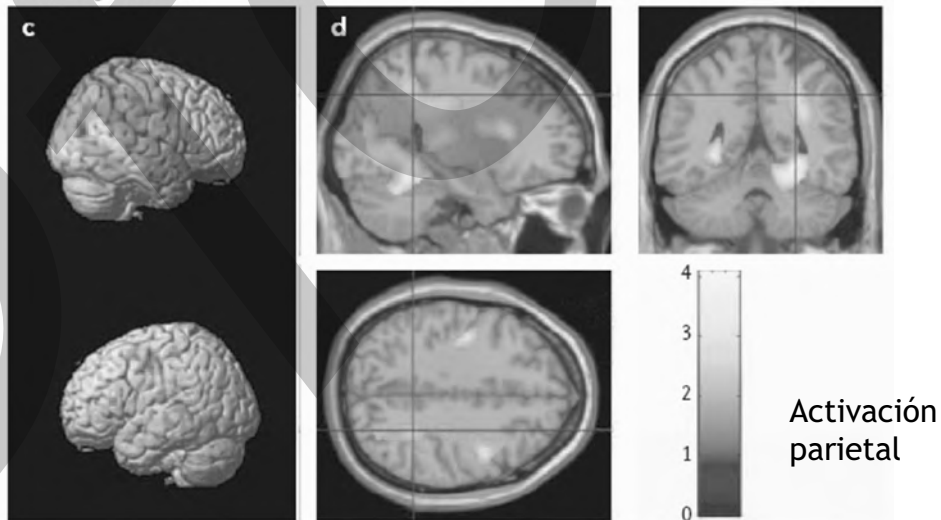


Raz & Buhle. NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE VOLUME 7 | MAY 2006 | 367

PEOL © 2016

Activación Funcional de Redes Atencionales (2)

Orienting network

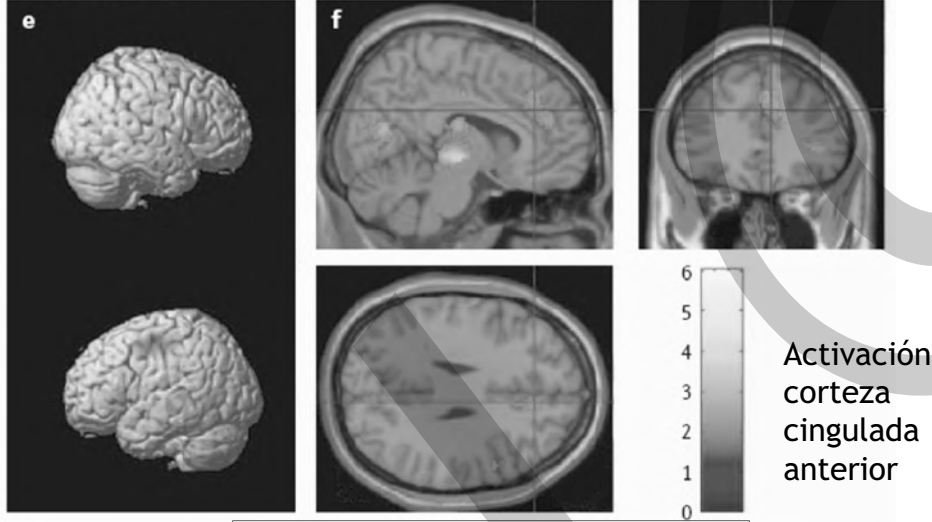


Raz & Buhle. NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE VOLUME 7 | MAY 2006 | 367

PEOL © 2016

Activación Funcional de Redes Atencionales (3)

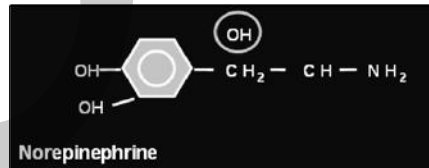
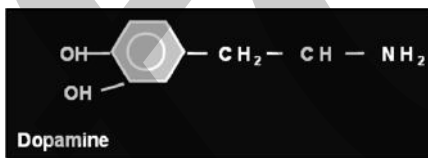
Executive network



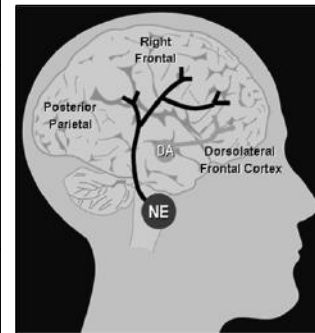
Raz & Buhle. NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE VOLUME 7 | MAY 2006 | 367

PEFO © 2016

Sistemas de Neurotransmisión en el TDAH



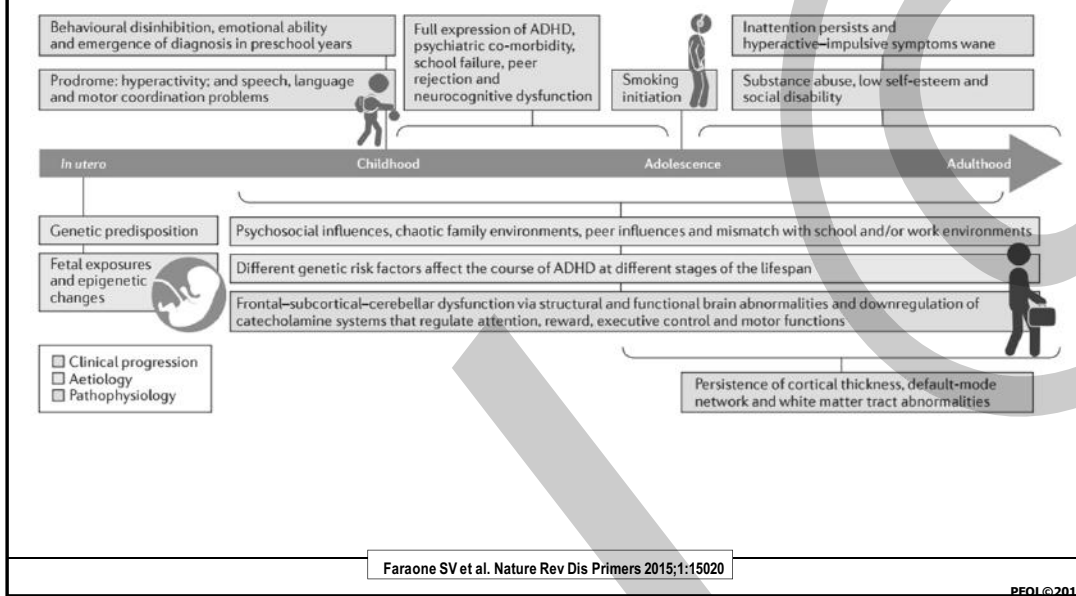
Sistemas Atencionales	Neurotransmisor Implicado	Actividad
Posterior (negro)	Noradrenalina	Desconexión del estímulo Cambio de atención a otro estímulo Sostenimiento de la atención al nuevo estímulo
Anterior (naranja)	Noradrenalina y Dopamina	Análisis de la información Preparación para la respuesta



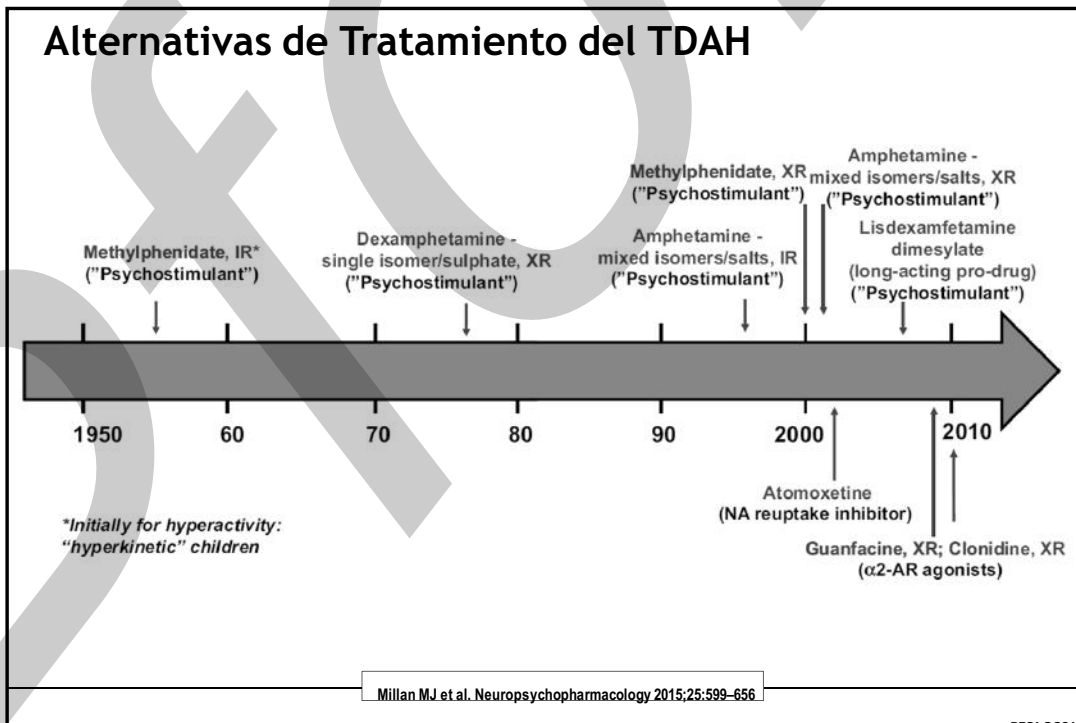
Pliszka SR, McCracken IT, Maas JW. Catecholamines in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Current Perspectives. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996;35(3):264-272. Mefford and Potter et. al Medical Hypotheses, 1989

PEFO © 2016

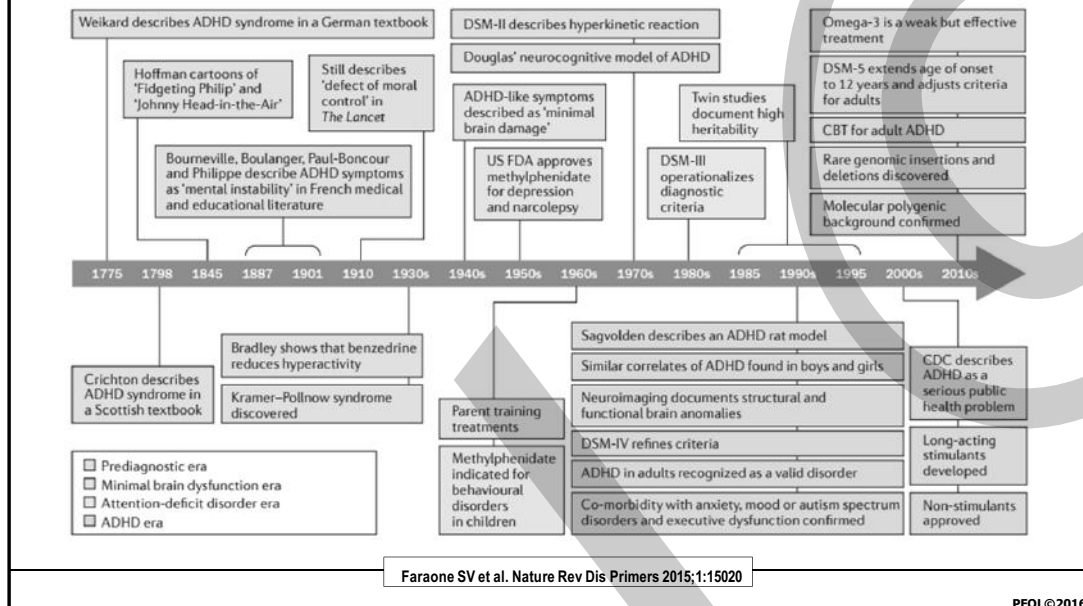
Curso del TDAH. Persistencia en la Aduldez



Alternativas de Tratamiento del TDAH



Evolución del Diagnóstico y Alternativas de Tratamiento del TDAH



Tratamientos para el TDAH Empíricamente Probados

- **Psicofármacos**
 - ◆ Estimulantes (p.ej. metilfenidato, anfetaminas, etc.)
 - ◆ ISRN (p.ej. atomoxetina)
 - ◆ Antidepresivos tricíclicos (p.ej. desipramina)
 - ◆ Anti-hipertensivos (p.ej. clonidina)
- **Entrenamiento de padres en el manejo de los niños con TDAH**
 - ◆ Niños <11 años (65-75% responden)
 - ◆ Adolescentes (25% responden)
- **Terapia de familia para adolescentes**
 - ◆ manejo de problemas, entrenamiento en comunicación (30% responden)

R. A. Barkley (1998). *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment*. New York: Guilford.

Tamayo ©

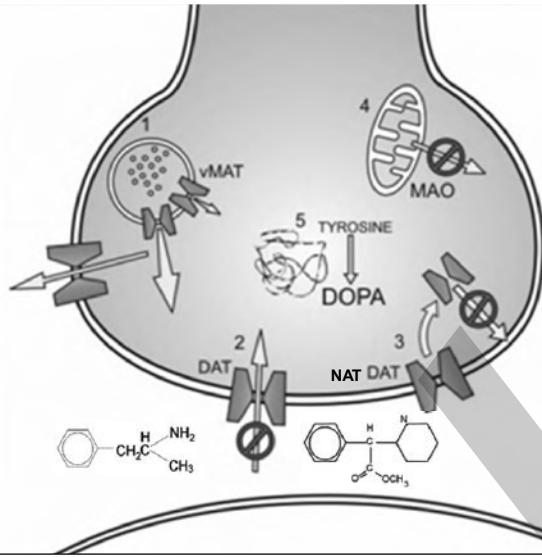
PFOC © 2016

Table 2. Medications Used in Treatment of ADHD				
Decision to medicate should be based on persistent target symptoms sufficiently severe to cause functional impairment.				
GENERIC CLASS	DOSAGE FORM	RECOMMENDED USUAL DOSE	DURATION OF EFFECT	COMMENTS
Brand Name				
STIMULANTS (High margin of safety. Many patients who fail to respond to one stimulant will respond to another.)				
METHYLPHENIDATE PREPARATIONS (Schedule II controlled substance)				
Short-acting <i>Focalin</i>	2.5, 5, 10 mg tablets	INITIAL: 2.5 mg BID. MAX: 20 mg/d	3–5 h	<ul style="list-style-type: none"> Class contraindications, precautions, and side effects Safety/effectiveness not studied in patients < 6 yr Monitor patient growth and weight gain Use cautiously if history of tics Give with/after food Longer-acting stimulants may have greater problematic effects on evening appetite and sleep Pellet/beaded capsule formulations may be opened and sprinkled on soft food
<i>Methylin</i> <i>Ritalin</i> generics	5, 10, 20 mg tablets 5, 10, 20 mg tablets	INITIAL: 5 mg BID with/after breakfast and lunch. MAX: 60 mg/d		
Intermediate-acting <i>Metadate ER</i> <i>Methylin ER</i> <i>Ritalin SR</i> generics	10, 20 mg tablets 10, 20 mg tablets 20 mg tablet	Corresponds to titrated 6–8 h dose of short-acting methylphenidate. MAX: 60 mg/d	6–8 h	
<i>Metadate CD</i> <i>Ritalin LA</i>	20 mg capsule (6 mg IR/14 mg ER) 20, 30, 40 mg capsules (1/2 IR/1/2 ER)	1 capsule QAM. MAX: 60 mg/d 1 capsule QAM. MAX: 60 mg/d	8 h 8 h	
Long-acting <i>Concerta*</i>	18, 27, 36, 54 mg tablets	1 tablet QAM. MAX: 54 mg/d	12 h	
* Therapeutic trial: Initiate at 5 mg BID; titrate weekly in 5 mg increments. 3rd (pm) dose may be added at clinician's discretion.				
AMPHETAMINES (Schedule II controlled substance)				
Short-acting <i>Adderall</i> generics	5, 7.5, 10, 12.5, 15, 20, 30 mg tablets	3–5 yr: 2.5 mg QD-BID, ≥ 6 yr: 5 mg QD-BID. MAX: 40 mg/d	4–6 h	<ul style="list-style-type: none"> Class contraindications, precautions, and side effects Safety/effectiveness not studied in patients < 6 yr Monitor patient growth and weight gain Use cautiously if history of tics Give first dose on awakening, with/after food Longer-acting stimulants may have greater problematic effects on evening appetite and sleep Pellet/beaded capsule formulations may be opened and sprinkled on soft food
<i>Dexedrine</i> generics	5 mg tablet	3–5 yr: 2.5 mg BID-TID, ≥ 6 yr: 5 mg BID-TID. MAX: 40 mg/d		
<i>Dextrostat</i>	5, 10 mg tablets	3–5 yr: 2.5 mg BID-TID, ≥ 6 yr: 5 mg BID-TID. MAX: 40 mg/d		
Intermediate-acting <i>Dexedrine Spansule</i>	5, 10, 15 mg capsules	≥ 6 yr: 5–10 mg QD-BID. MAX: 40 mg/d	6–8 h	
Long-acting <i>Adderall XR</i>	5, 10, 15, 20, 25, 30 mg capsules	≥ 6 yr: 10 mg QD. MAX: 30 mg/d	10–12 h	
* Therapeutic trial: Initiate at 2.5 mg; titrate weekly in 2.5 mg increments. Some patients may require only QD dosing.				

ADJUVANTS TO STIMULANTS				
α2-Adrenergic agonists (centrally acting antihypertensives useful for sleep disturbances due to stimulant rebound restlessness)				
CLONIDINE				
<i>Catapres</i>	0.1, 0.2, 0.3 mg tablets	< 45 kg: 0.05 mg QHS; titrate in 0.05 mg increments BID, TID, QID > 45 kg: 0.1 mg QHS; titrate in 0.1 mg increments BID, TID, QID	ND	<ul style="list-style-type: none"> Perform cardiovascular evaluation Class contraindications, precautions, and side effects Also effective for: impulsivity and hyperactivity (may not be seen for 4–5 wk), but not for distractibility or inattention; modulating mood level; tics worsening from stimulants Taper off to avoid rebound hypotension
GUANFACINE				
<i>Tenex</i>	1, 2 mg tablets	< 45 kg: 0.5 mg QHS; titrate in 0.5 mg increments BID, TID, QID > 45 kg: 1 mg QHS; titrate in 1 mg increments BID, TID, QID	ND	
Antidepressants (refer to psychiatric specialist)				
AMINOKETONE Bupropion (<i>Wellbutrin</i> , <i>Zyban</i>) [lowers seizure threshold]				
TRICYCLICS [lowers seizure threshold] Nortriptyline (<i>Aventil</i> , <i>Pamelor</i>) Imipramine (<i>Tofranil</i>) Desipramine (<i>Norpramin</i>) [rarely used; associated with rare cases of sudden death at therapeutic doses]				

Adapted from: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameters for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(2 suppl): 26S–49S.

Mecanismos Presinápticos con Potencial para el Manejo del TDAH



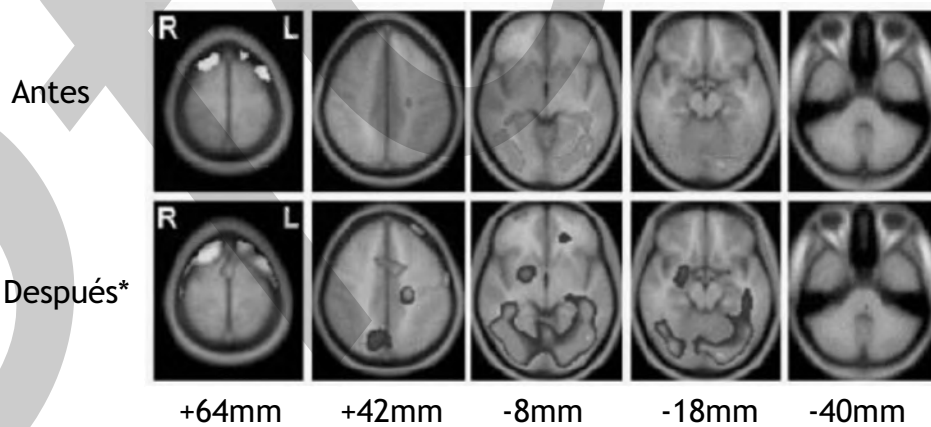
- 1) Redistribución de catecolaminas desde vesículas presinápticas al citosol (psicoestimulantes)
- 2) Bloqueo (metilfenidato, ADs, atomoxetina) y transporte inverso de transportadores de membrana (anfetaminas)
- 3) Disminución en la expresión de transportadores de dopamina en superficie celular
- 4) Inhibición de la MAO (selegilina)
- 5) Inhibición de la tirosina hidroxilasa

DAT o NAT = transportador de DA o NA
vMAT = transportador vesicular de monoaminas

Barr AM et al. J Psychiatry Neurosci 2006; 31:301-313; Elliot & Beveridge. Curr Opin Pharmacol 2005;5:94-100, Spencer T, et al. Child Adolesc Psych Clin N Am. 2000;9:77-97

PEOI © 2016

Flujo Sanguíneo Cerebral en Niños con TDAH Antes y Después de Metilfenidato

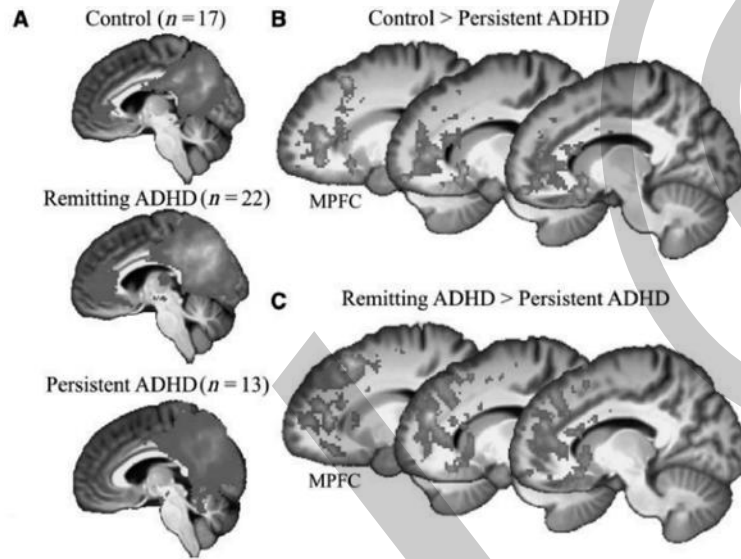


* $p < 0.01$

Lee JS et al. Hum Brain Mapping 2005;24:157

PEOI © 2016

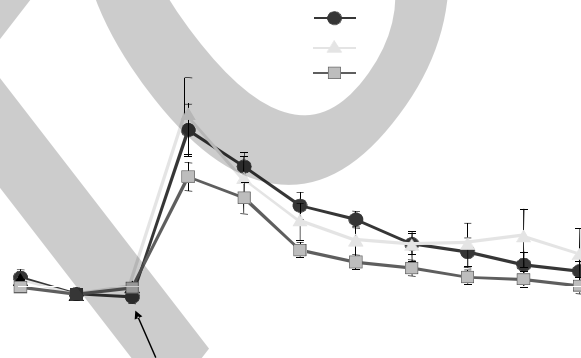
Conectividad Entre Áreas Cerebrales Anteriores y Posteriores en Pacientes con TDAH



Mattfeld AT et al. Brain 2014;137:2423-2428

PEOL © 2016

Metilfenidato: Hiperdopaminergia en Diversas Regiones Cerebrales

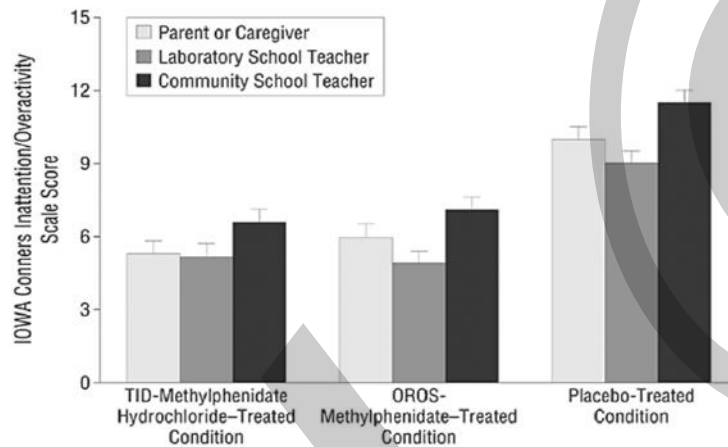


* $p < .05$ vs baseline.

Bymaster FP, et al. Neuropsychopharmacology. 2002;27(5):699-711.

PEOL © 2016

Metilfenidato OROS vs. Placebo y Metilfenidato TID



IOWA = Inattention and Overactivity With Aggression

Componente de acción rápida (22%) + componente de liberación sostenida (78%)

Swanson et al. Arch Gen Psychiatry. 2003;60:204-211

PEOL © 2016

Estudio de Tratamiento Multimodal del NIMH en Pacientes con TDAH: Cambios en Peso y Crecimiento a Largo Plazo

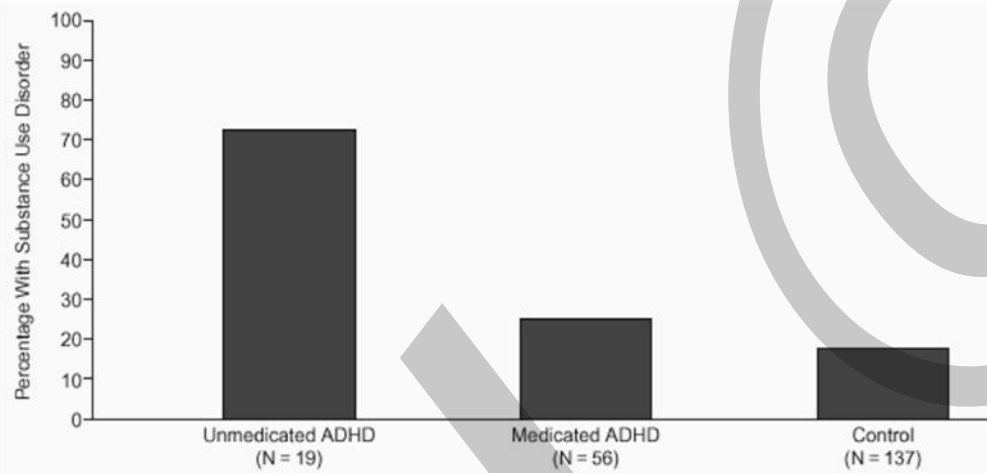
Variable	Weight Change			Height Change	
	DF	χ^2	$P > \chi^2$	χ^2	$P > \chi^2$
Site	5	10.63	.059	16.82	.005
Treatment	3	2.80	.423	.79	.851
Site \times treatment	15	17.53	.288	12.02	.678
Medication status	3	13.32	.004	16.16	.001
Med/Med vs NoMed/NoMed	1	9.80	.002	15.14	<.001
Med/NoMed vs NoMed/NoMed	1	1.18	.277	4.31	.038
NoMed/Med vs NoMed/NoMed	1	5.88	.015	4.66	.031

Análisis del cambio en peso y talla de 14 a 24 Meses (Med, medicación)

MTA Cooperative Group. PEDIATRICS Vol. 113 No. 4 April 2004

PEOL © 2016

Abuso/Dependencia de Drogas en Adolescentes con TDAH vs. Controles



Biederman et al. Pediatrics. 1999;104:e20

PEOI © 2016

Beneficios y Limitaciones de los Estimulantes de Acción Prolongada

Beneficios

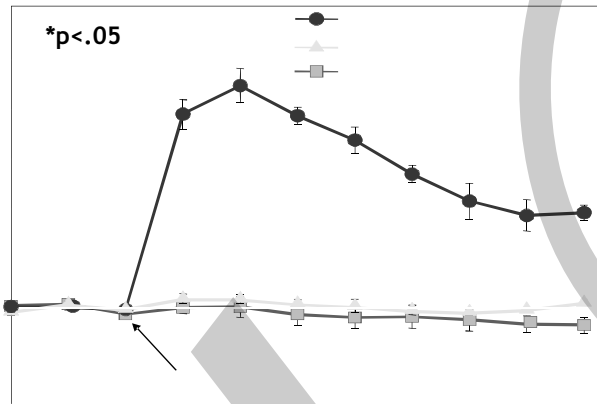
- Efectivos para el tratamiento de los síntomas cardinales del TDAH
 - ◆ Hiperactividad
 - ◆ Impulsividad
 - ◆ Inatención
- Eficiencia académica
- No requiere toma de medicación en el colegio

Limitaciones

- Duración menor a 15 horas
 - ◆ Efecto de rebote
 - ◆ Eficacia limitada al horario escolar
- Persiste precaución de abuso
- Tolerabilidad y seguridad
 - ◆ Insomnio y disminución del apetito
 - ◆ Efectos adversos potenciales en talla y peso
 - ◆ Potencial exacerbación de tics y síntomas de ansiedad

PEOI © 2016

Atomoxetina: Actividad Dopaminérgica en Diversas Regiones Cerebrales

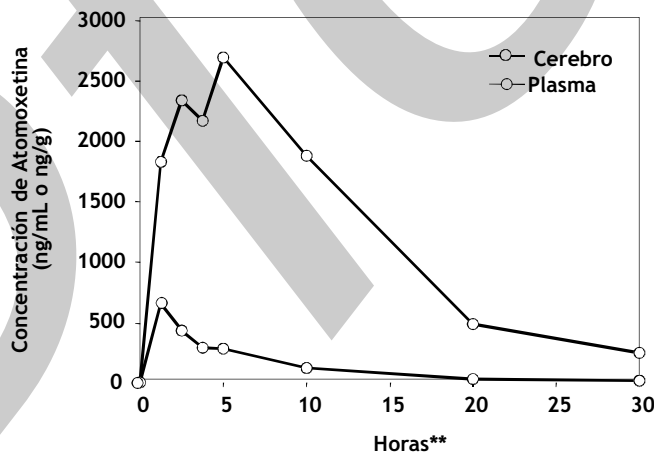


Bymaster FP, et al. Neuropsychopharmacology. 2002;27(5):699-711.

PEOL ©2016

Atomoxetina: Concentración Plasmática vs. Cerebral

Concentración Cerebral = 10X Concentración Plasmática*



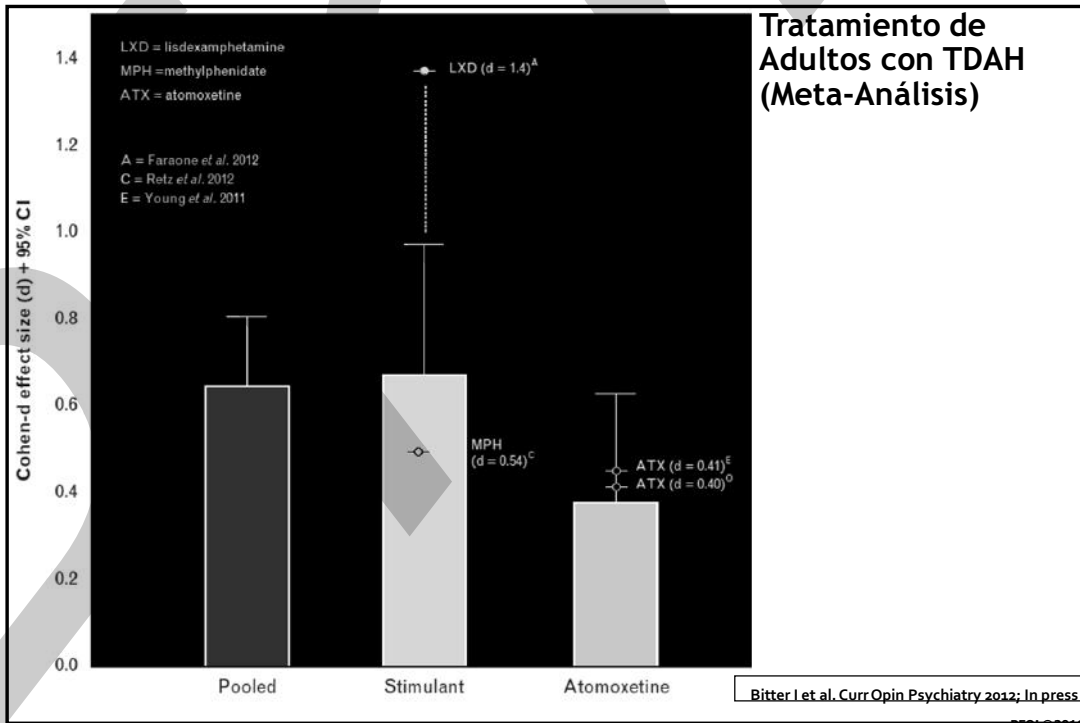
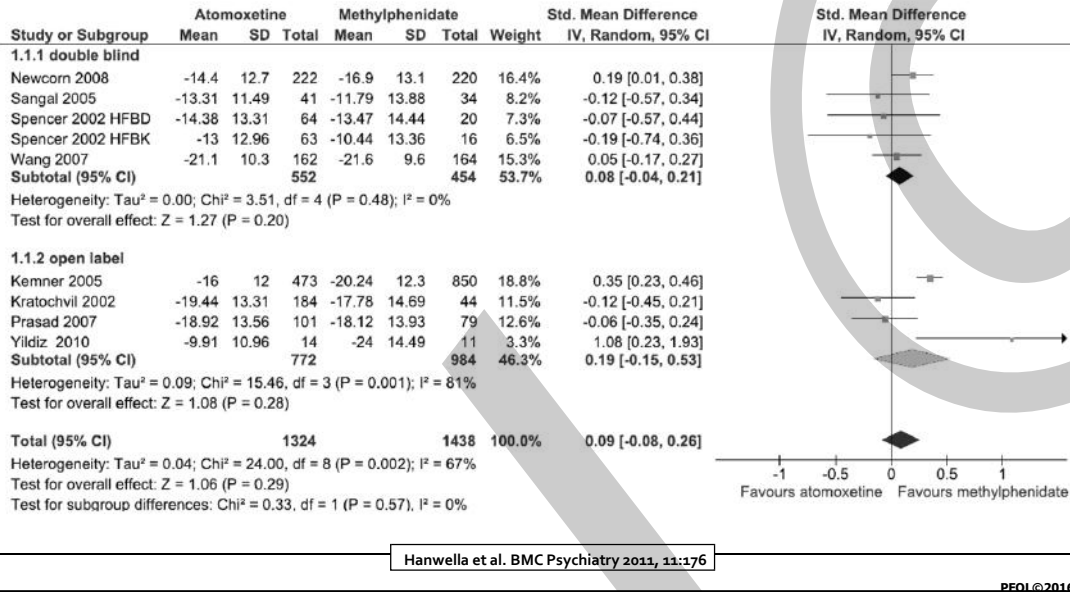
*AUC

**Vida media en humanos
~ 5 horas

Data on file, Eli Lilly and Company.

PEOL ©2016

Eficacia Comparativa Entre Metilfenidato y Atomoxetina en Niños con TDAH (Meta-Análisis)



Eventos Adversos con Frecuencia $\geq 10\%$ en 2 Estudios Controlados en Niños y Adolescentes

Adverse Event	Atomoxetine (N = 129) %	Placebo (N = 124) %	Methylphenidate (N = 37) %
Abdominal pain	31.0	21.8	29.7
Headache	30.2	28.2	45.9 ^b
Rhinitis	25.6	32.3	13.5 ^b
Decreased appetite	21.7 ^b	7.3	32.4 ^b
Pharyngitis	16.3	15.3	10.8
Vomiting	14.7	12.1	13.5
Increased cough	13.2	11.3	16.2
Nervousness	13.2	6.5	16.2
Nausea	10.1	10.5	16.2
Somnolence	9.3	8.1	10.8
Insomnia	7.0	8.9	27.0 ^{b,d}
Diarrhea	6.2	6.5	16.2
Fever	6.2	9.7	18.9 ^c
Dizziness	3.9	4.0	13.5 ^c

^bp < .05 vs. placebo. ^cp < .05 vs. atomoxetine.

Spencer T, Heiligenstein JH, Biederman J, et al. J Clin Psychiatry 2002;63:1140-1147; Allen AJ, Spencer TJ, Heiligenstein J, et al. Presented at the Society for Biological Psychiatry; May 3-5, 2001; New Orleans, LA

PEOI ©2016