

José A. Alda<sup>1</sup>  
 César Soutullo<sup>2</sup>  
 Josep A. Ramos-Quiroga<sup>3</sup>  
 Javier Quintero<sup>4</sup>  
 Amaia Hervás<sup>5</sup>  
 Isabel Hernández-Otero<sup>6</sup>  
 Anna Sans-Fitó<sup>7</sup>  
 Esther Cardo-Jalón<sup>8</sup>  
 Alberto Fernández-Jaén<sup>9</sup>  
 Maximino Fernández-Pérez<sup>10</sup>  
 M<sup>a</sup> Inés Hidalgo-Vicario<sup>11</sup>  
 Lefa S. Eddy-Ives<sup>12</sup>  
 Javier Sánchez<sup>13</sup>

# Recomendación de expertos: aportaciones a la práctica clínica del nuevo profármaco lisdexanfetamina dimesilato (LDX) en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

<sup>1</sup>Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

<sup>2</sup>Unidad de Psiquiatría Infantil y Adolescente, Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica, Clínica Universidad de Navarra

<sup>3</sup>Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron / CIBERSAM / Universitat Autònoma de Barcelona

<sup>4</sup>Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Infanta Leonor en Madrid. Departamento de Psiquiatría. Universidad Complutense de Madrid

<sup>5</sup>Unitat especialitzada en trastorns del desenvolupament (UETD), Hospital Sant Joan de Déu. Servicio de Psiquiatría Infantil y juvenil, Hospital Universitario Mutua de Terrassa. Barcelona

<sup>6</sup>Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga

<sup>7</sup>Unidad de Trastornos del Aprendizaje (UTAE), Servicio de Neurología, Hospital Sant Joan de Déu Esplugues de Llobregat, Barcelona

<sup>8</sup>Servicio Neuropediatría, Hospital Son Llatzer, Baleares. Universidad Islas Baleares

<sup>9</sup>Unidad de Neurología Infantil, Hospital Universitario Quirón de Madrid

<sup>10</sup>Centro de Salud de La Felguera, Asturias

<sup>11</sup>Centro de Salud Barrio del Pilar. D.A. Norte. SERMAS. Madrid

<sup>12</sup>Centre Mèdic Sant Ramon. Unidad Clínica Fundación Adana. Barcelona

<sup>13</sup>Departamento Médico, Shire Pharmaceuticals Ibérica. Madrid

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos neurobiológicos más frecuentes en la infancia, caracterizado por la existencia de unos niveles inapropiados de inatención, hiperactividad y/o impulsividad con una prevalencia estimada del 5,29%. El trastorno puede afectar negativamente a todas las áreas de la vida del individuo. Las principales guías clínicas aceptan el tratamiento multimodal como el más recomendable en el TDAH, lo que engloba la aproximación farmacológica y psicológica (psicoeducativa, conductual y académica). El dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) es un nuevo tratamiento farmacológico para el TDAH. A fin de recopilar las evidencias científicas sobre esta nueva molécula se ha realizado un documento de expertos multidisciplinar. Este trabajo estudia además las carencias existentes en el tratamiento farmacológico actual en el TDAH y las aportaciones que presenta LDX en la práctica clínica diaria, intentando ayudar y guiar a los médicos en el uso de esta novedad terapéutica. Este documento está respaldado con los avales de las siguientes sociedades científicas: Grupo de TDAH y Desarrollo Psicoeducativo de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap), Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP) y Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

**Palabras clave:** Lisdexanfetamina, LDX, TDAH, Dimesilato

*Actas Esp Psiquiatr* 2014;42(Supl. 1):1-16

Correspondencia:

José Ángel Alda  
 Servicio de Psiquiatría y Psicología Infanto juvenil  
 Hospital Sant Joan de Déu  
 Passeig de Sant Joan de Déu 2  
 08950 Esplugues de Llobregat  
 Correo electrónico: jalda@hsjdbcn.org

## Expert Recommendation: contributions to clinical practice of the new prodrug lisdexamfetamine dimesylate (LDX) in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common neurobiological disorders in childhood, and is characterized by inappropriate levels of inattention, hyperactivity and/or impulsiveness, with an estimated prevalence of 5.29%. ADHD can have a negative impact upon all areas of the life of the patient. The main clinical guides accept multimodal treatment, involving both pharmacological and psychological measures, as the best management approach in ADHD (psychoeducational, behavioural and academic). Lisdexamfetamine dimesylate (LDX) is a new drug for the treatment of ADHD. A multidiscipline expert document has been developed, compiling the scientific evidence referred to this new molecule. The study also addresses the existing shortcomings in current drug therapy for ADHD and the contributions of LDX to routine clinical practice, in an attempt to help and guide physicians in the use of this new treatment. This document is endorsed by the ADHD and Psychoeducational Development task Group of the Spanish Society of Primary Care Pediatrics (Grupo de TDAH y Desarrollo Psicoeducativo de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, AEPap), the Spanish Society of Pediatric Neurology (*Sociedad Española de Neurología Pediátrica*, SENEP) and the Spanish Society of Out-hospital Pediatrics and Primary Care (*Sociedad*

*Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria, SEPEAP).*

Keywords: Lisdexamfetamine, LDX, ADHD, Dimesylate

## INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos neurobiológicos más frecuente en la infancia, caracterizado por la existencia de niveles inapropiados de inatención, hiperactividad y/o impulsividad. La prevalencia estimada en los niños en edad escolar es de 5,29%, pudiéndose prolongar durante la adolescencia hasta en el 60-85% de los casos y continuar con síntomas en la edad adulta<sup>1,2</sup>.

El TDAH tiene un impacto negativo muy intenso para el individuo, extendiéndose a todas las áreas de la vida. Debido a los síntomas propios del trastorno, a los que se pueden sumar los de otros cuadros asociados con frecuencia al mismo, los pacientes se ven afectados psicológicamente, en su rendimiento académico, relaciones familiares y sociales, así como área laboral, además como demuestra un reciente estudio epidemiológico europeo tienen una mayor posibilidad de sufrir accidentes<sup>3</sup>, abusar de sustancias o tener problemas con la ley; en consonancia, su calidad de vida y autoestima pueden verse muy disminuidas. El coste económico asociado al trastorno es alto y no sólo debido a los costes médicos o sanitarios, sino también a los costes indirectos consecuencia de la pérdida de productividad laboral, problemas judiciales o las repercusiones educativas.

El tratamiento disminuye el impacto negativo del trastorno sobre estas áreas y en muchas ocasiones determina que no se lleguen a afectar, de manera, que la instauración de un plan terapéutico personalizado es determinante en los individuos con TDAH.

## MANEJO ACTUAL DEL TDAH EN ESPAÑA Y OTROS PAÍSES

El plan de tratamiento para el TDAH debe diseñarse para satisfacer las necesidades del individuo y su familia y ha de elaborarse de manera individualizada, a partir de la información del paciente, los padres, los profesores y otros cuidadores.

El abordaje integral del tratamiento de los pacientes con TDAH incorpora tratamientos farmacológicos, psicológicos, psicoeducativos, etc. La decisión de emplear farmacoterapia ha de basarse en un proceso diagnóstico adecuado, con una especial valoración de los síntomas que provocan deterioro funcional y el ámbito en que se desenvuelve el paciente. La participación de los pacientes y sus padres, así como la información y colabora-

Tabla 1		Fármacos utilizados en el tratamiento de los síntomas del TDAH
Tipo químico	Principio activo	
Psicoestimulantes	Metilfenidato* Lisdexanfetamina*	
Inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina	Atomoxetina*	
Agentes adrenérgicos	Clonidina** Guanfacina**	
Antidepresivos	Bupropión** Antidepresivos tricíclicos** IMAO (inhibidores de la monoamino oxidasa)** Reboxetina**	
Agentes dopaminérgicos	Modafinilo**	
* Indicación aprobada para el TDAH en España		
** Al no tener indicación aprobada para el TDAH, será de cumplimiento el RD 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales		

ción del profesorado, es importante a la hora de establecer la terapia más adecuada de acuerdo con las circunstancias individuales y facilitar el cumplimiento terapéutico.

El tratamiento farmacológico debe ir unido a los tratamientos psicosociales que contribuyen a reducir la disfuncionalidad residual.<sup>4</sup> La combinación de ambas formas de tratamiento se denomina *terapia multimodal* y es más eficaz que el tratamiento psicosocial aislado; se observan efectos beneficiosos sobre los síntomas que rodean al TDAH y su repercusión funcional.<sup>5</sup>

Durante los últimos 50 años, los tratamientos farmacológicos más empleados han sido los estimulantes como el metilfenidato (MPH) y la dextroanfetamina (actualmente no disponible en España). En el tratamiento del TDAH también se utilizan fármacos no estimulantes, entre los que la atomoxetina es el único aprobado en España. También se recurre a moléculas pertenecientes a otros grupos farmacológicos como los antidepresivos noradrenérgicos o los agonistas alfa-adrenérgicos, con un uso fuera de la indicación aprobada en la ficha técnica y limitado por los potenciales efectos adversos, así como por su eficacia restringida<sup>6</sup>. (Tabla 1).

El MPH es el tratamiento estándar en Europa, como se desprende de un reciente estudio donde se comparan los patrones de tratamiento del TDAH entre distintos países europeos. En España, casi el 70% de los pacientes recibe MPH de acción prolongada como tratamiento. Al resto de los pacientes se les prescribe atomoxetina u otras opciones (Tabla 2).<sup>7</sup>

En la práctica clínica, la atomoxetina se suele considerar para aquellos casos que no responden bien al MPH tras

Tabla 2	Utilización y patrones del tratamiento del TDAH													
	Francia		Alemania		Italia		Holanda		España		Reino Unido		Total (Europa)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Número total de pacientes (N)	130		151		144		74		134		146		779	
Líneas de tratamiento														
Uno	85	65,4	77	51,0	81	56,3	46	62,2	69	51,5	64	43,8	386	49,6
Dos	37	28,5	45	29,8	60	41,7	19	25,7	48	35,8	55	37,7	295	37,9
Tres	7	5,4	24	15,9	3	2,1	7	9,5	15	11,2	17	11,6	73	9,4
Cuatro	1	0,8	3	2,0	0	0,0	1	1,4	1	0,8	7	4,8	18	2,3
Cinco o más	0	0,0	2	1,3	0	0,0	1	1,4	1	0,8	3	2,1	7	0,9
Tipo de tratamiento actual <sup>a</sup>														
Sin tratamiento <sup>b</sup>	12	9,2	14	9,37	9	6,3	2	2,7	2	1,5	7	4,8	46	5,9
Sólo farmacoterapia	71	54,2	84	55,6	33	22,9	45	60,8	48	35,8	93	63,7	374	48,0
Sólo TC	10	7,7	10	6,6	59	41,0	1	1,4	9	6,7	1	0,9	90	11,6
Farmacoterapia y TC	37	28,5	43	28,5	43	29,9	26	35,1	75	56,0	45	30,8	269	34,5
Clase de tratamiento actual <sup>c</sup>														
MPH de acción corta	39	34,2	56	36,8	43	54,4	25	31,7	0	0,0	16	10,2	179	25,1
MPH de acción prolongada <sup>e</sup>	73	64,0	82	54,0	0	0,0	45	57,0	91	68,9	107	68,2	398	55,8
AMP de acción corta	0	0,0	1	0,76	7	8,9	1	1,3	0	0,0	2	1,3	11	1,5
Atomoxetina <sup>f</sup>	1	0,9	13	8,6	29	36,7	8	10,1	13	9,9	32	20,4	96	13,5
Otros	1	0,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0	28	21,2	0	0,0	29	2,1

N: número total de pacientes, TC: Terapia conductual, MPH: metilfenidato, AMP: anfetamina  
<sup>a</sup> Porcentajes basados en el número total de pacientes que recibieron este tipo de tratamiento  
<sup>b</sup> No incluidos en ningún análisis  
<sup>c</sup> Porcentajes basados en el número total de pacientes que recibieron esta clase de tratamiento  
<sup>d</sup> El tratamiento puede ser monoterapia o terapia combinada  
<sup>e</sup> El MPH de acción prolongada no está aprobado en Italia  
<sup>f</sup> La atomoxetina no está aprobada en Francia

el ajuste de dosis o cuando hay intolerancia a este último fármaco, si bien las guías de tratamiento de la AACAP (2007) y la Guía España de Práctica Clínica (2010) la consideran como fármaco de primera elección. Se puede seleccionar más claramente como tal en el caso de que existan algunas comorbilidades como ansiedad o tics.<sup>6</sup>

Fuera del ámbito europeo son ampliamente utilizadas las anfetaminas. La dextroanfetamina se considera de primera línea en el tratamiento para el TDAH en los EE.UU. y Canadá.<sup>8</sup>

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TDAH

### Diferencias en el mecanismo de acción

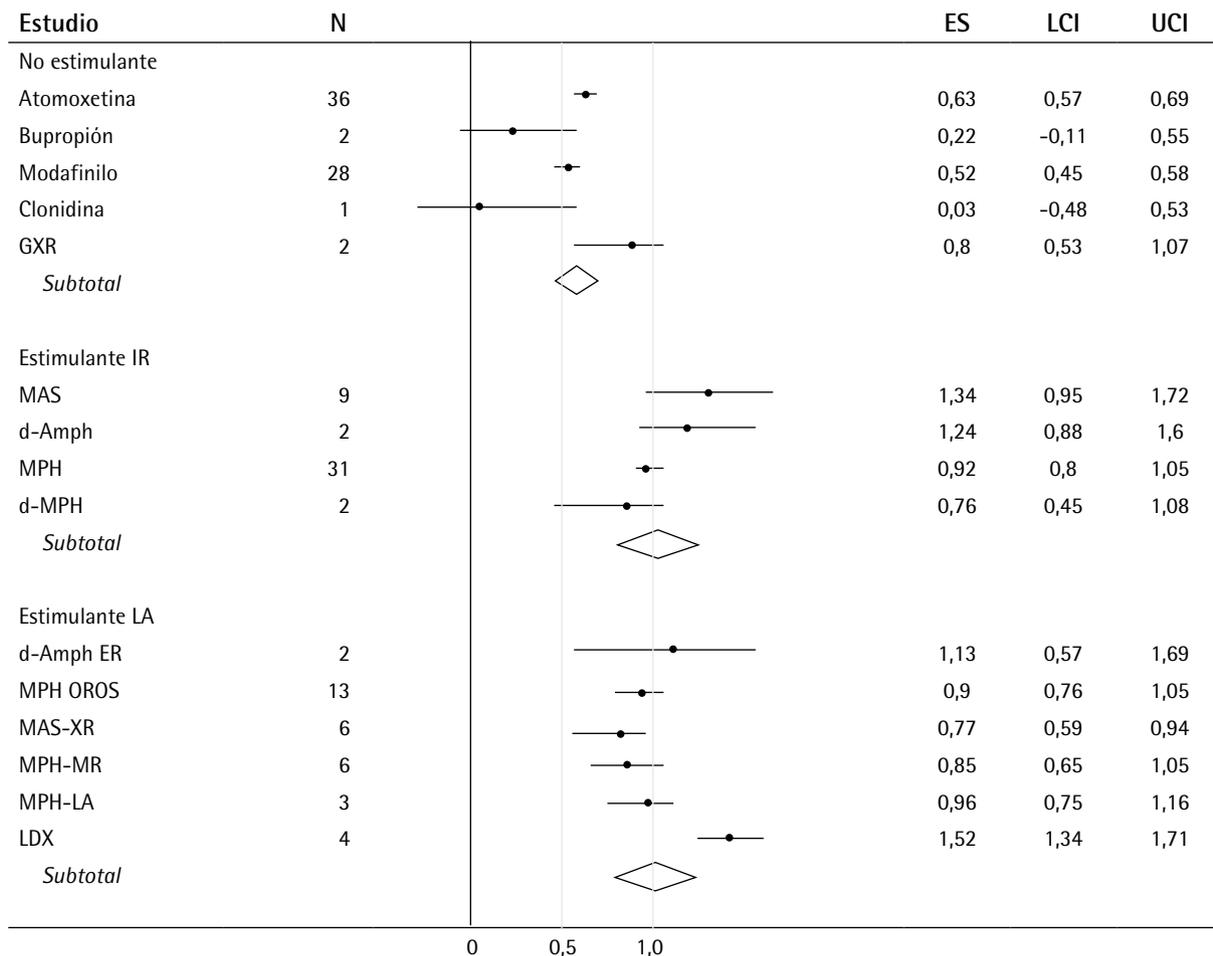
Aunque el mecanismo exacto de los fármacos estimulantes no es del todo conocido, se sabe que producen un incremento de monoaminas (noradrenalina y dopamina) en el espacio sináptico de distintas áreas cerebrales. El me-

tilfenidato (MPH) produce este incremento impidiendo la recaptación, especialmente de la dopamina, en la neurona presináptica. A su vez, la dextroanfetamina además incrementa la liberación de ambas monoaminas desde la neurona presináptica al espacio sináptico e inhibe la degradación del neurotransmisor en la vesícula presináptica.

El mecanismo de acción de los fármacos no estimulantes se basa bien en el bloqueo selectivo de la recaptación de la noradrenalina (NA) como hace la atomoxetina, bien activando los receptores alfa adrenérgicos e induciendo el aumento de la concentración de NA en el espacio sináptico como hacen la guanfacina o la clonidina.

### Comparaciones entre fármacos basadas en revisiones sistemáticas y metaanálisis

La medida del tamaño del efecto (TE) nos permite comparar las diferencias en eficacia entre distintos fármacos a



Diferencias de medias estandarizadas e intervalos de confianza (IC) del 95% estratificados por tipo de fármaco. El punto indica el tamaño del efecto para cada estudio. La línea horizontal el IC del 95%. Los diamantes el IC para cada tipo de fármaco. d-Amph= dextroanfetamina; ER= liberación prolongada; ES= tamaño del efecto; GXR= guanfacina de liberación prolongada; IR= liberación inmediata; LA= acción prolongada; LCI= intervalo de confianza menor 95%; LDX= lisdexanfetamina dimesilato; MAS= sales mixtas de anfetamina; MPH= metilfenidato; MR= liberación modificada; No.= número de observaciones; OROS= sistema oral de liberación osmótica; UCI= intervalo de confianza mayor 95%; XR= liberación prolongada. Reproducida con permiso de Faraone SV. Using Meta-analysis to Compare the Efficacy of Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youths. P T. 2009 Dec;34(12):678-94.

Figura 1

Tamaño de efecto de los diferentes tratamientos farmacológicos para el TDAH<sup>9</sup>

partir de estudios con metodologías y formas de medida diversas. Se expresa como diferencias de medias estandarizadas y se calcula dividiendo la diferencia del efecto medio del fármaco activo menos el efecto medio del placebo entre las desviaciones estándar de los grupos.

En una revisión realizada por Faraone en 2009 se identificaron todos los estudios aleatorizados, doble ciego, publicados desde 1979 donde se comparaban los tratamientos para el TDAH en niños y adolescentes. Encontraron 32 estudios controlados frente a placebo que evaluaban 15 fármacos con 20 medidas diferentes de los síntomas del TDAH.

Los tamaños del efecto de los fármacos estimulantes fueron mayores que los del grupo de no estimulantes (ver Figura 1).<sup>9</sup>

En un segundo metaanálisis sobre estudios en adultos, Faraone y cols. determinaron un mayor tamaño del efecto de las anfetaminas vs el MPH, lo que podría explicar la percepción de mayor eficacia clínica y sugerir que las diferencias últimas entre estimulantes radicarían en un mecanismo de acción más global y facilitador de la neurotransmisión cerebral de las anfetaminas.<sup>10</sup>

Además, como los no estimulantes tienen un tamaño del efecto menor, se ha sugerido priorizar la elección

de un estimulante como primera opción de tratamiento cuando no existe un indicador clínico que sugiera otra alternativa.<sup>10</sup>

Las diferencias en el tamaño del efecto, sumadas a la única dosis al día pueden traducirse en una mayor adherencia al tratamiento, lo que añadiría otra justificación sobre una mayor efectividad de los fármacos estimulantes de acción prolongada frente al metilfenidato de liberación inmediata<sup>11</sup>. Además se ha observado un menor potencial de uso recreativo con las formulaciones de acción intermedia o prolongada<sup>12</sup>. Por todo lo anterior, cabría prever una disminución de coste cuando se trata a grandes números de pacientes<sup>10</sup>.

Por último, hay evidencias de que la variabilidad del tamaño del efecto entre los estimulantes, junto a otros aspectos como la extendida duración de acción, puede ser relevante a la hora de elegir el fármaco que mejor cubra las necesidades de cada paciente.

## Conclusiones

Existe una alta variabilidad del efecto de los medicamentos para el TDAH. La eficacia de los estimulantes de acción corta y prolongada no difiere en gran medida en los ensayos clínicos, si bien ambos grupos sí aportan datos de eficacia significativamente mejores que la de los no estimulantes. Las diferencias del tamaño del efecto y otras características (menor número de dosis al día, duración de acción más prolongada) se traducen en diferencias de coste cuando se trata a gran número de pacientes.

## CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Evaluar si un fármaco es efectivo requiere definir previamente y de forma individualizada los objetivos para el paciente tanto a corto como a largo plazo.

Tradicionalmente, el MPH ha sido el tratamiento más prescrito para este trastorno en Europa. Alrededor del 70% de los pacientes tienen una respuesta clínica al MPH, si bien entre estos hay un pequeño porcentaje que no puede continuar el tratamiento por los efectos adversos<sup>13</sup>. Aunque como se observa, las tasas de respuesta al metilfenidato son altas, las tasas de "normalización de los síntomas" (o remisión completa) son bastante más bajas, y llegan sólo al 56%<sup>14</sup>.

Del 30% de pacientes no respondedores a MPH, un 80% sí lo harían a los derivados anfetamínicos y viceversa, es decir que existe un perfil individualizado de respuesta para algunos pacientes. En conjunto, esto supone que el 90-95% de los pacientes responde al menos a un tratamiento estimulante.<sup>15</sup>

Según se apuntaba, el porcentaje de pacientes que responden al tratamiento va a variar en función de los criterios de respuesta pre-establecidos. Distintos autores han propuesto que se consideren las siguientes definiciones como objetivos terapéuticos para el TDAH:

- *Remisión sindrómica*: definida como la ausencia de los criterios diagnósticos para el TDAH.
- *Remisión sintomática*: definida como la normalización de las puntuaciones obtenidas en las escalas que miden los síntomas de TDAH pero con persistencia de un déficit en la función ejecutiva.
- *Remisión funcional (recuperación)*: definida como la normalización en las puntuaciones obtenidas en las escalas que miden los síntomas del TDAH y en las que miden la función ejecutiva.

En general se puede considerar como remisión del TDAH la reducción a  $\leq 1$  de la media de la puntuación en las principales escalas estandarizadas utilizadas para valorar la sintomatología del TDAH.<sup>16</sup>

Si se usa solamente un porcentaje en la reducción de síntomas en relación con el estado inicial del paciente (lo que se consideraría respuesta), puede darse el caso de que se considere como "respondedores" a individuos altamente sintomáticos.

Es difícil por tanto establecer a qué estamos llamando respuesta, pues varía en función de lo que estemos considerando como "remisión".<sup>17</sup>

Desde un punto de vista ya solamente práctico existen diferentes circunstancias que pueden hacernos considerar que el paciente no responde de manera óptima o logrando la remisión clínica como serían las siguientes:

- No hay mejoría en todas o en determinadas áreas del funcionamiento del paciente.
- No se produce normalización clínica total/parcial.
- Tras 4 semanas con una dosis correcta no se han reducido el 50% de los síntomas.
- De manera objetiva, la evaluación clínica mediante escalas no evidencia mejoría.

Además, al margen del resultado terapéutico en términos de respuesta o remisión, existen circunstancias en las que es necesario plantearse un cambio de tratamiento, como:

- Cuando el paciente no está satisfecho con el tratamiento y desea valorar otra alternativa.
- Ante la existencia de comorbilidad, que genera dudas sobre la posible complicación de la misma por un tratamiento del TDAH en curso que no consideró dicha concurrencia.
- Cuando la cobertura del tratamiento no es suficiente para el adecuado funcionamiento del paciente durante

determinadas franjas horarias.

- Cuando no se logran los objetivos individualizados pre-establecidos de mejora para el paciente (incluye carencias funcionales a medio-largo plazo).
- Efectos secundarios moderados que incomodan al paciente y ponen en peligro el seguimiento del tratamiento.
- Falta de adherencia secundaria al control de síntomas que el niño o sus padres perciben como una alteración persistente de su carácter. Esto es frecuente en adolescentes.
- Necesidad de dosis altas de medicación o repetición de dosis para alcanzar el efecto terapéutico deseado.
- En casos de pacientes en quienes se aprecia rápida metabolización del fármaco.

Por todo lo anterior sería muy útil estimar *a priori* qué pacientes son candidatos a una mejor respuesta a cada tratamiento.

## LIMITACIONES DE LOS ACTUALES TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DISPONIBLES EN ESPAÑA PARA EL TDAH

### Respuesta inadecuada

El tratamiento farmacológico con MPH es el más empleado como primera línea para el tratamiento del TDAH en nuestro país, sin embargo no todos los pacientes responden o toleran el tratamiento. Se estima que un 30% de los pacientes no responden al primer tratamiento farmacológico iniciado.<sup>7</sup>

Los psicofármacos para el TDAH buscan ser *efectivos*, entendiendo dicho atributo como la reducción de los síntomas y por tanto la readaptación del paciente a su vida diaria en condiciones clínicas habituales y no necesariamente idénticas a las de los ensayos clínicos. Los fármacos disponibles en España para el tratamiento del TDAH han mostrado eficacia clínica con un tamaño del efecto de 1,2 para el MPH y 0,8 para la atomoxetina, pero hasta un 56% de los pacientes no se normalizan funcionalmente.<sup>14</sup> Estos fármacos suelen controlar la sintomatología clínicamente más llamativa, aunque es frecuente la persistencia de síntomas o manifestaciones menos aparentes pero que pueden tener importante significado funcional. Por todo ello definir qué se debe entender por respuesta inadecuada o falta de mejoría es uno de los aspectos más relevantes para mejorar el pronóstico de los pacientes. Si bien las guías actuales para el TDAH hacen mención a conceptos como "respuesta óptima", "remisión" o "normalización de la función ejecutiva" no ofrecen criterios para definir objetivos terapéuticos. Además no delimitan cómo considerar estos conceptos, esto es, si a corto o a largo plazo. En concreto, los fármacos disponibles presentan limitada evidencia de mejoría de las funciones ejecutivas de alta trascendencia para el rendimiento del sujeto, o lo hacen sólo en

estudios abiertos y para algunos subdominios específicos<sup>18</sup>. Por todo lo anterior, los criterios que establezcamos como "mejoría" serán determinantes de la medida en que la falta de respuesta a los tratamientos actuales todavía puede ser alta y susceptible de mejorar.

### Falta de especificidad

Aunque el MPH y la atomoxetina son eficaces en el TDAH, no existen indicadores específicos sobre la mejor elección en función de un determinado fenotipo de TDAH, de su gravedad, del grupo de edad o por la presencia o ausencia de una determinada sintomatología del propio TDAH.

### Limitadas formas de administración e interacción con alimentos

Un inconveniente de los fármacos actuales es su presentación limitada a formulaciones galénicas en cápsulas y comprimidos, así como su posible interacción con los alimentos. Aunque existen preparados que se pueden abrir y espolvorear sobre los alimentos, hasta el momento no existen fármacos solubles que faciliten la administración a los niños más pequeños o a pacientes con problemas de deglución.

### Falta de uniformidad y de consistencia intra e interpaciente

El mismo principio activo con distinta formulación galénica en términos de liberación y acción puede producir diferente respuesta terapéutica y distintos efectos adversos según el paciente.

### Falta de adherencia al tratamiento

Aunque en general los fármacos utilizados son seguros, eficaces y bien tolerados, algunos efectos adversos moderados pueden conducir a que los pacientes disminuyan su adherencia a los mismos, especialmente en el grupo de adolescentes. La variabilidad en la aparición de efectos adversos, que podría obedecer a la diferente farmacocinética de las distintas presentaciones farmacológicas, puede influir en la percepción subjetiva de los pacientes o sus padres sobre la utilidad del fármaco y comprometer la adherencia al mismo.

### Escasez de opciones terapéuticas

Actualmente existen distintas presentaciones de MPH y atomoxetina. La falta de más principios activos con indicación hace que algunas veces deban utilizarse fármacos fuera

de las indicaciones de ficha técnica en el TDAH. La frecuente comorbilidad con otros trastornos hacen necesarias nuevas opciones terapéuticas que no influyan negativamente sobre los cuadros comórbidos.

## Conclusiones

En conclusión, los expertos coinciden en que las limitaciones actuales para el tratamiento óptimo del TDAH incluyen:

- Opciones terapéuticas limitadas (MPH y atomoxetina)
- Escasa especificidad para los diferentes fenotipos de TDAH
- Normalización funcional sólo en un número reducido de pacientes con TDAH
- Efectividad parcial o ausente en un cierto número de pacientes
- Psicofármacos más dirigidos a TDAH sin comorbilidad
- Limitada evidencia (basada en estudios abiertos únicamente) de efectividad en las alteraciones cognitivas asociadas al TDAH (función ejecutiva) equiparable a la demostrada en dominios nucleares mediante los psicofármacos<sup>19</sup>
- Problemas de administración en niños pequeños
- Problemas de cumplimiento en adolescentes.

## REQUISITOS PARA UN TRATAMIENTO ÓPTIMO

En resumen, los atributos considerados para establecer un tratamiento como óptimo en el tratamiento del TDAH serían los siguientes:

- Eficacia farmacológica con un perfil de tolerabilidad aceptable para el paciente
- Tratamiento que permita personalizar la terapia a las necesidades del paciente, de manera que le proporcione eficacia en los momentos clave y durante el tiempo necesario
- Uniformidad de acción a lo largo del día
- Posología y administración fácil que permita una adherencia adecuada
- Poca variabilidad inter e intrapaciente
- Tolerabilidad aceptable con bajo potencial de abuso
- Coste aceptable.

## LISDEXANFETAMINA DIMESILATO (LDX)

### Estado actual e indicación

La lisdexanfetamina dimesilato (SPD489/LDX) es un profármaco de la dextroanfetamina, desarrollado para el tratamiento del TDAH, administrado en pauta de una dosis diaria.

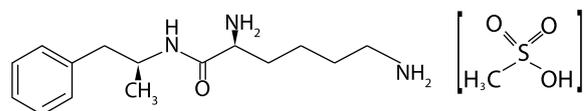


Figura 2

Estructura química LDX

La LDX fue aprobada en los Estados Unidos en febrero de 2007 para el tratamiento del TDAH en niños de 6 a 18 años. Posteriormente también fue aprobada en los EE.UU. para el tratamiento del TDAH en adultos de entre 18 y 55 años. En febrero de 2009 se autorizó en Canadá, y en julio de 2010 se aprobó en Brasil.

En el momento actual, la LDX está autorizada por tanto para el tratamiento de niños, adolescentes y adultos en los EE.UU. y Canadá, y para niños en Brasil.

En diciembre de 2012, la LDX recibió la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) mediante proceso descentralizado para su comercialización en el Reino Unido (país de referencia), España, Alemania, Suecia, Dinamarca, Noruega, Finlandia e Irlanda con el nombre de ELVANSE®. En mayo de 2014 estaba comercializada en Reino Unido, Dinamarca, Alemania, Irlanda, Suecia y España.

### Información sobre el principio activo

El componente farmacéutico activo de la LDX es (2S)-2,6-diamina-N-[(1S)-1-metil- 2-feniletill] hexanamida dimetanosulfonato (Figura 2).

Las anfetaminas son aminas simpaticomiméticas no catecolaminérgicas, con acción estimulante del sistema nervioso central (SNC).

### Mecanismo de acción

La actividad del fármaco se debe a su capacidad de bloquear la recaptación de noradrenalina (NA) y dopamina (DA) en la neurona presináptica y, a diferencia del MPH, incrementa la liberación de estas monoaminas en el espacio sináptico.

### Tecnología profármaco

Un profármaco es una molécula terapéuticamente inactiva que se convierte en la forma activa mediante procesos naturales en el organismo.

Tabla 3 Baja variación intrapaciente e interpaciente de LDX

Parámetro	Intraindividuos		Interindividuos		Total	
	Estimado	IC 95%	Estimado	IC 95%	Estimado	IC 95%
Log ABC <sub>0-∞</sub>	0,195	(0,164, 0,240)	0,204	(0,139, 0,316)	0,282	(0,238, 0,374)
Log C <sub>máx</sub>	0,215	(0,181, 0,264)	0,163	(0,096, 0,264)	0,269	(0,232, 0,346)

La LDX es un profármaco farmacológicamente inactivo. Lo forma la unión de la dextroanfetamina a un aminoácido de lisina. La unión a la lisina es lo que lo transforma en farmacológicamente inactivo. Tras su administración oral, la LDX se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y es hidrolizada en los glóbulos rojos liberando la dextroanfetamina de la lisina. Esta forma de dextroanfetamina, separada de la lisina, es la forma activa del fármaco. La disponibilidad de la forma activa viene dada por la capacidad de saturación de las hidrolasas eritrocitarias.

### Homogeneidad de la acción

Este mecanismo de acción previene que se forme un bolo de dextroanfetamina de inmediato, como ocurre tras la administración de las formulaciones de liberación inmediata u otras formulaciones de dextroanfetamina o de las sales mixtas de anfetaminas de acción prolongada. La liberación a largo plazo (su duración de acción/eficacia clínica es de 13 horas tras la dosis en niños y 14 horas en adultos) no se consigue mediante ningún sistema tecnológico de liberación específico del fármaco, lo que le proporciona una acción muy homogénea, con un efecto similar desde los primeros 90 minutos hasta las 14 horas tras la administración.<sup>20</sup>

### Poca variabilidad inter e intrapaciente

En los estudios farmacocinéticos, la LDX demostró poca variabilidad inter e intrapaciente a distintas dosis. Cuando se evaluaron diferentes dosis (50-250 mg) en distintos pacientes, así como dicho rango de dosis en el mismo paciente, la variabilidad estimada mediante la valoración del área bajo la curva (ABC) y la C<sub>máx</sub> fue en ambos paradigmas muy baja, entre un 10% y un 20% (Tabla 3).<sup>21</sup>

### Farmacocinética

Tras su administración oral, la LDX se absorbe en el tracto gastrointestinal rápidamente gracias a la capacidad de transporte de la proteína PEPT1.

La conversión de LDX a dextroanfetamina no influye negativamente en el tiempo para el inicio de su acción, que según se estima ocurre 1,5 horas tras la toma de la dosis.

Los alimentos no parecen afectar de forma sustancial el ABC ni la C<sub>máx</sub> de dextroanfetamina tras una dosis de LDX; si bien prolonga el T<sub>máx</sub> aproximadamente 1 hora. Después de 8 horas de ayuno, las ABC de dextroanfetamina tras la administración de LDX en solución o en cápsula dura fueron equivalentes.

La LDX se convierte en dextroanfetamina y l-lisina en la sangre debido a la acción hidrolítica de los glóbulos rojos. Los eritrocitos tienen una capacidad elevada para metabolizar la lisdexanfetamina, como se ha demostrado en estudios *in vitro* incluso con niveles muy bajos de hematocrito. La LDX no se metaboliza a través de las enzimas del citocromo P450.

### Poblaciones especiales

La farmacocinética de la dextroanfetamina es muy similar en niños (6-12 años) y adolescentes (de 13 a 17 años) con TDAH a la presentada en los adultos voluntarios sanos.

La exposición sistémica a dextroanfetamina es similar para hombres y mujeres a las mismas dosis mg/kg.

### Desarrollo clínico

La LDX ha sido estudiada en voluntarios sanos y en niños, adolescentes y adultos con TDAH, y por tanto su eficacia y seguridad como tratamiento del TDAH han sido bien establecidas.

Entre los estudios clave realizados a corto y largo plazo para demostrar su eficacia se encuentran:

- Un estudio europeo de registro en niños y adolescentes, y su seguimiento de las cifras de remisión una vez cumplidos los 6 meses.<sup>22,23</sup>
- Seis estudios americanos de registro en niños, adolescentes y adultos<sup>24-26</sup> y los estudios de seguimiento de los anteriores<sup>20,27,28</sup>.

Además se han realizado estudios adicionales que incluyeron la determinación del efecto en un entorno escolar simulado, así como estudios postcomercialización fase IV

en adultos, en niños y adolescentes, algunos de ellos en marcha.

Actualmente hay 10 ensayos clínicos en marcha o con el reclutamiento completado, entre los que se incluyen estudios en pacientes con TDAH y alteración en la función ejecutiva, con depresión mayor resistente, o con alteraciones de la alimentación, como el trastorno por atracones.

## Estudios de eficacia

La eficacia de la LDX en el tratamiento del TDAH se ha demostrado en 3 ensayos controlados en niños de 6 a 12 años, uno en adolescentes de entre 13 y 17 años, uno controlado con metilfenidato en niños y adolescentes (6-17 años) y 4 ensayos clínicos en adultos que cumplían los criterios del DSM-IV-TR para el diagnóstico del TDAH.

En todos los ensayos clínicos en niños y adultos, los efectos del SPD489/LDX se prolongaron hasta 13 horas tras su administración por la mañana en niños y hasta 14 horas en adultos.

## Análisis de LDX vs placebo y post hoc vs MPH OROS

El estudio de registro europeo se realizó en niños y adolescentes.<sup>22</sup> El objetivo primario era valorar la eficacia en la reducción de síntomas del TDAH frente a placebo. La variable para medir el objetivo fue el cambio en la puntuación de la escala ADHD-RS-IV. Se trató de un estudio aleatorizado controlado con placebo y con un brazo comparador con MPH OROS.

- La media en la disminución de la puntuación del ADHD-RS desde el inicio del estudio fue de -5,7 en el grupo placebo, de -24,3 en el de LDX y de -18,7 en el grupo tratado con OROS MPH.
- El descenso vs placebo fue estadísticamente significativo tanto para LDX como para OROS MPH ( $p < 0,001$ ).

## Baja variabilidad a lo largo del día

La media del porcentaje de cambio en la escala de Conners para padres desde el inicio del estudio hasta el primer punto de valoración (10 de la mañana) fue de -50,2% en el grupo de LDX vs -10,3% en el de placebo; a las 2 de la tarde, -50,6% en el de LDX vs -11,6% en el de placebo; y a las 6 de la tarde, -46% en el LDX vs -7,9% en el de placebo (Figura 3). Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas.<sup>29</sup>

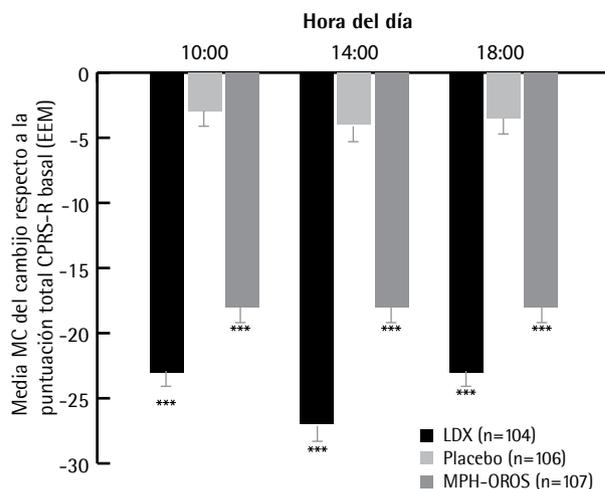
El tamaño del efecto fue de 1,804 para el grupo de LDX y de 1,263 en el de MPH OROS.

## Mejora en la función ejecutiva, funcionamiento global y en la calidad de vida

El efecto del tratamiento con LDX en el funcionamiento se ha estimado a través de la mejoría en la impresión clínica global. Se han observado diferencias estadísticamente significativas en distintos estudios con un gran porcentaje de pacientes que, en dichas escalas, mejoraron o mejoraron mucho frente a los tratados con placebo. Concretamente, en el estudio de registro europeo, el porcentaje de pacientes que refirieron "mejorar", según la escala CGI, fue del 78% frente a un 61% en el grupo de MPH OROS y un 14% en el grupo con placebo; las diferencias fueron significativas entre ambos grupos de tratamiento activo y placebo.<sup>22</sup>

En el estudio de registro europeo también se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la escala WFIRS-P en los dominios que afectan a la familia, el aprendizaje y la escuela, las actividades sociales y las actividades de riesgo entre los grupos de tratamiento activo y placebo.<sup>30</sup>

El instrumento utilizado para medir la calidad de vida fue la escala CHIP-CE-PRF.<sup>22</sup> La LDX mejoró todos los dominios de la escala frente a placebo.<sup>31</sup>



\*\*\*  $p < 0,001$  frente a placebo, en base a la diferencia en la media del cambio (fármaco activo-placebo), ajustada por MC, desde el punto basal hasta el punto final.

Una disminución en la puntuación CPRS-R indica una mejoría

Figura 3

Media del cambio, ajustada por mínimos cuadrados (MC) desde el punto basal hasta el punto final de la puntuación total CPRS-R según la hora del día

### Mantenimiento de la eficacia

Se realizó un estudio durante un mínimo de 6 meses en niños y adolescentes que fueron tratados con LDX<sup>31</sup>. Se demostró que había una proporción más baja de fallos del tratamiento con LDX (13,5%) comparado con placebo (65,8%). Actualmente está en marcha un estudio de seguridad a dos años que incluye escalas de calidad de vida.

### Análisis post hoc comparativo de LDX vs MPH OROS

Aunque no era el objetivo primario del estudio, se ha realizado un análisis comparativo de la eficacia de LDX vs MPH OROS en distintas subpoblaciones.<sup>32</sup>

La eficacia medida mediante la escala ADHD-RS muestra diferencias estadísticamente significativas cuando se comparan ambos grupos: la disminución en el grupo de LDX fue de -24,3 frente a -18,7 en el grupo con MPH OROS, con una diferencia del tamaño del efecto de 0,541.

### Diferencias por grupo de edad

En este estudio se incluyeron niños (6-12 años) y adolescentes (13-17 años) descendiendo más la puntuación de la escala ADHD-RS en ambos grupos de edad en aquellos tratados con LDX. La disminución en la escala fue de casi el doble en el grupo de adolescentes tratados con LDX (-27,5) frente aquellos tratados con metilfenidato formulación OROS (-14,3),  $p < 0,001$  (Figura 4).<sup>32</sup>

Esto se acompañó de una marcada diferencia en el tamaño del efecto en ambos grupos de edad, que fue de 2,264 en adolescentes comparado con 1,694 en niños.

### Diferencias en cuanto a la gravedad del TDAH y otros especificadores

También se realizó una comparación de la eficacia en función de la gravedad de los síntomas según la puntuación inicial en el ADHD-RS, de manera que se estratificaron los pacientes en menos graves (aquellos que tenían puntuaciones basales por debajo de 42) y más graves (aquellos con puntuaciones entre 42-54). La eficacia fue significativamente superior con lisdexanfetamina que con metilfenidato formulación OROS para ambos subgrupos. El tamaño del efecto fue mayor (+0,564) en el grupo tratado con lisdexanfetamina tanto en el grupo menos grave ( $p=0,005$ ) como en el grupo de mayor gravedad (+0,586),  $p=0,007$ .<sup>33</sup>

### Conclusión

La mejoría de los pacientes tratados en dicho estudio con LDX vs MPH OROS no sólo se verificó en la escala ADHD-RS

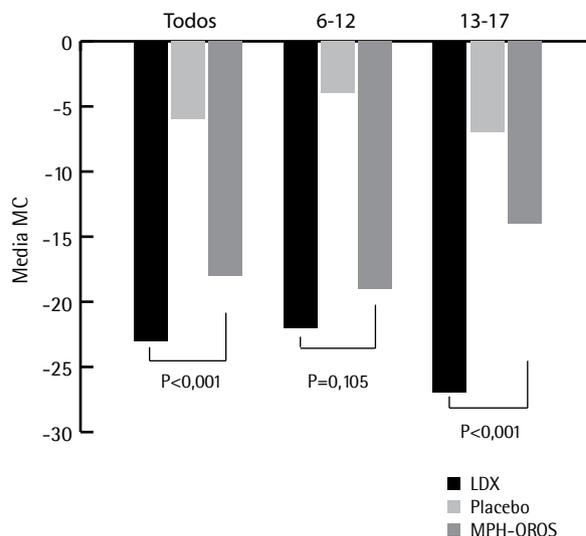


Figura 4

Media de cambio, ajustada por mínimos cuadrados (MC), desde el inicio en la puntuación total de la ADHD-RS-IV por grupo de edad

referida, sino también en la CGI-I, en la escala WFIRS (especialmente en los dominios familia, aprendizaje, social y riesgos), y en la escala CHIP-CE (en logros, riesgos, resistencia y global).

### Eficacia en pacientes que no responden adecuadamente a metilfenidato de liberación prolongada

En un análisis *post-hoc* realizado en 26 pacientes que seguían presentando síntomas significativos de TDAH a pesar del tratamiento con metilfenidato de acción prolongada se estableció que cuando recibieron tratamiento con LDX obtuvieron respuesta clínica el 79,3% de los pacientes.<sup>34</sup>

### Análisis de LDX vs Atomoxetina<sup>35</sup>

El estudio comparativo de LDX con atomoxetina (ATX) se llevó a cabo mediante un diseño fase IIIb, doble ciego, aleatorizado, controlado y de grupos paralelos, que comparó el tiempo de respuesta para LDX con el de ATX en niños y adolescentes entre 6-17 años con TDAH y que presentaron una respuesta inadecuada al metilfenidato. Para determinar la respuesta inadecuada al metilfenidato se tuvo en cuenta la presencia de síntomas residuales, la inadecuada duración de la acción, la variabilidad de los síntomas y cuando el investigador estimaba que podía existir una mejor alternativa terapéutica.

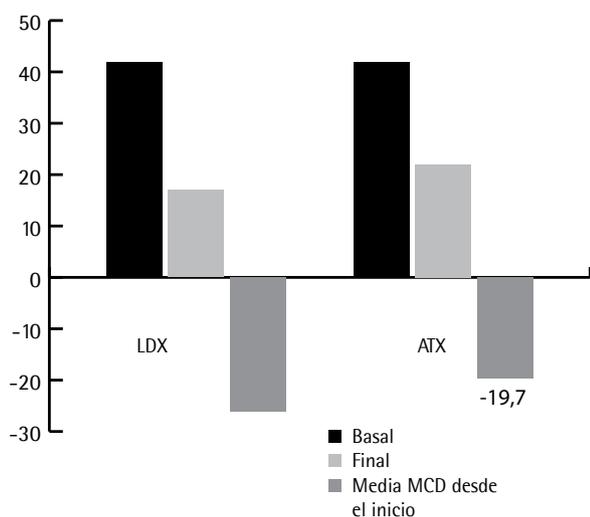


Figura 5

Puntuaciones medias basales, finales y cambio medio a las 9 semanas en grupos de tratamiento con LDX (lisdexanfetamina) y ATX (Atomoxetina)

El tiempo de respuesta fue significativamente inferior en los pacientes tratados con LDX (12 días) frente a los 21 días de los tratados con ATX ( $p < 0,001$ ).

Como objetivos secundarios se evaluaron, entre otros, el número de respondedores (mediante la escala CGI-I), al igual que aquellos que mejoraron en la ADHD-RS.

Se observó una disminución estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) en las puntuaciones del ADHD-RS en el grupo tratado con LDX (-26,1) vs ATX (-19,7) (figura 5).<sup>35</sup>

Asimismo, se determinó la proporción de respondedores al tratamiento mediante las escalas de impresión clínica global y el ADHD-RS. En ambas escalas, el porcentaje de respondedores fue significativamente mayor en el grupo tratado con LDX.

### Experiencia con LDX basada en la práctica clínica habitual

#### Mejor adherencia y persistencia

La LDX podría por tanto asociarse a una mayor adherencia cuando se compara con MPH OROS y atomoxetina. Setyawan y cols. compararon la adherencia al tratamiento en pacientes con TDAH que habían sido tratados en los EE.UU.<sup>36</sup> Se utilizó un análisis de Mercado de la compañía Thomson Reuters® para identificar a los pacientes con TDAH que habían iniciado tratamiento después de 2007, año en el que

se comercializó la LDX. Se incluyeron niños, adolescentes y adultos tanto *naïve* como previamente tratados, y se observó que, salvo en el grupo de niños y adolescentes *naïve*, todos los demás grupos tuvieron una adherencia significativamente mejor con LDX que con MPH o atomoxetina tras 12 meses de seguimiento.

Asimismo, los abandonos del tratamiento con LDX fueron menores que con MPH o atomoxetina.<sup>37</sup>

## Seguridad

### Seguridad de LDX en niños (6-12 años)

Los efectos adversos a corto plazo, informados en el estudio LDX-325 ya citado<sup>22</sup> no son distintos a los ya conocidos para los fármacos estimulantes. En estudios previos con LDX se enumeran los efectos secundarios más frecuentes (de incidencia  $>1\%$ )<sup>24</sup>: pérdida de apetito, insomnio, cefalea y dolor abdominal, así como los motivos que ocasionaron el abandono del estudio. En otro estudio las reacciones adversas  $>5\%$  fueron también disminución del apetito, cefalea, insomnio y dolor abdominal<sup>38</sup>.

A largo plazo, los efectos sobre el intervalo QTc del ECG y sobre el pulso no mostraron alteraciones en función de la dosis ni comparando con otras anfetaminas.<sup>39</sup> En el estudio comparativo de LDX vs metilfenidato OROS<sup>22</sup>, el tipo de efectos comunicados en  $>5\%$  fueron similares en ambos grupos, pero más frecuentes en los pacientes tratados con LDX. Esto puede deberse a su mecanismo de acción, a la cinética, al tamaño del efecto o a las bioequivalencias empleadas.

Existen casos informados por los centros de toxicología<sup>40</sup> y otros excepcionales como alopecia<sup>41</sup> y hepatitis eosinofílica<sup>42</sup>.

## Conclusiones

Los efectos adversos "característicos" de los psicoestimulantes son falta de apetito, cefalea, insomnio y dolor abdominal, y tienden a mejorar con la continuidad del tratamiento desde las primeras semanas y a lo largo de los meses. Son muy pocos los efectos adversos que condicionan la retirada. El perfil de cardioseguridad de la LDX es seguro; no está asociado con arritmias ni otros eventos cardíacos.

### Seguridad de la LDX en adolescentes (13-17 años)

En estudios comparativos de LDX vs Placebo<sup>43</sup> sólo fueron significativos los efectos de insomnio, sequedad de mucosas, tensión/nerviosismo y cefalea, en este orden. Los efectos cardiovasculares son los esperados en este grupo de fármacos con un ligero incremento de la frecuencia cardíaca

y de la tensión arterial. En función de la posología de la LDX tampoco existen diferencias de los efectos adversos en este grupo poblacional comparados con placebo.<sup>43</sup>

El perfil de los efectos secundarios de la LDX en relación con los diferentes grupos de edad (niños, adolescentes y adultos) ha sido evaluado<sup>44</sup> con resultados ya comunicados, si bien con algunas particularidades, por ejemplo, que en el adolescente es menos frecuente el insomnio y el dolor abdominal, y que en el adulto la boca seca y las cefaleas son efectos frecuentes. La inapetencia es parecida en los tres grupos etarios.

### Conclusiones

El perfil de seguridad de LDX es similar a otros tratamientos estimulantes para el TDAH, por lo que:

- Es importante saber manejar y monitorizar los posibles efectos adversos, como la pérdida de peso, valorar el posible retraso en el crecimiento y la pérdida del apetito.
- Se debe monitorizar la tensión arterial y el pulso periódicamente.
- Es importante valorar el sueño del paciente e instaurar siempre medidas de higiene del sueño o el uso de melatonina dependiendo de las características clínicas del insomnio.

### Potencial de Abuso de estimulantes

#### Consideraciones generales

El potencial de riesgo de abuso, mal uso y uso recreativo de los tratamientos estimulantes ha sido muy estudiado para el MPH y para la dexanfetamina.

Interesa destacar que los estudios previos no distinguen entre el MPH y el resto de los estimulantes. A este respecto, todos los estimulantes incrementan los niveles de dopamina en diferentes áreas cerebrales, y también en las implicadas en el circuito de recompensa. El efecto de refuerzo es menor cuando la administración es oral y con las formulaciones de liberación sostenida<sup>12</sup>.

Los trabajos que han estudiado el efecto del tratamiento con psicoestimulantes sobre el riesgo de desarrollo de trastornos por consumo de sustancias casi de forma unívoca se dividen entre los que no encuentran relación y los que muestran incluso un efecto protector<sup>45</sup>, especialmente en la fase de la adolescencia.

En este último sentido, estudios prospectivos en pacientes con TDAH han demostrado que el uso de psicoestimulantes a edades tempranas no incrementa el riesgo de desarrollo de abuso de sustancias en la edad adulta. Además, se conoce que el riesgo de abuso de sustancias adictivas en el futuro es

superior en pacientes en los que la aplicación de tratamiento para el TDAH se demoró después de los 8 años frente a quienes lo recibieron antes de dicha edad.

Sólo un estudio ha mostrado un incremento en el riesgo de desarrollar dependencia de nicotina en los pacientes tratados con psicoestimulantes frente los que no recibieron tratamiento. La presencia de un trastorno de conducta era mayor en el grupo de pacientes tratados, lo que implica de por sí un mayor riesgo, independientemente del tratamiento o de la presencia del TDAH y podría constituir un factor de confusión.

Respecto del efecto protector que parece tener el tratamiento con psicoestimulantes para el desarrollo de trastornos por uso de sustancias en la adolescencia, recientes estudios demuestran una disminución en los 4 años posteriores después del inicio del tratamiento, así como que cuanto más tiempo se mantenía la medicación para el TDAH más bajo era el porcentaje de consumo de sustancias<sup>45</sup>. Un metaanálisis de 2013, sin embargo, establece que el efecto desaparecería en la edad adulta, donde no se observaron efectos protectores ni favorecedores<sup>46</sup>.

Se considera que aunque exista un componente de mal uso de fármacos, esto no es una contraindicación absoluta para iniciar un tratamiento con psicoestimulantes. Se ha encontrado que el tratamiento en pacientes con TDAH y mal uso de medicamentos mejora los síntomas de TDAH y no empeora el mal uso.

Asimismo, el consumo de alcohol y *cannabis* no contraindica la prescripción de psicoestimulantes. No hay consenso respecto de la cocaína, ya que al tener efecto sinérgico, la combinación podría ser peligrosa según documentos como las guías de práctica clínica<sup>47</sup>, a pesar de que diferentes ensayos clínicos no han encontrado efectos secundarios relevantes.

En términos de riesgo de abuso o mal uso parecen grandes diferencias en cuanto al tipo de presentación farmacéutica utilizada, con marcada preferencia por las formulaciones de liberación inmediata. La mayor parte de los estudios muestran que los individuos que utilizan mal los psicoestimulantes también son consumidores de otras drogas, tanto legales como ilegales, y suelen presentar de manera comórbida trastornos de conducta y el propio trastorno por uso de sustancias. Los pacientes con TDAH sin trastorno de conducta ni trastorno por uso de sustancias suelen seguir su tratamiento correctamente y no presentan problemas de mal uso de psicoestimulantes.

Las formulaciones de sales mixtas de anfetaminas de liberación retardada presentan bajo riesgo adictivo, si bien se puede manipular el comprimido para su administración espolvoreada en bebidas o intranasal, lo que acentúa marcadamente su efecto de recompensa mediante una llegada

más rápida al cerebro y el incremento brusco de los niveles de dopamina en el circuito de recompensa<sup>48</sup>. La dextroanfetamina no modificada (DEX), esto es el d-isómero de la anfetamina, es más potente que el l-isómero en cuanto a la actividad dopaminérgica. Su administración intranasal provoca una activación dopaminérgica y un efecto de recompensa similar a la metanfetamina. Su administración oral y preferentemente en formulaciones de liberación sostenida disminuye considerablemente el efecto de refuerzo, si bien conserva algún potencial.

Esto no ocurre con la LDX, que sufre una saturación en su hidrólisis eritrocitaria, lo que le confiere una liberación sostenida y una limitación del efecto en sobredosificación. Para su activación es imprescindible su administración oral, no siendo factible la disociación de la lisina a través de otras rutas de administración que pudieran favorecer el mal uso e incrementar el riesgo adictivo.

### *Estudios sobre potencial de abuso con LDX*

Se ha demostrado que la LDX es químicamente estable en soluciones acuosas y a temperatura ambiente. El uso de ácidos, bases o *buffers* para simular distintas condiciones de pH mostró que la LDX es estable y muy resistente al tamponamiento bajo condiciones hidrolíticas leves, moderadas y hasta extremas. Alterar la molécula de LDX para obtener como mejor resultado una dextroanfetamina de pobre calidad es extremadamente laborioso y costoso.

Distintos estudios preclínicos realizados en roedores indican que el perfil del potencial estimulante de la LDX es menor que el de la dextroanfetamina o el metilfenidato. En modelos de autoadministración en roedores, la lisdexanfetamina mostró débiles efectos de recompensa.

Se han realizado estudios para valorar el potencial de abuso de la LDX en adultos con antecedentes de abuso de estimulantes, y se ha determinado que el potencial de abuso se produce a dosis supratrapéuticas.<sup>12</sup>

Además, se han realizado estudios para valorar el potencial de abuso por vía intravenosa de la LDX en adultos con antecedentes de abuso de estimulantes. Los autores concluyeron que la administración IV de LDX no produce potencial de abuso medido por la afinidad o vínculo con el fármaco o por los efectos euforizantes, a diferencia de 40 mg de dextroanfetamina a dosis equivalente.

Los autores enfatizan el hecho de que, dada la dificultad para extraer dextroanfetamina de la molécula de LDX, esta nueva formulación tiene el menor potencial de abuso por vía IV que las otras presentaciones actuales disponibles de los estimulantes.

Se han comparado los perfiles farmacocinéticos tras la

administración oral e intranasal de LDX en adultos sanos. Los autores concluyeron que la administración oral e intranasal de LDX producen exposiciones sistémicas a concentraciones similares de dextroanfetamina.<sup>49</sup>

Encuestas realizadas en los EE.UU. a través del Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance (RADARS®) System han determinado que el potencial de abuso de LDX es muy bajo, y no se ha observado un incremento tras los años transcurridos entre 2007 y la fecha de análisis (2011)<sup>50,51</sup>.

### **PERSONALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON LDX EN TDAH. UTILIZACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

Como se ha venido reiterando, una personalización del tratamiento en TDAH pasa por una valoración individualizada de las necesidades del paciente. Estas dependerán, entre otras cosas, de los objetivos delimitados con el propio paciente y su familia. Una mejora sintomática puede obviar la búsqueda de un beneficio adicional que se podría obtener con unos objetivos terapéuticos más ambiciosos.

Debido a sus características farmacocinéticas y clínicas, la LDX está indicada en aquellos pacientes que presenten una respuesta inadecuada, pudiendo por ejemplo ser útil en:

- Pacientes que pueden alcanzar objetivos más ambiciosos con el cambio de tratamiento
- Las distintas situaciones clínicas en las que el paciente no responde al MPH o a la atomoxetina
- Pacientes que se beneficien de una mayor duración de la acción (13-14 horas)
- Los que puedan beneficiarse de una mayor uniformidad en la acción
- Pacientes con mayor intensidad de síntomas
- Aquellos pacientes que requieran dosis altas con el tratamiento previo ajustadas para talla y peso
- Pacientes que requieran dosis de medicación repetidas
- Pacientes que no toleran metilfenidato o atomoxetina por efectos adversos.

### **CONFLICTO DE INTERESES**

JAA ha sido consultor de Eli Lilly, Shire y Janssen Cilag; ha recibido fondos de investigación del Ministerio de Sanidad, del Instituto de Salud Carlos III, de la Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) y la Fundación Alicia Koplowitz. CS ha servido en comités como Consultor/Asesor para Bristol-Myers Squibb, Editorial Médica Panamericana, Eli Lilly, EINAQ (European Interdisciplinary Network ADHD Quality Assurance), EUNETHYDIS (European Network on Hyperkinetic Disorder, Red Europea de Trastornos Hiperkinéticos), Fundación Alicia Koplowitz, Instituto de

Salud Carlos III (FIS), Medice/Juste, Janssen-Cilag, Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud (Guías de Práctica Clínica en TDAH y en Depresión), Pfizer, Rubió, Scottish Experimental & Translational Medicine Research Committee, Shire, Otsuka; ha servido en el Panel de Oradores/ha dado ponencias de Educación Médica Continuada (no sobre producto) para: AstraZeneca, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Medice/Juste, Novartis, Otsuka/Bristol-Myers Squibb, Shire, Solvay; ha recibido Fondos para Investigación Departamentales (no personales) de Abbott, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Fundación Alicia Koplowitz, Fundación Caja Navarra, Gobierno de Navarra Departamento de Salud, Instituto de Salud Carlos III (FIS): Redes Temáticas de Investigación Cooperativa, Pfizer, PIUNA, Stanley Medical Research Institute-NAMI, Shire, Solvay. JARQ ha actuado como asesor o consultor para Eli Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, Shire, Lundbeck, Ferrer y Rubió en los últimos 3 años; ha recibido ayudas de viaje por haber participado en las reuniones de psiquiatría de Janssen-Cilag, Rubió, Shire y Eli Lilly; El Programa de TDAH presidido por él recibió apoyo educativo y de investigación sin restricciones de las siguientes compañías farmacéuticas en los últimos 3 años: Eli Lilly, Janssen-Cilag, Shire, Rovi y Rubió. JQ ha participado como conferenciante o asesor para Shire, Eli Lilly y Janssen; ha obtenido becas de investigación de Otsuka. AH ha sido consultor y dado conferencias para Shire y Otsuka. IHO ha sido consultora clínica para Shire Pharmaceuticals Ibérica; ha recibido ayudas a la formación de la Fundación Alicia Koplowitz; colaboradora en investigación en ensayos clínicos para Roche, Shire International, Sunovion y Forest. ASF ha sido consultora de Eli Lilly y Shire; ponente para Janssen, Eli Lilly, Rovi, Rubió y Shire; ha recibido ayudas para investigación/formación de Janssen, Eli Lilly, Rovi, Rubió y Shire. ECJ ha participado como conferenciante o asesor para Shire y Eli Lilly; ha participado en ensayos clínicos con Shire, Eli Lilly y UCB; ha recibido ayudas a la investigación del Ministerio de Sanidad, Ministerio de Economía y Comunidad Autónoma de las Islas Baleares. AFJ ha recibido apoyo de Janssen, Eli Lilly, Rubio, Juste, Shire y Otsuka para asistir a cursos y congresos; ha recibido honorarios de Janssen, Eli Lilly, Rubio, Juste y Shire como ponente; ha realizado actividades de consultoría para Janssen, Eli Lilly y Shire; ha recibido honorarios o becas para estudios de Janssen, Eli Lilly, Rubio y Shire; es miembro del Comité Científico de la Federación de Ayuda al TDAH en España (FEADAH), y colaborador/asesor de la Asociación de Niños con Síndrome de Déficit de Atención/Hiperactividad de Madrid (ANSHDA). MFP ha recibido financiación de los Departamentos de Salud y Educación del Principado de Asturias, Universidad de Oviedo, Janssen, Rubió, Juste y Glaxo; es consultor y ha recibido honorarios de Shire. MIHV ha colaborado en diversos cursos y conferencias con Eli Lilly, Jansen y Shire. LSEI ha sido ponente para Shire. JS es empleado de Shire y propietario de acciones/opciones de acciones; actualmente, o en los últimos 3 años, ha sido consultor de AstraZeneca, Eli Lilly, GSK y Janssen-Cilag.

Shire Ibérica proporcionó fondos para el apoyo en la redacción de este manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez CR, Ramos C, Díaz F, López D. Attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence of risk in the scholastic scope of the Canary Islands. *Actas Esp Psiquiatr*. 2014 Jul-Aug;42(4):169-75.
2. Quintero J, Balanzá-Martínez V, Correas J, Soler B; Grupo Geda-A. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in the adult patients: view of the clinician. *Actas Esp Psiquiatr*. 2013 May-Jun;41(3):185-95.
3. Keyes KM, Susser E, Pilowsky DJ, Hamilton A, Bitfoi A, Goelitz D, et al. The health consequences of child mental health problems and parenting styles: Unintentional injuries among European schoolchildren. *Prev Med*. 2014 Oct;67:182-8.
4. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2005;366:237-48.
5. Pelham WE, Gnagy EM, Greiner AR, Hoza B, Hinshaw SP, Swanson JM, et al. Behavioral versus behavioral and pharmacological treatment in ADHD children attending a summer treatment program. *J Abnorm Child Psychol*. 2000 Dec;28(6):507-25.
6. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Fundació Sant Joan de Déu, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/18.
7. Hodgkins P, Setyawan J, Mitra D, Davis K, Quintero J, Fridman M, et al. Management of ADHD in children across Europe: patient demographics, physician characteristics and treatment patterns. *Eur J Pediatr*. Jul 2013;172(7): 895-906.
8. Seixas M, Wiess M, Muller U. Systematic review of national and international guideline on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol*. 2012 Jun;26(6):753-65.
9. Faraone SV. Using Meta-analysis to Compare the Efficacy of Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youths. *P T*. 2009 Dec;34(12):678-94.
10. Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry*. 2010 Jun;71(6):754-63.
11. Gau SS, Shen HY, Chou MC, Tang CS, Chiu YN, Gau CS. Determinants of adherence to methylphenidate and the impact of poor adherence on maternal and family measures. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Jun;16(3):286-97.
12. Jasinski DR, Krishnan S. Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse. *J Psychopharmacol*. 2009a;23(4):419-27. Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers. *J Psychopharmacol*. 2009b;23(4):410-8.
13. Graham J, Coghill D. Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology, prevention and management. *CNS Drugs*. 2008;22(3):213-37.
14. Coghill DR, Rhodes SM, Matthews K. The neuropsychological effects of chronic methylphenidate on drug-naïve boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2007; 62(9): 954-62.
15. Efron D, Jarman F, Barker M. Methylphenidate versus

- dexamphetamine in children with attention deficit hyperactivity disorder: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics*. 1997;100(6):E6.
16. Margaret Steele, Peter S Jensen, Declan MP Quinn. Remission Versus Response as the Goal of Therapy in ADHD: A New Standard for the Field? *Clinical Therapeutics*. 2006;28(11):1892-908.
  17. Ramos JA, Casas M. Achieving remission as a routine goal of pharmacotherapy in attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2011;25(1):17-36.
  18. Jeffery N. Epstein, Margaret D. Weiss. Assessing Treatment Outcomes in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Narrative Review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(6):PCC.11r01336.
  19. Biederman J, Seidman LJ, Petty CR, Fried R, Doyle AE, Cohen DR, et al. Effects of stimulant medication on neuropsychological functioning in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jul;69(7):1150-6.
  20. Childress AC, Sallee FR. The use of lisdexanfetamine dimesylate for the treatment of ADHD. *Expert Rev Neurother*. 2012 Jan;12(1):13-26.
  21. Ermer J, Homolka R, Martin P, Buckwalter M, Purkayastha J, Roesch B. Lisdexanfetamine dimesylate: linear dose-proportionality, low intersubject and intrasubject variability, and safety in an open-label single-dose pharmacokinetic study in healthy adult volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010 Sep;50(9):1001-10.
  22. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexanfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Oct;23(10):1208-18.
  23. Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson CS, et al. Maintenance of efficacy of lisdexanfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Jun;53(6):647-57.
  24. Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, James J, McGough JJ, Findling RL. Efficacy and Tolerability of Lisdexanfetamine Dimesylate (NRP-104) in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Forced-Dose, Parallel-Group Study. *Clinical Therapeutics*. March 2007;29(3):450-63.
  25. Robert L Findling, Ann C Childress, Andrew J Cutler, Maria Gasior, Mohamed Hamdani, Celeste Ferrerira-Cornwell, et al. Efficacy and Safety of Lisdexanfetamine Dimesylate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAACAP*. April 2011;50(4):395-405.
  26. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y, et al; 303 Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexanfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008 Sep;69(9):1364-73.
  27. Findling RL, Cutler AJ, Saylor K, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, et al. A long-term open-label safety and effectiveness trial of lisdexanfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013 Feb;23(1):11-21.
  28. Ginsberg L, Katic A, Adeyi B, Dirks B, Babcock T, Lasser R, et al. Long-term treatment outcomes with lisdexanfetamine dimesylate for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder stratified by baseline severity. *Curr Med Res Opin*. 2011 Jun;27(6):1097-107.
  29. Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Zuddas A, Dittmann RW, Otero IH, et al. Efficacy of lisdexanfetamine dimesylate throughout the day in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a randomized, controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Feb;23(2):61-8.
  30. Banaschewski T, Soutullo C, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Hodgkins P, et al. Health-Related Quality of Life and Functional Outcomes from a Randomized, Controlled Study of Lisdexanfetamine Dimesylate in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs*. 2013;27(10):829-40.
  31. Liza A Squires, Tobias Banaschewski, Michel Lecendreux, Mats Johnson, Alessandro Zuddas, Paul Hodgkins, et al. Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized-withdrawal study of long-term lisdexanfetamine dimesylate treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. Presented at the 59th AACAP Annual Meeting, 23-28 October 2012, San Francisco, CA, USA.
  32. Soutullo C, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, et al. A post hoc comparison of the effects of lisdexanfetamine dimesylate and osmotic-release oral system methylphenidate on symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *CNS Drugs*. 2013 Sep;27(9):743-51.
  33. Alda Diez JA, Hernandez Otero I, Soutullo C, Civil R, Bloomfield R, Squires LA, et al. Eficacia del dimesilato de lisdexanfetamina en niños y adolescentes con trastornos por déficit de atención e hiperactividad: efecto de la edad, el sexo y la intensidad de la enfermedad en la línea base. 58º Congreso de la Asociación Española de Psiquiatría del Niño y del Adolescente (AEPNYA). Granada, 16-18 Mayo 2013.
  34. Jain R, Babcock T, Burtea T, Dirks B, Adeyi B, Scheckner B, Lasser R. Efficacy of lisdexanfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with methylphenidate: a post hoc analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2011 Nov 4;5(1):35.
  35. Dittmann RW, Cardo E, Nagy P, Anderson CS, Bloomfield R, Caballero B, Higgins N, Hodgkins P, Lyne A, Civil R, Coghill D. Efficacy and safety of lisdexanfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase IIIb study. *CNS Drugs*. 2013 Dec;27(12):1081-92.
  36. Juliana Setyawan, Paul Hodgkins, Annie Guerin, Genevieve Gauthier, Martin Cloutier, Eric Q. Wu, et al. Comparing Treatment Adherence of Lisdexanfetamine and Other Medications for the Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Retrospective Analysis. *J Med Econ*. July 2013;16(7):962-75.
  37. Christensen L, Sasané R, Hodgkins P, Harley C, Tetali S. Pharmacological treatment patterns among patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: retrospective claims-based analysis of a managed care population. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(4):977-89.
  38. Findling RL, Childress AC, Krishnan S, McGough JJ. Long-term effectiveness and safety of lisdexanfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr*. 2008 Jul;13(7):614-20.
  39. Biederman J, Boellner SW, Childress A, Lopez FA, Krishnan S, Zhang Y. Lisdexanfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biol Psychiatry*. 2007 Nov 1;62(9):970-6.
  40. Spiller HA, Spyker DA, Casavant MJ. Comparison of US population and live birth rates with poison exposures reported to the National Poison Data System (NPDS): children ages 0-5 years

- from 2000 to 2012. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013 Mar;51(3):151-5.
41. Brahm NC, Hamilton DR. Alopecia following initiation of lisdexanfetamine in a pediatric patient. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009;11(6):365.
  42. Hood B, Nowicki MJ. Eosinophilic hepatitis in an adolescent during lisdexanfetamine dimesylate treatment for ADHD. *Pediatrics*. 2010 Jun;125(6):e1510-3.
  43. Biederman J, Fried R, Hammerness P, Surman C, Mehler B, Petty CR, et al. The effects of lisdexanfetamine dimesylate on the driving performance of young adults with ADHD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using a validated driving simulator paradigm. *J Psychiatry Res*. 2012 Apr;46(4):484-91.
  44. Goodman D, Scheckner B, Dirks B, Babcock T, Adeyi B, Lasser R, et al. Safety profile of Lisdexanfetamine Dimesylate in Short-Term Clinical Trials in Children, Adolescents and Adults with ADHD. Poster presentation at American Psychiatric Association 163rd annual meeting; May 22-25, 2010; New Orleans, LA. 2010.
  45. Chang Z, Lichtenstein P, Halldner L, D'Onofrio B, Serlachius E, Fazel S, et al. Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014 Aug;55(8):878-85.
  46. Humphreys KL, Eng T, Lee SS. Stimulant medication and substance use outcomes: A meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70:740-9.
  47. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. London: National Clinical Practice Guideline Number 72; 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12061/42060/42060.pdf>. Accessed 18 June 2013.
  48. Volkow ND, Swanson JM. Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry*, 2003;160(11): 1909-18.
  49. Ermer JC, Dennis K, Haffey MB, Doll WJ, Sandefer EP, Buckwalter M, et al. Intranasal versus oral administration of lisdexanfetamine dimesylate: a randomized, open-label, two-period, crossover, single-dose, single-centre pharmacokinetic study in healthy adult men. *Clin Drug Investig*. 2011;31(6):357-70.
  50. Coghill DR, Caballero B, Sorooshian S, Civil R. A systematic review of the safety of lisdexanfetamine dimesylate. *CNS Drugs*. 2014 Jun;28(6):497-511.
  51. Sembower MA, Ertischek MD, Buchholtz C, Dasgupta N, Schnoll SH. Surveillance of diversion and nonmedical use of extended-release prescription amphetamine and oral methylphenidate in the United States. *J Addict Dis*. 2013; 32(1):26-3