

R. Escobar¹
C. Soutullo²
J. San Sebastián³
E. Fernández¹
I. Julián¹
F. Lahortiga²

Seguridad y eficacia de la atomoxetina en niños con trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH): fase inicial durante 10 semanas en estudio de prevención de recaídas en una muestra española

¹ Lilly Research Laboratories
Departamento Médico
Alcobendas (Madrid)

² Departamento de Psiquiatría
y Psicología Médica
Clínica Universitaria
Universidad de Navarra
Pamplona

³ Unidad de Psiquiatría Infantil
Hospital Ramón y Cajal
Madrid

Introducción. El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) parece estar asociado con problemas de regulación de la función dopaminérgica/noradrenérgica cortical. El propósito del presente trabajo es presentar los datos de eficacia y seguridad del tratamiento abierto durante 10 semanas con atomoxetina, un inhibidor altamente específico de la recaptación de noradrenalina, en una muestra española de niños y adolescentes con TDAH que participan en un estudio multinacional, doble ciego, controlado con placebo de prevención de recaídas.

Pacientes y métodos. Subanálisis de los datos de 36 niños y adolescentes de 6 a 15 años diagnosticados de TDAH (DSM-IV) incluidos en España tratados durante 10 semanas de forma abierta con atomoxetina y valorados mediante las escalas ADHD-RS, CGI-ADHD-S, CPRS-R:S, CTRS-R:S y CHQ-PF50.

Resultados. Tras 10 semanas de tratamiento con atomoxetina se produjo una reducción estadísticamente significativa en las escalas ADHD-RS, CGI-ADHD-S, CPRS-R:S y CTRS-R:S en ambos subtipos, respondiendo el 87,5 % de los pacientes del subtipo déficit de atención y el 82,14 % de los pacientes del subtipo combinado. No se produjeron recaídas. No se produjeron abandonos debidos a acontecimientos adversos graves ni se detectaron cambios estadísticamente significativos en la presión arterial, aunque sí un ligero aumento en la frecuencia cardíaca ($p < 0,0001$).

Conclusiones. En general, atomoxetina fue bien tolerada y se mostró efectiva en la fase abierta en los pacientes de la muestra española, tanto en el subtipo déficit de atención como combinado. La atomoxetina parece mostrarse como una alternativa terapéutica no estimulante para el tratamiento de la TDAH.

Palabras clave:
Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Atomoxetina. Seguridad. Eficacia.

Actas Esp Psiquiatr 2004;32(1):26-32

Correspondencia:
Rodrigo Escobar Giraldo
Lilly, S. A.
Departamento Médico
Av. de la Industria, 30
28108 Alcobendas (Madrid)
Correo electrónico: escobar_rodrigo@lilly.com

Atomoxetine safety and efficacy in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): initial phase of 10-week treatment in a relapse prevention study with a Spanish sample

Introduction. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) appears to be associated to problems with regulation of cortical dopaminergic/noradrenergic function. The purpose of this work is to present efficacy and safety data from 10-week open label treatment with atomoxetine, a highly selective norepinephrine reuptake inhibitor, in a Spanish sample of children and adolescents with ADHD participating in a double-blinded, placebo-controlled, multinational study on relapse prevention.

Patients and methods. Sub-analysis of data in 36 children and adolescents aged 6 to 15 years, with diagnosis of ADHD (DSM-IV) included in Spain, receiving open-label treatment with atomoxetine for 10 weeks and assessed using ADHD-RS, CGI-ADHD-S, CPRS-R:S, CTRS-R:S y CHQ-PF50.

Results. After 10 weeks of treatment with atomoxetine, statistically significant reductions in ADHD-RS, CGI-ADHD-S, CPRS-R:S and CTRS-R:S scores were obtained in both subtypes; 87.5 % of inattentive patients and 82.14 % of patients with combined subtype were responders. No recurrences were observed. No serious adverse event-driven discontinuations occurred, and no statistically significant changes in blood pressure, but a mild increase in heart rate ($p < 0.0001$) were observed.

Conclusions. In general, atomoxetine was well tolerated and effective in the open phase in Spanish patients, both for inattentive and combined subtypes. Atomoxetine appears as a non-stimulant therapeutic alternative for the treatment of ADHD.

Key words:
Attention deficit/hyperactivity disorder. Atomoxetine. Safety. Efficacy.

INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es un trastorno psiquiátrico que habitualmente se manifiesta en la infancia, afectando del 3 al 10 % de los niños en edad escolar, y con frecuencia persiste en la vida adulta^{1,2}. Los datos de prevalencia del TDAH no son homogéneos y las diferencias dependen no sólo del uso de diferentes criterios diagnósticos (DSM-IV o CIE-10), sino también de la forma de hacer el diagnóstico: con evaluaciones clínicas (la forma más fiable) o con cuestionarios de padres, profesores o de padres y profesores. Concretamente en España diferentes estudios estiman la prevalencia del TDAH en el 4-6% en niños de 6 a 15 años³, el 14,4% (3,5) en niños de 8 años, el 5,3% (2,1) en niños de 11 años, el 3% (1,9) en niños de 15 años⁴ y del 3,6 al 8% en niños de 10 años^{5,6}. Este trastorno tiene un impacto considerable, ya que se asocia con frecuencia con dificultades del funcionamiento académico/laboral, familiar y social⁷, y con el desarrollo de trastornos psiquiátricos comórbidos⁸. Además, estudios recientes señalan que los niños con TDAH generan un gasto médico total y una utilización de recursos médicos de más del doble que los niños de igual edad sin TDAH⁹.

El diagnóstico del TDAH se basa en una historia clínica rigurosa y en la observación directa por parte de los padres, profesores y clínicos. Hoy día no existe aún ningún marcador psicológico o biológico patognomónico de la enfermedad¹⁰. El DSM-IV caracteriza este trastorno como un «patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que es más frecuente y severo de lo que se observa típicamente en individuos con un nivel comparable de desarrollo». Para diagnosticar el TDAH según los criterios del DSM-IV se deben cumplir cinco criterios: *a)* presencia de seis síntomas de inatención o seis síntomas de hiperactividad-impulsividad de intensidad desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo; *b)* presencia de algunos síntomas de inatención o de hiperactividad-impulsividad que causaban alteraciones antes de los 7 años de edad; *c)* presencia de algunas alteraciones provocadas por los síntomas en dos o más ámbitos; *d)* evidencia de deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral, y *e)* diagnóstico diferencial de otros trastornos médicos o psiquiátricos. Se han descrito tres subtipos principales de TDAH: predominantemente inatento, predominantemente hiperactivo-impulsivo y combinado inatento/hiperactivo-impulsivo. Aunque su etiología es desconocida, el TDAH parece estar asociado con problemas de la regulación de la función dopaminérgica y noradrenérgica cortical¹¹.

El tratamiento del TDAH debe estar destinado a la mejora de los síntomas. En un estudio realizado recientemente se demostró que la intervención farmacológica se asoció a mejores resultados que las intervenciones psicosociales que no incluían medicación¹². Entre las intervenciones farmacoterapéuticas, los psicoestimulantes (metilfenidato, dextroanfetamina, etc.) han sido durante muchos años los fármacos de elección, pero pueden tener riesgo de abuso, son

eficaces durante 4 a 12 h solamente y pueden producir oscilaciones del estado de ánimo, alteración del sueño o aumento en la severidad de los tics. Además hay un 10-30 % de los pacientes que son resistentes al tratamiento. Se han explorado tratamientos alternativos, como bupropión, pemolina, modafinilo, antidepresivos tricíclicos, así como agonistas noradrenérgicos alfa-2¹³⁻¹⁴.

La atomoxetina, un inhibidor altamente específico de la recaptación de noradrenalina, fue aprobada en Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del TDHA en niños, adolescentes y adultos; actualmente continúa siendo estudiado como tratamiento para el TDAH. Varios estudios previos controlados con placebo han demostrado su eficacia en el TDAH, tanto en niños y adolescentes como en adultos¹⁵⁻¹⁷. También se ha observado una eficacia comparable a la del metilfenidato¹⁸ y un buen perfil de seguridad y tolerabilidad¹⁹, siendo la pérdida de apetito con pérdida de peso resultante y ligeros aumentos de la presión arterial y la frecuencia cardíaca los efectos secundarios fundamentales observados, sin detectarse efectos sobre la conducción cardíaca.

El propósito del presente trabajo es presentar los datos de eficacia y seguridad de una fase de tratamiento abierto con atomoxetina de 10 semanas en una muestra española de niños y adolescentes con TDAH que participan en un estudio multinacional de prevención de recaídas.

MÉTODOS

Recientemente se ha finalizado un estudio multicéntrico en 14 países, doble ciego, controlado con placebo en la prevención de recaídas en niños que cumplen los criterios DSM-IV de TDAH. El presente trabajo muestra los resultados del período inicial de 10 semanas de tratamiento abierto con atomoxetina en una muestra de los pacientes incluidos en España (Clínica Universitaria, Universidad de Navarra en Pamplona y Hospital Ramón y Cajal en Madrid).

Pacientes

La muestra de este estudio incluyó a niños y adolescentes con edades comprendidas entre 6 y 15 años que cumplieron los criterios DSM-IV de TDAH y alcanzaron una puntuación mínima de 1,5 desviaciones estándar por encima de lo esperado para la edad y género, de acuerdo a la escala de evaluación de TDAH en la versión de los padres administrada por el investigador (ADHD-RS)20. El diagnóstico se confirmó mediante una entrevista clínica y una entrevista diagnóstica semiestructurada: programa para trastornos afectivos y esquizofrenia para niños en edad escolar de Kiddie en la versión puntual y evolutiva (K-SADS-PL)²¹, que incluye un módulo para TDAH. Los principales criterios de exclusión fueron un peso inferior a 20 kg, antecedentes de trastorno bipolar, psicótico o convulsivo, hipertensión, abuso de sustancias, patologías médicas graves y embarazo o período de lactancia.

Este estudio fue aprobado por los comités éticos correspondientes a cada centro de estudio y se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica. Una vez explicado el estudio al paciente y a su progenitor o representante legal se obtuvo el consentimiento informado por escrito del progenitor o representante legal y el asentimiento del paciente antes de la inclusión en el estudio. Posteriormente se envió copia del consentimiento informado al Ministerio Fiscal.

Diseño del estudio

Después de un período de evaluación y de lavado de medicación, los pacientes fueron incluidos en un período inicial de tratamiento abierto con atomoxetina de 10 semanas de duración, durante el cual la dosis fue incrementándose gradualmente durante las primeras 4 semanas desde 0,5 mg/kg al día hasta un máximo de 1,8 mg/kg al día, basándose en la eficacia y tolerabilidad valoradas por el investigador. Al final de este período se identificaron los pacientes respondedores al tratamiento, aptos para ser aleatorizados en el período de prevención de recaídas del estudio.

Evaluaciones del estudio

Las variables principales de eficacia fueron la escala ADHD-RS evaluada por el investigador, una escala de 18 ítems en la que cada ítem corresponde a uno de los 18 criterios de síntomas del DSM-IV de TDAH, basada en una entrevista con uno de los padres (cada ítem se puntúa en una escala de 0 a 3, por lo que la puntuación máxima es de 54, indicando una puntuación más alta mayor severidad), y la impresión clínica global-severidad del TDAH (CGI-ADHD-S)²², una evaluación del clínico de la severidad de los síntomas del TDAH según su experiencia con este tipo de pacientes de un solo ítem puntuado en una escala de 1 a 7 (1: normal; 7: extremadamente enfermo). Como variables secundarias se incluyeron, entre otras, las subescalas de inatención y de hiperactividad-impulsividad de la escala ADHD-RS, la escala de Conners de evaluación parental revisada versión abreviada (CPRS-R:S) y la escala de Conners de evaluación por el profesor revisada versión abreviada (CTRS-R:S)²³, dos escalas de 27 ítems y de 28 ítems, respectivamente, en la que los padres o el profesor valoran los problemas de conducta relacionados con el TDAH en el ambiente correspondiente, y el Cuestionario de Salud Infantil (CHQ-PF50)²⁴, un instrumento de 50 ítems construido para medir el bienestar físico y psicosocial de niños de 5 años o más. La seguridad se evaluó mediante recogida de acontecimientos adversos a través de preguntas abiertas, determinación de constantes vitales, electrocardiograma y pruebas de laboratorio.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un subanálisis de los datos del período inicial de 10 semanas de tratamiento abierto con atomoxe-

tina en los pacientes incluidos en España mediante estadística descriptiva y comparaciones entre los valores basal y final (prueba *t* de Student o prueba no paramétrica de Wilcoxon), con arrastre de la última observación (LOCF) para los datos ausentes.

RESULTADOS

La muestra española comprendió 36 niños y adolescentes de 6 a 15 años, cuyas características demográficas y basales se describen en la tabla 1. La mayoría de los pacientes presentaban subtipo combinado del TDAH, y de éstos, un 35,7% presentaba trastorno negativista desafiante y un 67,9% había recibido tratamiento previo con estimulantes.

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 2 y en las figuras 1 y 2. Tras 10 semanas de tratamiento abierto con atomoxetina se produjo una reducción estadísticamente significativa en el grupo total en la puntuación total de la escala ADHD-RS de $42,2 \pm 6,3$ a $15,5 \pm 10,9$ ($p < 0,0001$) y en las puntuaciones de las subescalas de inatención de $21,8 \pm 2,6$ a $8,3 \pm 5,2$ ($p < 0,0001$) y de hiperactividad/impulsividad de $20,2 \pm 5,7$ a $7,2 \pm 6,4$ ($p < 0,0001$); esto mismo ocurrió en los pacientes del subtipo déficit de atención como en el subtipo combinado. También se observó una reducción es-

Tabla 1		Características demográficas y basales de los pacientes
	Características	Atomoxetina (n = 36)
Sexo [n (%)]		
	Masculino	32 (88,9)
	Femenino	4 (11,1)
	Edad (media [DE])	10,4 (2,2)
	Edad al inicio (media [DE])	4,6 (1,5)
	Cociente intelectual (media [DE])	104,8 (16,5)
Subtipo de TDAH (n [%])		
	Inatento	8 (22,2)
	Hiperactivo/impulsivo	—
	Combinado	22 (77,8)
Presencia de trastorno negativista desafiante (n [%])		
	Inatento	—
	Combinado	10 (35,7)
Tratamiento previo con estimulantes (n [%])		
	Inatento	1 (12,5)
	Combinado	19 (67,9)

SI: Sin indicación para el estudio por antecedentes de padres cromosómicamente normales.

Tabla 2		Resultados de eficacia				
	N	Basal (media [DE])	Final (media [DE])	Cambio (media [DE])	p	
ADHD-RS total	36	42,19 (6,34)	15,47 (10,90)	-26,72 (11,02)	<0,0001	
Inatento	8	33,63 (3,07)	13,88 (11,98)	-19,75 (10,70)	0,0133	
Combinado	28	44,64 (4,66)	15,93 (10,77)	-28,71 (10,45)	<0,0001	
ADHD-RS subescala de inatención	36	21,83 (2,60)	8,25 (5,22)	-13,78 (5,47)	<0,0001	
Inatento	8	22,00 (2,51)	9,5 (5,15)	-12,50 (6,30)	0,0032	
Combinado	28	22,04 (2,66)	7,89 (5,27)	-14,14 (5,28)	<0,0001	
ADHD-RS subescala de hiperactividad/impulsividad	36	20,17 (5,66)	7,22 (6,41)	-12,94 (6,55)	<0,0001	
Inatento	8	11,63 (3,85)	4,38 (7,21)	-7,25 (5,01)	0,0128	
Combinado	28	22,61 (3,14)	8,04 (6,06)	-14,57 (6,06)	<0,0001	
CGI-ADHD-S	36	5,22 (0,48)	2,47 (1,30)	-2,75 (1,36)	<0,0001	
Inatento	8	5,00 (0,00)	2,38 (1,06)	-2,63 (1,06)	0,0008	
Combinado	28	5,29 (0,53)	2,50 (1,37)	-2,79 (1,45)	<0,0001	
CPRS-R:S	34	57,53 (12,07)	35,56 (15,44)	-22,26 (15,55)	<0,0001	
Inatento	7	45,88 (11,09)	26,71 (9,60)	-18,29 (17,95)	0,0077	
Combinado	27	60,86 (10,26)	37,85 (15,96)	-23,30 (15,07)	<0,0001	
CTRS-R:S	27	39,15 (15,17)	32,39 (14,42)	-4,96 (10,76)	0,0391	
Inatento	8	38,13 (11,84)	34,25 (10,01)	-3,88 (5,74)	0,6737	
Combinado	19	39,46 (16,25)	31,65 (16,02)	-5,42 (12,39)	0,0407	

ADHD-RS: escala de evaluación del TDAH versión de los padres administrada por el investigador; CGI-ADHD-S: impresión clínica global-severidad del TDAH; CPRS-R:S: escala de Conners de evaluación parental revisada versión abreviada; CTRS-R:S: escala de Conners de evaluación por el profesor revisada versión abreviada; DE: desviación estándar; p: valor de p del cambio entre valor basal y final (Wilcoxon).

tadísticamente significativa en la puntuación de la escala CGI-ADHD-S en ambos subtipos de TDAH. Asimismo, a las 10 semanas de tratamiento se observaron reducciones esta-

dísticamente significativas en las puntuaciones del índice de TDAH de las escalas CPRS-R:S y CTRS-R:S, en el total de pacientes y en cada subtipo de patología (excepto en la escala

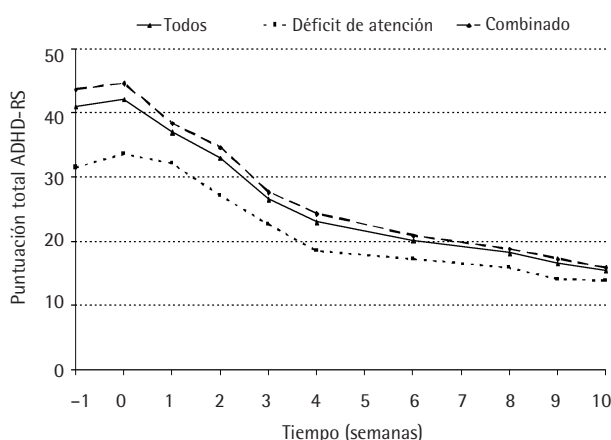


Figura 1 Evolución de las puntuaciones medias en la escala ADHD-RS por subtipo de patología.

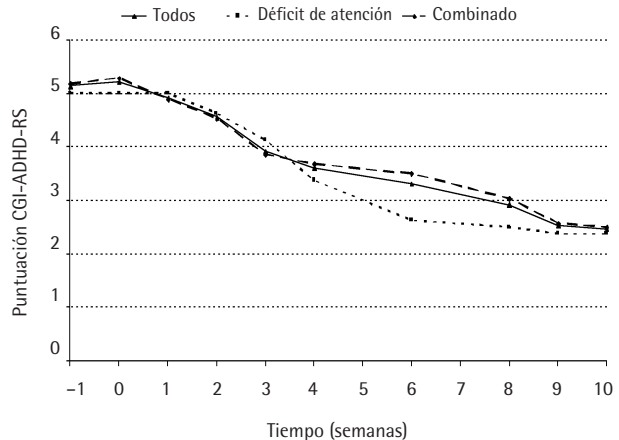


Figura 2 Evolución de las puntuaciones medias en la escala CGI-ADHD-S por subtipo de patología.

CTRS-R:S para los pacientes del subtipo déficit de atención). Considerándose como respondedores al tratamiento aquellos pacientes que alcanzan una puntuación en la CGI-ADHD-S ≤ 2 y muestran una reducción de al menos un 25 % en la escala ADHD-RS respecto al valor basal durante las dos últimas visitas consecutivas, el 83,3 % de los pacientes mostró respuesta a las 10 semanas de tratamiento (el 87,5 % de los pacientes del subtipo déficit de atención y el 82,14 % de los pacientes del subtipo combinado). Asimismo no se produjeron recaídas durante las 10 primeras semanas de tratamiento.

Respecto a los resultados de salud medidos mediante el CHQ-PF50 que se presentan en la tabla 3, se observaron mejoras en la puntuación del agregado psicosocial, mostrando aumentos estadísticamente significativos los ítems de conducta y salud mental.

En cuanto a la seguridad, no se produjeron abandonos debidos a acontecimientos adversos graves durante las 10 primeras semanas de tratamiento abierto con atomoxetina. Se detectó un ligero aumento estadísticamente significativo en la frecuencia cardíaca, mientras que los cambios observados en la presión arterial sistólica y diastólica no fueron significativos (tabla 4). Los acontecimientos adversos más frecuentes (frecuencia ≥ 10 %) fueron pérdida de apetito (30,6 %; leve en todos los casos excepto en uno que fue moderado), dolor de cabeza (16,7 %; mayoritariamente leves con una duración de 1 a 2 días), faringitis (16,7 %), taquicardia (13,9 %; leve en todos los casos y cesaron durante el seguimiento), vómitos (11,1 %; leve en todos los casos y una duración de 1 a 4 días) y conductas negativistas (11,1 %).

CONCLUSIONES

Los resultados del presente trabajo son coherentes con los publicados previamente, pues proporcionan evidencia de que atomoxetina es eficaz reduciendo los síntomas del TDAH y produciendo una mejoría funcional en niños y adolescentes. El alto porcentaje de pacientes respondedores (83,3 %) demuestra que los efectos de la atomoxetina fueron clínicamente importantes, aunque debido a la ausencia de comparador activo no se puede determinar si la magnitud de los resultados es enteramente atribuible al tratamiento y si sería similar a la de los fármacos actualmente disponibles para el TDAH. Aunque el tamaño de la muestra es bastante limitado, sobre todo en pacientes del subtipo déficit de atención, también se ha podido evidenciar la eficacia de la atomoxetina en los dos subtipos de TDAH presentes en este trabajo: déficit de atención y combinado.

Un aspecto interesante de este trabajo, que también describen otros autores¹⁸, es la utilización de una entrevista semiestructurada a los padres administrada por el investigador para evaluar la evolución de los síntomas de TDAH, además de informes directos de padres y profesores. Este instrumento (ADHD-RS) tiene demostradas propiedades psicométricas, por lo que se considera adecuado como variable principal de eficacia. Además, un instrumento administrado por el investigador garantiza que los pacientes son evaluados de forma coherente por un clínico experimentado que puede situar la severidad de los síntomas en el contexto clínico adecuado e integrar los datos de diferentes dominios en una sola evaluación. De todas formas los informes de padres y profesores en este caso también han evidenciado la

Tabla 3 Resultados de salud derivados del Cuestionario de Salud Infantil (CHQ-PF50)

	N	Basal (media [DE])	Final (media [DE])	Cambio (media [DE])	p
Agregado físico	33	57,5 (6,1)	55,8 (6,5)	-1,3 (8,0)	0,3280
Función física	34	98,5 (4,9)	98,9 (3,6)	0,5 (4,2)	0,9915
Salud general	33	76,6 (12,9)	77,8 (11,7)	1,2 (16,0)	0,7370
Desempeño físico	34	88,9 (24,9)	92,2 (18,0)	3,9 (23,9)	0,9396
Dolor	34	81,1 (21,1)	81,1 (20,2)	-0,9 (27,2)	0,8868
Agregado psicosocial	33	33,3 (7,9)	39,1 (9,7)	6,6 (10,0)	0,0076
Autoestima	34	63,9 (20,0)	71,1 (19,8)	7,6 (17,9)	0,1610
Conducta	34	41,7 (13,5)	56,5 (15,6)	14,9 (14,5)	0,0002
Actividad familiar	34	54,6 (23,4)	63,2 (24,7)	9,7 (17,3)	0,0804
Salud mental	34	52,8 (13,1)	62,4 (15,4)	9,6 (16,8)	0,0096
Impacto sobre los padres-emocional	34	42,1 (18,6)	43,0 (18,0)	1,1 (23,4)	0,8634
Impacto sobre los padres-tiempo	33	86,0 (13,8)	86,6 (17,5)	2,0 (14,8)	0,5694
Desempeño social	34	73,8 (29,5)	81,7 (22,5)	8,8 (29,7)	0,2727

DE: desviación estándar; p: valor de p del cambio entre valor basal y final (Wilcoxon). Mayores puntuaciones indican mejor calidad de vida.

Tabla 4 Constantes vitales

	N	Basal (media [DE])	Final (media [DE])	Cambio (media [DE])	IC 95%	p
Presión arterial sistólica (mmHg)	36	118,5 (14,9)	117,3 (14,5)	-0,6 (14,0)	(-5,7, 4,4)	0,8025*
Presión arterial diastólica (mmHg)	36	73,4 (14,5)	75,3 (12,4)	2,3 (13,7)	(-2,7, 7,3)	0,3516*
Frecuencia cardíaca (lpm)	36	70,6 (8,5)	83,2 (12,0)	13,2 (10,9)	(9,3, 17,1)	<0,0001**

DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95% del cambio entre valor basal y final; p: valor de p del cambio entre el valor basal y final (* t de Student y **Wilcoxon).

mejoría de los pacientes, tanto en el ámbito familiar como en el escolar. Dicha mejoría ha sido mayor en las evaluaciones de los padres que en las de los profesores. Algunos autores¹⁵ han observado en estudios multicéntricos que las evaluaciones realizadas por profesores no son satisfactorias por falta de consistencia entre los valores basal y final debido probablemente a que están involucrados múltiples colegios y profesores y a la existencia de diferentes actitudes frente a la participación, por lo que posiblemente las evaluaciones de los padres son más fiables que las de los profesores.

Datos previos han mostrado que el TDAH no es una enfermedad benigna y tiene un impacto importante sobre el funcionamiento social y familiar y también escolar. Hay pocos datos que demuestren que el tratamiento farmacológico satisfactorio y la reducción de los síntomas de TDAH den lugar a una mejoría de los resultados funcionales. En el presente trabajo los datos derivados del CHQ-PF50 sugieren que la atomoxetina se asocia no solamente a una mejoría en los síntomas psicopatológicos propios de la enfermedad, sino en otros aspectos psicosociales, incluso durante esta fase de tratamiento agudo. Si los cambios determinantes de esta mejoría persistieran en el tiempo, el tratamiento podría resultar beneficioso a largo plazo en los niños y sus familias, además de producir la reducción inmediata de los síntomas.

Los datos del presente trabajo muestran que la atomoxetina fue bien tolerada, no observándose ningún abandono debido a acontecimientos adversos. En general, el patrón de acontecimientos adversos y efectos sobre las constantes vitales fue compatible con el esperado para un fármaco asociado con aumento del tono noradrenérgico. No obstante, no se observaron cambios estadísticamente significativos en la presión arterial, y aunque sí se detectó un aumento significativo del pulso, la magnitud de este cambio fue pequeña y es improbable que represente un hallazgo clínicamente importante. De todas formas sería interesante investigarlo con más detenimiento en futuros estudios. Aunque la pérdida de apetito fue leve en todos los casos excepto en uno, sus efectos sobre el peso pueden ser importantes durante el tratamiento crónico. Los resultados de los estudios a largo

plazo que se están realizando actualmente darán una mayor información en este aspecto.

La interpretación de los resultados de este estudio es limitada por varios factores. En primer lugar, se trata de un estudio abierto en el que no hay comparador, ni activo ni placebo, por lo que no es posible descartar la posibilidad de influencias en los resultados debido a las expectativas del propio paciente o del investigador. Además, el estudio utilizó un diseño de titulación de dosis gradual basada en la eficacia valorada por el investigador, lo que impidió evaluar el inicio de los efectos del tratamiento. También los datos proporcionan evidencia de la eficacia aguda, pero no sobre el valor del tratamiento a largo plazo una vez que los pacientes han alcanzado una respuesta inicial satisfactoria. Por último, al tratarse de un subanálisis de una muestra de pacientes incluidos en España que están participando en un estudio multinacional a largo plazo de prevención de recaídas, el tamaño de la muestra es muy reducido pero, probablemente, los datos del estudio completo, con un número de pacientes y un seguimiento mucho mayor, añadirán nuevos datos sobre la eficacia y seguridad de la atomoxetina respecto a su papel en la prevención de recaídas en pacientes con TDAH.

En resumen, los datos de este estudio muestran evidencia adicional de la eficacia y seguridad de la atomoxetina en niños y adolescentes con TDAH y que el tratamiento satisfactorio con atomoxetina se asocia a una mejoría sintomática y funcional. Además, al no ser un derivado anfetamínico es improbable que la atomoxetina conlleve riesgo de abuso. Por todo ello, la atomoxetina parece mostrarse como una alternativa terapéutica a los psicoestimulantes para el tratamiento del TDAH.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement and Subcommittee on ADHD. Clinical practice guideli-

- ne: diagnosis and evaluation of the child with ADHD. *Pediatrics* 2000;105:1158-70.
- Benjumea Pino P, Mojarro Práxedes MD. Trastornos hipercinéticos: estudio epidemiológico en doble fase de una población sevillana. *An Psiquiatría* 1993;9:606-311.
 - Gómez-Beneyto M, Bonet A, Catalá MA, Puche E, Vila V. Prevalence of mental disorders among children in Valencia, Spain. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:352-7.
 - Andrés MA, Catalá MA, Gómez Beneyto M. Prevalence, comorbidity, risk factors and service utilisation of disruptive behaviour disorders in a community sample of children in Valencia (Spain). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999;34:175-9.
 - Andrés-Carrasco MA, Catalá MA, Gómez-Beneyto M. Estudio de la prevalencia del TDAH en niños de 10 años residentes en el municipio de Valencia. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1995;23:184-8.
 - Murphy KR, Barkley RA. Prevalence of ADHD symptoms in adult licensed drivers. *J Attent Disord* 1996;1(3):147-61.
 - Biederman J, Baldessarini RJ, Wright V, Knee D, Harmatz JS. A double-blind placebo-controlled study of desipramine in the treatment of ADD: I. Efficacy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28(5):777-84.
 - Leibson CL, Katusic SK, Barbaresi WJ, Ranson J, O'Brien PC. Use and costs of medical care for children and adolescents with and without ADHD. *JAMA* 2001;285:60-6.
 - Currán S, Taylor EA. Attention-deficit hyperactivity disorder: biological causes and treatments. *Curr Opin Psychiatry* 2000;13:397-402.
 - Zametkin AJ, Rapoport J. Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987;8:145-60.
 - The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(12):1073-86.
 - Soutullo C. Diagnóstico y tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Med Clin* 2003;120(6):222-6.
 - Spencer TJ, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV. Novel treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J Clin Psychiatry* 2002;63(12):16-22.
 - Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. and the Atomoxetine ADHD Study Group. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001;108(5):E83-91.
 - Heiligenstein J, Spencer T, Faries DE, Biederman J, Kratochvil CJ, Conners CK. Efficacy of atomoxetine vs placebo in pediatric outpatients with ADHD. *Scientific Proceedings of the 47th Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. New York, 2001.
 - Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 2003;15;53(2):112-20.
 - Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, et al. Atomoxetine and methyl-phenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(7):776-84.
 - Wernicke JF, Kratochvil CJ. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl. 12):50-5.
 - Du Paul GJ, Anastopoulos AD, Power TJ, Reid R, Ikeda MJ, McGoey KE. Parent ratings of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: factor structure and normative data. *J Psychopathol Behav Assess* 1983;20:83-102.
 - Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(7):980-8.
 - National Institutes of Mental Health. *Psychopharmacol Bull* 1985;21(4):839-43.
 - Conners CK. *Conners' rating scales-revised*, technical manual. Toronto: Multi-Health Systems Inc., 1997.
 - Landgraf JM, Abetz L, Ware JE. *The CHQ user's manual*. 3.^a ed. Boston: The Health Institute. New England Medical Center, 1996.