

ATOMOXETINA

García Magán M^a P. FEA Psiquiatría. USM-IJ del Servicio de Salud Mental del H. Ntra. Sra del Prado de Talavera de la Reina.

La atomoxetina (ATX) es un nuevo fármaco para el tratamiento sintomático del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños a partir de los 6 años y adolescentes. Tiene un mecanismo de acción (simpaticomimético de acción central no psicoestimulante) distinto al del metilfenidato, único fármaco disponible en nuestro país para esta indicación en este momento, lo que le confiere algunas diferencias en cuanto a efectos adversos y menor potencial de abuso. El tratamiento se debe iniciar por un especialista en el tratamiento del TDAH, por lo que precisa visado de inspección.

INDICACIONES (1)

Tratamiento sintomático del trastorno hiperactivo en niños a partir de 6 años y adolescentes como parte de un programa completo que habitualmente incluye medidas psicológicas y educativas. Se puede continuar el tratamiento en adolescentes que se hayan beneficiado del tratamiento previamente y cuyos síntomas persistan hasta la edad adulta. No está indicado para inicio de tratamiento en adultos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1)

Niños/adolescentes de menos de 70 kg. Inicio: dosis diaria total 0,5 mg/kg peso, que debe mantenerse al menos 7 días antes del escalado progresivo, según la respuesta clínica y la tolerancia. **Mantenimiento:** aproximadamente 1,2 mg/kg/día. No se ha evaluado la seguridad de dosis diarias totales superiores a 1,8 mg/kg/día.

Niños/adolescentes de más de 70 kg. Inicio: dosis diaria total de 40 mg durante al menos 7 días y luego escalar hasta una dosis de mantenimiento recomendada de 80 mg/día. La dosis diaria total máxima recomendada es de 100 mg. No se ha evaluado la seguridad de dosis únicas superiores a 120 mg ni de dosis diarias superiores a 150 mg.

MECANISMO DE ACCIÓN (2,3)

La ATX es un inhibidor potente y altamente selectivo de la recaptación de noradrenalina a nivel presináptico. El mecanismo de acción exacto es desconocido, pero se cree relacionado con esta capacidad de inhibición. Presenta muy poca afinidad por otros neurotransmisores (2). La ATX no es un fármaco psicoestimulante, ni tampoco un derivado anfetamínico.

Aumenta paralelamente las concentraciones extracelulares de noradrenalina y dopamina en la corteza prefrontal, pero, a diferencia del metilfenidato, no incrementa la dopamina en las áreas relacionadas con alteraciones motoras o con el potencial de abuso.

FARMACOCINÉTICA (1)

Tras la administración oral se absorbe rápida y casi completamente, alcanzando la concentración plasmática máxima entre 1 y 2 horas después. La biodisponibilidad oscila entre 63% y 94%. Se distribuye ampliamente y se une el 98% a proteínas plasmáticas. El hidrocloreuro de ATX se metaboliza a través de enzimas citocromo P450 2D6 sin modificar su actividad. Su principal metabolito es la 4-hidroxi-ATX, equipotente a la ATX. La semivida media de eliminación es de 3,6 horas en metabolizadores rápidos y de 21 horas en metabolizadores lentos. La ATX se excreta principalmente en orina.

EFICACIA CLÍNICA (3-11)

La eficacia de la ATX en niños con TDAH se ha estudiado en ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo que involucran a más de 5.000 pacientes en un periodo de exposición superior a 5 años. A continuación se resumen los resultados de los ensayos más relevantes.

Spencer y cols. (3) realizan dos estudios de 12 semanas, aleatorizados, estratificados, doble-cego y controlados con placebo, con 291 pacientes tratados con ATX, placebo o metilfenidato. La ATX mostró ser estadísticamente superior al placebo en la reducción de los síntomas nucleares del TDAH, pero no frente a metilfenidato (tanto de liberación inmediata como prolongada) en pacientes no tratados farmacológicamente con anterioridad. En el grupo que había recibido tratamiento previo con estimulantes, el metilfenidato de liberación prolongada presentó una tasa de respuesta favorable superior a la ATX (51% frente a 37%, $p=0,026$).

Michelson y cols. (4) compararon la eficacia de tres dosis de ATX (0,5, 1,2 y 1,8 mg/kg/día) frente a placebo en 297 niños y adolescentes con TDAH durante 8 semanas. Las dosis de 1,2 y 1,8 se asociaron con mejoría en los síntomas de TDAH y en el funcionamiento social y familiar.

La ATX ha demostrado eficacia tanto en la administración en dos tomas, como en una única toma diaria (5,6).

En un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble-cego y controlado con placebo en 153 pacientes de 8 a 12 años y dosis entre 0,8 y 1,8 mg/kg/día, la ATX fue eficaz y segura, mejorando los síntomas en el entorno escolar (7).

La ATX ha mostrado eficacia en pacientes que presentaban comorbilidad con trastorno negativista desafiante (reduce los síntomas del TDAH y los del trastorno negativista desafiante [8]), tics (reduce la gravedad de los síntomas del TDAH y mejora la gravedad de los tics [9]), ansiedad (reduce significativamente los síntomas del TDAH y la ansiedad comórbida [10]) y la depresión mayor (reduce significativamente los síntomas del TDAH sin empeorar los de depresión [11]).

Principio activo	DDD	Coste /DDD
Atomoxetina (Strattera®)	80 mg	5,79-34,7
Metilfenidato liberación inmediata (Rubifen®, Omozin®)	30 mg	0,25-0,61
Metilfenidato liberación prolongada (Concerta®, Medikinet®)	30 mg	1,83-3,1

Fuente: Nomenclator Digitalis enero 2008.

EFFECTOS ADVERSOS (1,12,13,14)

La seguridad de la ATX se ha evaluado en periodos superiores a 78 semanas (12) durante los cuales no aparecieron efectos adversos graves, siendo los más frecuentes la disminución del apetito, mareo y dispepsia. Cuando se administra una vez al día los efectos gastrointestinales son mayores. La importancia clínica de los efectos adversos es limitada, ocurren al inicio del tratamiento y van disminuyendo a lo largo del mismo sin haber ocasionado la discontinuación de ningún estudio.

Puede darse un ligero incremento de la presión (< 5 mmHg) y la frecuencia cardiaca (< 10 lpm) sin relevancia clínica. No se observa prolongación del intervalo QT.

Al inicio del tratamiento puede disminuir el peso una media de 0,5 Kg, pero posteriormente se normaliza (13). En la fase aguda del tratamiento los pacientes crecieron un promedio de 0,9 cm, lo que supone una ligera disminución de la velocidad de crecimiento. Tras 5 años de tratamiento tanto peso como estatura estaban dentro de la normalidad (14).

Se han comunicado dos casos de elevación de transaminasas y bilirrubina, uno de ellos grave, de origen idiosincrásico. Durante los ensayos clínicos realizados con 6.000 pacientes no se detectaron efectos hepatotóxicos (1).

No se ha comunicado ningún caso de suicidio en pacientes en tratamiento con ATX y la incidencia de ideación suicida registrada ha sido escasa (0,44%).

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES (1,15)

En pacientes con tratamiento de larga duración se recomienda monitorizar tanto la talla como el peso. En caso de hipertensión, taquicardia, enfermedad cardiaca o cerebrovascular, al igual que con otros fármacos con actividad noradrenérgica, se ha de medir periódicamente la frecuencia cardiaca y la presión arterial.

Los pacientes con insuficiencia hepática tienen menor aclaramiento, mayor exposición sistémica y vida media más

prolongada de ATX (el AUC aumenta 2 veces en insuficiencia hepática moderada y 4 veces en insuficiencia hepática grave) (1). No se ha establecido la seguridad en la exposición a altas concentraciones de ATX en plasma.

No produce efectos placenteros subjetivos (15), lo cual sugiere que es poco probable la posibilidad de abuso y/o uso recreativo del fármaco.

Se recomienda disminuir la dosis inicial y de mantenimiento en pacientes con insuficiencia hepática, metabolizadores lentos y cuando se combine con fármacos inhibidores potentes del citocromo P450. No es preciso ajustar dosis en insuficiencia renal.

Está contraindicada en pacientes tratados con IMAO y en caso de glaucoma de ángulo estrecho.

INTERACCIONES (1)

Se recomienda precaución cuando se combine con inhibidores potentes del citocromo P450, que no sean inhibidores del CYP2D6, en pacientes metabolizadores lentos, ya que se desconoce el riesgo de exposición *in vivo* a incrementos clínicamente relevantes de ATX.

CONCLUSIONES

1. La ATX no posee mayor eficacia clínica que metilfenidato, medida con escalas de síntomas nucleares de TDAH.
2. Al igual que él, precisa que se monitoricen el crecimiento, la frecuencia cardiaca y la presión arterial.
3. Su efecto tarda varias semanas en alcanzar el punto óptimo, si bien una vez alcanzado, se mantiene durante todas las horas del día, sin producir efecto rebote.
4. No empeora, incluso mejora, los tics motores, lo que puede ser relevante en casos de Gilles de la Tourette comórbido.
5. Parece tener escaso potencial del abuso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Strattera® (atomoxetina).
2. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27(5):699-711.
3. Spencer T et al. Results from 2 Proof-Of-Concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (12): 1140-1147.
4. Michelson D et al. 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.
5. Michelson D et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (11): 1986-1901.
6. Kelsey D et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention deficit hyperactivity disorder including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2004; 114: e1-e8.
7. Weiss M et al. A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44 (7): 647-655.
8. Newcorn J, Spencer T, Biederman J et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44 (3): 240-248.
9. Allen AJ et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 2005; 65:1941-1949.
10. Geller D, Donnelly C, López F et al. Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007, Sep 46 (9): 1119-27.
11. Bangs ME, Emslie GJ, Spencer TJ et al. Efficacy and safety of atomoxetine in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007 Aug; 17 (4): 407-20.
12. Wernicke JF et al. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl. 12): 50-55.
13. Wernicke JF et al. Changes in Symptoms and Adverse Events After Discontinuation Of Atomoxetine in Children and Adults with Attention Deficit/hyperactivity Disorder: A Prospective Placebo-Controlled Assessment. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24 (1): 30-35.
14. Spencer T, Kratochvil D, Sangal R, et al. Five-year Effects of atomoxetine on growth in children with ADHD. Poster presented at: the 53 rd annual meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; October 24-29, 2006; San Diego CA.
15. Heil SH et al. Comparison of the subjective, Physiological, and Psychomotor Effects of Atomoxetine and Methylphenidate in Light Drug Users. *Drug Alcohol Depend* 2002; 67 (2): 149-156.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Gómez Rebenaque R, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, Fernández Agüero I, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Paraplégicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000