

# Terapia farmacológica combinada en pacientes niños y adolescentes con Trastorno por déficit atencional con hiperactividad

## Drug therapy in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)

*Cristián Fröschke<sup>1</sup>, Matías Irrázaval, MD MPH<sup>2,3</sup>*

### Resumen

**Objetivos:** El propósito de este artículo fue realizar una revisión narrativa de las terapias farmacológicas combinadas en niños y adolescentes con Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) considerando las características clínicas, las estrategias, el nivel de eficacia y de seguridad.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda en MEDLINE con PubMed utilizando términos Mesh y operadores booleanos predefinidos. Se consideraron artículos que utilizaron medicamentos de diseño y se excluyeron las terapias no farmacológicas y la comorbilidad con trastorno bipolar, psicosis, epilepsia y daño orgánico cerebral.

**Resultados:** Se seleccionaron 15 artículos. Los motivos para utilizar combinación fueron la respuesta parcial a la monoterapia y la comorbilidad con conducta disruptiva. Se utilizaron combinaciones de psicoestimulantes o atomoxetina con  $\alpha 2$  agonistas, estabilizadores del ánimo y antipsicóticos atípicos. Las combinaciones fueron eficaces y los efectos adversos fueron leves a moderados.

**Discusión:** La terapia combinada resulta en una mejora significativa en la sintomatología propia del TDAH, y en la sintomatología conductual. En conjunto con esto, resulta ser costo efectiva, ya que aumenta el costo en medicamentos, pero disminuye los gastos médicos globales. Se requiere de estudios adicionales para confirmar su eficacia y efectividad, ya que los hallazgos hasta el momento sugieren que la combinación de medicamentos es beneficiosa, pero no para todos los pacientes.

**Palabras claves:** Trastorno por Déficit atencional con Hiperactividad, Terapia Farmacológica Combinada, Niños, Adolescentes.

### Abstract

**Objectives:** The purpose of this article was to conduct a narrative review of combined drug therapy in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) considering clinical characteristics, strategies, the level of efficacy and safety.

1. Residente de Psiquiatría Adultos, Clínica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile.

2. Psiquiatra de Niños y Adolescentes, Profesor Asistente Departamento de Psiquiatría Norte, Hospital Clínico, Universidad de Chile.

3. Instituto Milenio para la Investigación en Depresión y Personalidad, Santiago, Chile.

Correspondencia: Dr. Matías Irrázaval, Departamento de Psiquiatría, Clínica Psiquiátrica Universitaria, Hospital Clínico, Universidad de Chile. Av. La Paz 1003, Santiago Chile. Correo: mirarrazabald@u.uchile.cl; Teléfono: (56-2) 29788601.

## Trabajos Originales

**Methods:** A search was performed in MEDLINE with PubMed using predefine Mesh terms and Boolean operators. We used articles using designer drugs and combinations with non-pharmacological therapy and comorbidity with bipolar disorder, psychosis, epilepsy and organic brain damage were excluded.

**Results:** 15 articles were selected. The main reasons for using combination were partial response to monotherapy and comorbid disruptive behavior. Combinations of psychostimulants or atomoxetine with  $\alpha 2$  agonist, mood stabilizers and atypical antipsychotics were used. The combinations were effective and adverse effects were mild to moderate.

**Discussion:** The combination drug therapy significantly improves ADHD symptoms and behavioral difficulties. Also, it turns out to be cost effective because although it increases the drugs cost, it decreases the overall medical expenses. Additional studies are required to confirm its efficacy and effectiveness, because the findings so far suggest that the combination drug therapy is beneficial, but not for all patients.

**Keywords:** Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Combination Therapy, Child, Adolescent.

### INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit atencional con hiperactividad (TDAH) es el trastorno del neurodesarrollo más prevalente en la infancia y se caracteriza por la presencia de grados variables de inatención, hiperactividad e impulsividad, que impactan en el desarrollo del aprendizaje y rendimiento escolar, así como en los procesos adaptativos del individuo a su medio ambiente (1). Es un trastorno heterogéneo con múltiples etiologías aparentes, y es un problema de salud pública significativo porque se asocia a una alta comorbilidad y discapacidad en niños y adolescentes (2,3).

En un análisis de meta-regresión, la prevalencia a nivel mundial de TDHA en niños y adolescentes fue estimada en 5,29% con variabilidad significativa (4) y así, por ejemplo, en Estados Unidos aproximadamente 5,4 millones de niños entre 6 y 17 años (9,5% de todos los niños de Estados Unidos) han recibido el diagnóstico de TDAH (5) y en Chile existe un estudio de prevalencia que reporta un 10% entre niños de 4 a 18 años (6).

El tratamiento del TDAH en niños y adolescentes es multimodal y considera una evaluación de las diferentes dimensiones y ámbitos en los que el paciente se desarrolla: individual, familiar, social y escolar (1).

El estudio de tratamiento multimodal del TDAH, el ensayo más extenso de trata-

miento en TDAH (14 meses) comparó el uso de fármacos, terapia conductual intensiva, una combinación de ambos y cuidados basados en la comunidad en niños de 7 a 9,9 años de edad. Los síntomas mejoraron en todos los grupos de tratamiento pero el tratamiento farmacológico fue superior a la terapia conductual en la reducción de los síntomas cardinales del TDAH y la combinación de terapia farmacológica y conductual no fue significativamente más efectiva que la farmacológica exclusiva en estos síntomas (7).

Entre los tratamientos farmacológicos para el TDAH pediátrico, los psicoestimulantes, la atomoxetina, la clonidina de liberación prolongada (CLON-XR) y la guanfacina de liberación prolongada (GXR) están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) (8-10). Los psicoestimulantes son los agentes farmacológicos más ampliamente prescritos para el tratamiento del TDAH (11), con eficacia respaldada por una amplia investigación (2,11,12,13) siendo considerados de primera línea (12).

A pesar del tratamiento psicoestimulante, hasta un 25-30% de los pacientes no responden adecuadamente a la monoterapia y presentarán deterioro como resultado (14,15).

La evidencia actual sugiere que algunos pacientes pueden responder distinto a varios medicamentos para el TDAH. En un estudio doble ciego de pacientes con

TDAH tratados con metilfenidato en monoterapia, y luego atomoxetina en monoterapia, 43% respondieron a atomoxetina pero no a metilfenidato, mientras que 42% respondieron a metilfenidato pero no a atomoxetina (16). Algunos pacientes pueden intentar varios ensayos farmacológicos antes de lograr el alivio sintomático (12,17) debido a que las directrices actuales recomiendan extensos ensayos en monoterapia de estimulantes y atomoxetina para el tratamiento del TDAH (12,18,19).

Dada la importancia de orientar el tratamiento para resolver los síntomas con el objetivo de mejorar el funcionamiento, la administración de agentes farmacológicos con un mecanismo de acción diferente, tiene un sentido conceptual en el tratamiento del TDAH en algunos niños y adolescentes con respuestas parciales a la monoterapia con psicoestimulantes. Comúnmente los clínicos prescriben una combinación de fármacos a pesar de la falta de aprobación de la FDA y del respaldo clínico de la investigación para el uso de terapia combinada (20,21,22). La terapia combinada puede estar indicada para manejar respuestas parciales, efectos adversos limitados por la dosis, aparición o exacerbación de condiciones como las alteraciones del sueño o comorbilidades como el trastorno por tics (22). A pesar de su potencial utilidad, los clínicos deben considerar los posibles riesgos asociados con la combinación farmacológica tales como las interacciones. Por este motivo, es esencial la monitorización cuidadosa del paciente (22).

El objetivo de este artículo es realizar una revisión narrativa de la literatura acerca de las terapias farmacológicas combinadas en TDAH del niño y adolescente considerando en particular las características clínicas de los pacientes con TDAH que reciben combinación, el tipo de combinación utilizada, la eficacia y seguridad de las combinaciones y finalmente hacer una síntesis de los hallazgos que permita incentivar y orientar investigaciones futuras con mayor rigor metodológico.

## MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en MEDLINE con PubMed. Se utilizaron términos Mesh y operadores booleanos de la siguiente manera: 1) attention deficit disorder with hyperactivity (Mesh) AND drug therapy (Mesh), combination therapy (Mesh) OR adjuvant, pharmaceutical (Mesh) OR drug synergism (Mesh) AND child (Mesh) OR adolescent (Mesh). Se utilizaron los siguientes filtros: 1) Tipo de artículos: ensayos clínicos, ensayos clínicos controlados, meta-análisis, estudios observacionales, ensayos clínicos randomizados y controlados, revisiones sistemáticas. 2) Datos de publicación: 10 años. 3) Lenguaje: Inglés y Español. 4) Edades: Niños (6-12 años) y Adolescentes (13 y 18 años). Se incluyeron aquellos artículos que utilizaban combinaciones farmacológicas de primera línea y con aprobación FDA (psicoestimulantes, atomoxetina,  $\alpha 2$  agonistas) como aquellos con indicación off label o de otras familias farmacológicas (antipsicóticos, estabilizadores del ánimo, antidepresivos). Se excluyeron todos los artículos que no utilizaron combinaciones con drogas de diseño (fitoterapia, vitaminas y minerales) así como las combinaciones con terapia no farmacológica. Se estableció como criterio de exclusión adicional la comorbilidad con trastorno bipolar, psicosis, epilepsia y daño orgánico cerebral.

## RESULTADOS

De la búsqueda con datos combinados en Pubmed se obtuvieron 69 artículos de los cuales 15 fueron seleccionados para una revisión completa y para reporte de resultados relevantes. Los 54 artículos restantes se descartaron por no cumplir los criterios establecidos al inicio de la búsqueda siendo en su mayoría artículos que estudiaban la terapia farmacológica combinada en trastornos distintos al TDAH (principalmente trastornos bipolares), estudios que tenían como objetivo estudiar la combinación de terapia farmacológica y no farmacológica

## Trabajos Originales

(terapias psicosociales, multimodales, biofeedback, meditación) o estudios de combinaciones con vitaminas, aceites, o minerales como el zinc y el hierro.

De los 15 artículos seleccionados 8 correspondían a ensayos clínicos controlados, (2 de los cuales fueron análisis secundarios), 4 estudios abiertos (5 artículos), un análisis de costo-efectividad y una revisión sistemática.

De los 8 ensayos clínicos controlados revisados la totalidad utilizó psicoestimulantes que se combinaron en la randomización con fármacos  $\alpha 2$  agonistas: 2 con GXR (23,24) y 2 con CLON-XR (25,26); antipsicóticos atípicos: 2 estudios con risperidona (27,28) uno de los cuales fue un estudio piloto (28); estabilizadores del ánimo: un estudio con divalproato (29) y un estudio que estudió el condicionamiento a placebo con el fin de reducir la dosis totales de psicoestimulantes sin variaciones en la eficacia pero con menos efectos adversos que con las dosis totales de psicoestimulantes (30). De los 4 estudios abiertos, dos utilizaron psicoestimulantes en conjunto con GXR (31) y con quetiapina (32) respectivamente, uno utilizó atomoxetina a la que se añadió metilfenidato (33,34) y otro evaluó la combinación de atomoxetina con olanzapina sin monoterapia previa (35).

El único análisis de costo-efectividad comparó la monoterapia con psicoestimulantes versus la combinación de psicoestimulantes con GXR (36) y la única revisión sistemática fue de estimulantes con atomoxetina (37). El número de pacientes considerando todos los estudios primarios varió de 11 a 461 y la duración fue entre 3 y 16 semanas (tabla 1).

### **Características clínicas de los pacientes con TDAH que reciben combinación de fármacos**

De los artículos revisados la gran mayoría de los pacientes fueron hombres, sin discapacidad intelectual, con criterios diagnósticos de TDAH en base al DSM IV,

la mayoría de subtipo combinado y que presentaron comorbilidad con trastornos conductuales, principalmente el trastorno oposicionista desafiante (TOD) y en menor medida el trastorno de conducta (TC). En la gran mayoría de los estudios los pacientes ingresaban con un régimen estable de algún psicoestimulante en monoterapia previo a la combinación y los principales motivos para asociar un nuevo fármaco fueron la respuesta parcial o subóptima a la monoterapia en cuyo caso se utilizaron otros fármacos aprobados por la FDA para el TDAH ( $\alpha 2$  agonistas, atomoxetina o metilfenidato si la monoterapia inicial fue en base a atomoxetina) y la asociación de TDAH con conducta disruptiva ya sea en el contexto de un trastorno conductual o como síntoma aislado en cuyo caso se utilizaron fármacos como los estabilizadores del ánimo y los antipsicóticos atípicos.

Los criterios de exclusión más importantes fueron la comorbilidad psiquiátrica con psicosis, los trastornos del espectro autista, el abuso de alcohol o drogas, enfermedades neurológicas, el uso de otra medicación psicotrópica y en el caso de evaluar la combinación con antipsicóticos, la comorbilidad con enfermedades cardiometabólicas.

### **Estrategias de combinación**

En términos generales los pacientes estaban con una dosis continua de algún psicoestimulante al menos cuatro semanas antes de iniciar la combinación y en la mayoría de los estudios esta dosis debía mantenerse inalterada luego de iniciada la combinación y hasta el final del estudio. Lo más frecuente fue la utilización de formulaciones de liberación prolongada en una toma diaria por la mañana. No todos los estudios especificaban las dosis ocupadas, y en los que se especificaba las dosis éstas eran variables, dependiendo de la respuesta clínica, los efectos adversos y el peso del paciente (entre 18mg y 90mg de metilfenidato de liberación osmótica (metilfenidato OROS), por ejemplo. La estrategia principal fue iniciar el fármaco a combinar en dosis bajas titulando semanalmente hasta

**Tabla 1.** Artículos seleccionados para la revisión ordenados por grupos farmacológicos

<b>Publicación n, duración del periodo</b>	<b>Tipo de estudios</b>	<b>Rango etario</b>	<b>Combinación</b>
Findling RL et al. 2014 n=461 9 semanas	Análisis secundario*	6 a 17 años	Presentaciones de liberación prolongada de metilfenidato o anfetaminas con GXR am, GXR pm o placebo
Aman MG et al. 2014 n=168	Ensayo clínico controlado	6 a 12 años	Psicoestimulantes con risperidona o placebo
Holzer B et al. 2013 n=11 10 semanas	Estudio abierto	10 a 18 años	Atomoxetina con olanzapina
Treuer T et al. 2013 n= 16 publicaciones	Revisión sistemática		Psicoestimulantes con atomoxetina
Sikirica V et al. 2012 n=461 1 año	Análisis de costo-efectividad*	6 a 17 años	Presentaciones de liberación prolongada de metilfenidato o anfetaminas con GXR am, GXR pm o placebo
Wilens TE et al. 2012 n=461, 9 semanas	Ensayo clínico controlado	6 a 17 años	Presentaciones de liberación prolongada de metilfenidato o anfetaminas con GXR am, GXR pm o placebo
Kollins SH et al. 2011 n= 198 8 semanas	Ensayo clínico controlado	6 a 17 años	Psicoestimulantes con CLON-XR o placebo
Sandler AD et al. 2010 n=99 8 semanas	Ensayo clínico controlado	6 a 12 años	Dosis óptima de sales de anfetaminas (MAS) o Dosis reducida de MAS+placebo o Dosis reducida de anfetaminas sola.
Blader JC et al. 2009 n=30 8 semanas	Ensayo clínico controlado	6 a 13 años	Psicoestimulantes con divalproato o placebo
Cannon M et al. 2009 16 semanas	Análisis secundario**	7 a 12 años	Metilfenidato, CLON, Metilfenidato + CLON, placebo
Spencer TJ et al. 2009 n=75 9 semanas	Estudio abierto	6 a 17 años	Psicoestimulantes con GXR
Hammerness P et al. 2009 n=94 7 semanas	Estudio abierto	6 a 17 años	Atomoxetina con Metilfenidato OROS
Wilens TE et al. 2009 n=94 7 semanas	Estudio abierto	6 a 17 años	Atomoxetina con Metilfenidato OROS
Kronenberger WG et al. 2007 n=24 9 semanas	Estudio abierto	12 a 16 años	Metilfenidato OROS con quetiapina
Armenteros JL et al. 2007 n=25 4 semanas	Estudio piloto controlado	7 a 12 años	Psicoestimulantes con risperidona o placebo

\*análisis primario de Wilens TE et al. 2012

\*\*análisis primario de Daviss et al. 2008

llegar a dosis plenas y así en el caso de GFX se iniciaba en dosis de 1mg, subiendo 1mg semanalmente hasta llegar a 4mg, lo mismo con CLON-XR, 0,1mg semanalmente hasta llegar a 0,4mg/día. En el caso de los estudios que ocuparon antipsicóticos atípicos la estrategias fueron similares ocupando dosis de risperidona de entre 0,5 y 3mg/día, quetiapina entre 25 y 300mg/día y olanzapina entre 2,5 mg y 7,5 mg día. El único estudio con estabilizadores de ánimo (valproato) utilizó una dosis de entre 250 mg a 20 mg/kg como máximo y las dosis de atomoxetina variaron entre 0,5 mg/kg a 1,4 mg/kg.

### Eficacia y efectividad

De los artículos revisados, ocho evaluaron la eficacia o efectividad como criterio de valoración primario, tres en relación a la resolución de síntomas del TDAH en base a la reducción de puntaje en la escala DSM-IV para TDAH (ADHA-Rating scale) (23,25,33) y los cinco restantes en relación a la disminución de puntajes en distintas escalas que miden conducta disruptiva (27-29,32,35). De los primeros tres artículos, dos fueron ensayos clínicos randomizados controlados, uno con GXR (23) y otro con CLON-XR (25), ambos en combinación con psicoestimulantes y el tercero fue un estudio abierto en el que se potenció el tratamiento inicial de atomoxetina con metilfenidato de liberación osmótica (metilfenidato OROS) en respondedores parciales a atomoxetina (33). De los cinco estudios que midieron la eficacia de la combinación farmacológica en la reducción de la agresividad que acompañaba al TDAH hubo dos ensayos clínicos randomizados en cuyo caso la combinación se realizó con divalproato (29) y risperidona (27) respectivamente, un estudio piloto que utilizó risperidona (28), y dos ensayos abiertos, uno con quetiapina (32) y otro con olanzapina (35). Todos utilizaron psicoestimulantes previo a la combinación salvo el de olanzapina que utilizó atomoxetina sin monoterapia previa. En todos los estudios se reportó mejoría tanto de los síntomas del TDAH (23,25,33) como de la conducta

agresiva asociada o no a trastorno conductual (27-29,32,35) al utilizar terapia farmacológica en combinación aunque con gran variabilidad en la significancia estadística y los tamaños de efecto.

La eficacia como resultado secundario se reportó en tres de los artículos revisados uno de los cuales fue un ensayo clínico randomizado que estudio la seguridad como resultado primario (31) y los otros dos fueron análisis secundarios de ensayos clínicos randomizados en relación a la resolución sintomática del TDAH (23,38,39). De estos dos últimos la medida de eficacia como resultado secundario fue en relación a la disminución de síntomas de TOD (24) y el otro a la mejoría en la calidad de vida familiar al comparar la monoterapia de metilfenidato, la monoterapia de clonidina y ambos en combinación (26). En estos estudios también hubo una mejoría estadísticamente significativa a favor de la terapia farmacológica combinada.

El único ensayo clínico randomizado que utilizó placebo combinado con psicoestimulantes con el objetivo de evaluar un condicionamiento que permitiera ocupar dosis menores de psicoestimulantes mostró eficacia en cuanto a la mantención del efecto clínico además de una disminución en los efectos adversos en relación a la monoterapia con psicoestimulantes en dosis mantenidas (30).

La única revisión sistemática incluida, de terapia combinada con psicoestimulantes y atomoxetina, reportó hallazgos de eficacia y efectividad en los tres estudios prospectivos y cuatro de siete estudios retrospectivos que la componen (37). La mejoría en el control sintomático del TDAH fue reportada en la mayoría de estos estudios excepto en un ensayo clínico randomizado en que se potenció el tratamiento farmacológico de atomoxetina con metilfenidato OROS tras cuatro semanas de atomoxetina en monoterapia sin aumento de la eficacia tras 6 semanas de la terapia combinada (40).

## Seguridad y tolerabilidad

Resultados de seguridad y tolerabilidad fueron reportados en 11 de los 15 artículos revisados y en dos ensayos clínicos fueron reportados como resultados primarios (31,34). En uno de estos estudios (31), cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y efectividad de GXR administrada concomitantemente con psicoestimulantes en niños y adolescentes con TDAH y respuestas parciales a monoterapia con psicoestimulantes, los efectos adversos más comunes y estadísticamente significativos con el uso combinado fueron el dolor abdominal alto (25,3%), fatiga (24%), irritabilidad (22,7%), cefalea (20%) y somnolencia (18,7%). La mayoría de los efectos adversos fueron leves a moderados en intensidad y los efectos cardiovasculares fueron infrecuentes. En otros estudios que utilizaron a agonistas en combinación con psicoestimulantes se reportaron resultados similares y así por ejemplo en el ensayo controlado de GXR y psicoestimulantes para el TDAH (23) se reportaron pequeñas reducciones en el pulso y en la presión arterial sistólica y diastólica en el grupo de GXR versus placebo. No hubo alertas de seguridad con la administración de GXR en relación al uso de psicoestimulantes en monoterapia y la mayoría de los efectos adversos fueron leves a moderados. En el estudio que utilizó CLON-XR en combinación con psicoestimulantes (25) la somnolencia, cefalea, fatiga, dolor abdominal superior y congestión nasal fueron los efectos adversos más comúnmente reportados y la mayoría de los efectos adversos fue leve a moderado.

En el estudio abierto de metilfenidato-OROS en niños con respuestas parciales a atomoxetina en monoterapia (34) cuya medida de resultado primario fue la tolerabilidad se encontraron mayores tasas de insomnio leve a moderado, irritabilidad, pérdida de apetito y menores tasas de fatiga. Hubo pérdida de peso significativa en la combinación ( $p < 0,005$ ). No hubo efectos cardiovasculares serios ni durante la monoterapia ni durante la terapia combinada. En la revisión sistemática de la terapia

combinada con estimulantes y atomoxetina (37) los estudios no reportaron efectos adversos graves destacando la baja ponderal con la combinación al igual que tasas elevadas de insomnio, pérdida de apetito, irritabilidad y menores tasas de fatiga.

El único estudio revisado que ocupó valproato en combinación con psicoestimulantes (29) reportó mayores tasas de tristeza y de insomnio de conciliación en relación al placebo y no hubo asociación entre los niveles de ácido valproico y la frecuencia de efectos adversos.

Los estudios que utilizaron antipsicóticos atípicos en combinación con psicoestimulantes o atomoxetina (27,28,32,35) reportaron efectos adversos menores destacando el malestar gastrointestinal y elevación de la prolactina con risperidona (27), la sedación y aumento de peso con quetiapina y olanzapina (32,35).

## Discusión

Los hallazgos de esta revisión muestran que existen relativamente pocos estudios que describan los factores que caracterizan el uso de terapia farmacológica combinada o que analicen su eficacia, efectividad y seguridad. Además, la calidad de la evidencia encontrada fue limitada, debido a la heterogeneidad del diseño de los estudios, las muestras pequeñas, duración restringida, los distintos esquemas de combinaciones utilizados y el perfil clínico que predisponía a utilizar cierto tipo de grupos farmacológicos para la combinación. En este sentido se encontraron dos grandes grupos de estudios, aquellos que medían la eficacia en la mejoría clínica del TDAH cuando la respuesta era parcial a la monoterapia en cuyo caso se utilizaban distintas combinaciones con psicoestimulantes, a2 agonistas y atomoxetina y otros que medían el impacto de la sintomatología conductual refractaria en los pacientes con TDAH y desórdenes de conducta en cuyo caso se combinaban los psicoestimulantes o atomoxetina con estabilizadores del ánimo o antipsicóticos atípicos. Del primer grupo podemos concluir

## Trabajos Originales

que existe mayor evidencia de la combinación de psicoestimulantes con  $\alpha_2$  agonistas y dos de los ensayos clínicos randomizados placebo controlados revisados ocuparon estos fármacos con muestras de entre 190 y 450 pacientes. Tanto en el ensayo controlado de CLON-R como en el de GXR y psicoestimulantes para el TDAH (24,25) hubo una significativa mejoría clínica al cabo de 5 y 8 semanas respectivamente y estos hallazgos fueron consistentes con otros dos estudios. En un estudio de seis semanas de clonidina junto a metilfenidato o dexanfetamina, Hazell et al. encontraron una reducción importante en la escala de Conner con la adición de clonidina (41). En un estudio multicéntrico, randomizado, de sujetos con TDAH y trastorno por tics, los autores concluyen que un mayor efecto del tratamiento fue encontrado con clonidina IR administrada junto con metilfenidato ( $p < 0.001$ ) que con clonidina IR ( $p = 0,02$ ) o metilfenidato ( $p = 0,02$ ) en monoterapia (42).

La evidencia actual corrobora la eficacia de los resultados del estudio abierto de GXR que mostró una reducción de los síntomas de TDAH cuando se utilizó GXR como coadyuvante del tratamiento psicoestimulante en sujetos con control insuficiente de los síntomas con psicoestimulante en monoterapia (31). En este estudio la adición de dosis matinales de GXR resultaron en una mejoría estadísticamente significativa de los puntajes totales de la ADHD-RS-IV; la reducción media en los puntajes de la ADHD-RS-IV desde el basal al punto final fue de 16,1 ( $p < 0,0001$ ). Los individuos continuaron el estudio por dos años sin aparición de señales de alarma (43). Por último, en el primer análisis de costo-efectividad de terapia farmacológica combinada en TDAH, llevada a cabo con GXR y psicoestimulantes concluyó que ésta era costo efectiva, con un aumento del costo en medicamentos que se compensó con una disminución en los gastos médicos globales (36).

En cuanto a la eficacia y efectividad de la combinación de psicoestimulantes con

atomoxetina la evidencia es menor como se concluye en la revisión sistemática de Treuer et al. del 2013 cuyos hallazgos sugieren que este tipo de combinación fue beneficiosa para algunos pero no para todos los pacientes (37) y que la combinación podría ser más efectiva cuando se utiliza clonidina o guanfacina (23,25). En el estudio no controlado de metilfenidato OROS como potenciador de atomoxetina hubo un aumento de la efectividad con la combinación además de mejoría en las funciones ejecutivas (33) pero en otro estudio prospectivo controlado de metilfenidato OROS y atomoxetina no hubo aumento de la eficacia en relación a la monoterapia (40) lo que sugiere una necesidad de estudios adicionales para validar este tipo de combinación.

La conducta agresiva es uno de los principales motivos por los cuales se utiliza la combinación de fármacos en niños. De los medicamentos que han sido evaluados para el manejo de la agresividad, los psicoestimulantes tienen abundante evidencia (44,45) sin embargo la revisión de la literatura y la experiencia clínica indica que los estimulantes pueden ser efectivos en disminuir la agresividad cuando es moderada no así cuando es severa (46).

Connor et al (47) realizaron un metaanálisis de 28 estudios con estimulantes para manejo de la conducta agresiva en niños con TDAH. Ellos reportaron un amplio rango de tamaño del efecto (ES) para la agresión externalizada (CI=0,70-1,02; rango ES=0,24-2,12). Más aun, la presencia de TOD o TC llevó a una franca disminución del tamaño del efecto en el manejo de la agresividad abierta. Esto eleva la posibilidad de que la conducta disruptiva pueda estar relacionada con una disminución del efecto de psicoestimulantes sobre la agresión y plantea la pregunta de que hacer cuando los niños muestran una respuesta insatisfactoria a los psicoestimulantes.

En 30-60% de los niños y adolescentes los síntomas nucleares del TDAH están acompañados por síntomas oposicionistas como

hostilidad, irritabilidad y rechazo a las normas implementadas por adultos (48,49) y la presencia de síntomas oposicionistas comórbidos se asocian con mayor deterioro en el funcionamiento académico y social (50,51,52).

Los antipsicóticos son ampliamente utilizados para tratar las conductas agresivas entre los niños y varios estudios han mostrado tasas de respuestas de 75% y superiores (53). A pesar de esto, no han sido suficientemente evaluados en pacientes con respuestas insuficientes a dosis óptimas de monoterapia con psicoestimulantes. Sería importante evaluar si el tratamiento adyuvante con antipsicóticos es superior a divalproato entre niños con respuestas insuficientes a terapia psicoestimulante en vista de que los antipsicóticos se asocian a efectos adversos metabólicos y endocrinos, alza ponderal y alteraciones del movimiento más frecuentes y severas en relación a los adultos.

De los estudios revisados podemos concluir, preliminarmente, que no hay efectos adversos graves con ninguna de las combinaciones estudiadas y que los efectos adversos que se presentan son similares a los que se se presentan con los fármacos individuales en monoterapia. No hubo efectos adversos cardiovasculares adicionales de relevancia cuando se combinan psicoestimulantes con atomoxetina aunque sí se potencian efectos adversos como la falta de apetito y el insomnio con una frecuencia de casi el doble de los reportados en estudios a corto plazo con psicoestimulantes en monoterapia (16,54-56). Se requiere de estudios adicionales y a largo plazo para tener mayor certeza de la seguridad de este tipo de combinaciones farmacológicas.

Finalmente podemos concluir que la farmacoterapia está aumentando rápidamente en la psiquiatría infantojuvenil tal como lo demuestra una muestra representativa de pacientes psiquiátricos en que el 50% de los niños con TDAH y el 61% de niños con conducta disruptiva usaban farmacoterapia combinada (57) sin embargo pare-

ciera que no se cuenta con una evidencia contundente que respalde la indicación existiendo una falta de acumulación de datos en forma sistemática con respecto al tratamiento combinado en TDAH del niño y adolescente que habría que suplir con un aumento de ensayos clínicos, a largo plazo y con mayor rigor metodológico considerando adicionalmente el uso de otras moléculas que han mostrado cierta utilidad en estudios en monoterapia principalmente en adultos.

### REFERENCIAS

1. Larraguibel Quiroz M. Trastorno por déficit atencional e hiperactividad. *Psicopatología Infantil y de la Adolescencia*: Almonte Vyhmeister C, Montt Steffens M. Editores. Editorial Mediterráneo; Santiago, Chile, 2012:398-411.
2. Pliszka S, and the AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:894-921.
3. Wilens TE, Biederman J, Brown S, *et al*. Psychiatric comorbidity and functioning in clinically referred preschool children and school-age youths with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:262-268.
4. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA: The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007 164:942-948.
5. Pastor PN, Reuben CA. Diagnosed attention deficit hyperactivity disorder and learning disability: United States, 2004- 2006. *Vital Health Stat 10* 2008;237:1-14.
6. Flora Eloisa de la Barra, Benjamin Vicente, Sandra Saldivia, Roberto Melipillan. Epidemiology of ADHD in Chilean children and adolescents. *ADHS Atten Def Hyp Disord*. 2012, 36(1): 1-8.
7. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-de-

## Trabajos Originales

- ficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-86.
8. May DE, Kratochvil CJ. Attention-deficit hyperactivity disorder: recent advances in paediatric pharmacotherapy. *Drugs*. 2010;70:15-40.
  9. Intuniv [package insert]. Wayne, PA: Shire Pharmaceuticals Inc.; 2011.
  10. Kapvay [package insert]. Atlanta, GA: Shionogi Pharma, Inc.; 2010.
  11. Faraone SV, Pucci M, Coghill D. Pharmacotherapy for attention deficit-hyperactivity disorder. *US Psychiatry Rev*. 2009;2:17-27.
  12. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, *et al.*, and the Texas Consensus Conference Panel on Pharmacotherapy of Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:642-657.
  13. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, *et al.* Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(2 Suppl):26S-S49S.
  14. Cantwell DP. Attention deficit disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35:978-987.
  15. Rapport MD, Denney C, DuPaul GJ, Gardner MJ. Attention deficit disorder and methylphenidate: normalization rates, clinical effectiveness, and response prediction in 76 children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994;33:882-893.
  16. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ, Michelson D, Atomoxetine/Methylphenidate Comparative Study Group: Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: Acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry*. 2008;165:721-730.
  17. Prasad S, Steer C: Switching from neurostimulant therapy to atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: Clinical approaches and review of current available evidence. *Paediatr Drugs*. 2008 10:39-47.
  18. National Institute for Health and Clinical Excellence: Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, Young people and adults. NICE clinical guideline 72; 2008. Available at <http://guidance.nice.org.uk/CG72/NICEGuidance/pdf/English>. Last accessed 24 April 2012.
  19. Seixas M, Weiss M, Muller U: Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol*. 2012;26:753-765.
  20. Popper CW: Combining methylphenidate and clonidine: Pharmacologic questions and news reports about sudden death. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1995;5:157-166.
  21. Brown TE: Atomoxetine and stimulants in combination for treatment of attention deficit hyperactivity disorder: Four case reports. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14:129-136.
  22. Adler LA, Reingold LS, Morrill MS, Wilens TE: Combination pharmacotherapy for adult ADHD. *Curr Psychiatry Rep*. 2006;8:409-415.
  23. Wilens TE, Bukstein O, Brams M, Cutler AJ, Childress A, Rugino T, *et al.* A Controlled Trial of Extended-Release Guanfacine and Psychostimulants for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51:74-85e2.
  24. Findling RL, McBurnett K, White C, Youcha S. Guanfacine Extended Release Adjunctive to a Psychostimulant in the Treatment of Comorbid Oppositional Symptoms in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24:245-252.
  25. Kollins SH, Jain R, Brams M, Segal S, Findling RL, Wigal SB, *et al.* Clonidine Extended-Release Tablets as ADD-on Therapy to Psychostimulants in Chil-

- dren and Adolescents with ADHD. *Pediatrics*. 2011,127:e1406-e1413.
26. Cannon M, Pelham WH, Sallee FR, Palumbo DR, Bukstein O, Daviss WB, et al. Effect of Clonidine and Methylphenidate on Family Quality of Life in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009,19:511-517.
  27. Aman MG, Bukstein OG, Gadow KD, Arnold E, Molina BSG, McNamara NK, et al. What Does Risperidone Add to Stimulant and Parent Training for Severe Aggression in Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder?. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014,53:47-60.
  28. Armenteros JL, Lewis JE, Dávalos M. Risperidone Augmentation for Treatment-Resistant Aggression in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Placebo-Controlled Pilot Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007,46:558-565.
  29. Blader JC, Schooler NR, Jensen PS, Pliszca SR, Kafantaris V. Adjunctive Divalproex Versus Placebo for Children With ADHD and Aggression Refractory to Stimulant Monotherapy. *Am J Psychiatry*. 2009,166:1392-1401.
  30. Sandler AD, Glesne CE, Bodfish JW. Conditioned Placebo Dose Reduction: A new treatment in ADHD?. *J Dev Behav Pediatr*. 2010,31:369-375.
  31. Spencer TJ, Greenbaum M, Ginsberg LD, Murphy WR. Safety and Effectiveness of Coadministration of Guanfacine Extended Release and Psychostimulants in Children and Adolescents with Attention-Deficit/hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009,19:501-510.
  32. Kronenberger WG, Giauque AL, Lafata DE, Bohnstedt BN, Maxey LE, Dunn DW. Quetiapine Addition in Methylphenidate Treatment-Resistant Adolescents with Comorbid Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Conduct/Oppositional-Desafiant Disorder, and Aggression: A Prospective, Open-Label Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007,17:334-347.
  33. Wilens TE, Hammerness P, Utzinger L, Schillinger M, Georgiopoulos A, Doyle RL, et al. An Open Study of Adjunct OROS-Methylphenidate in Children and Adolescents Who Are Atomoxetine Partial Responders: I. Effectiveness. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009,19:485-492.
  34. Hammerness P, Georgiopoulos A, Doyle RL, Utzinger L, Schillinger M, Martelon M, et al. An Open Study of Adjunct OROS-Methylphenidate in Children Who Are Atomoxetine Partial Responders: II. Tolerability and Pharmacokinetics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009,19:493-499.
  35. Holzer B, Lopes V, Lehman R. Combination Use of Atomoxetine Hydrochloride and Olanzapine in the Treatment of Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder with Comorbid Disruptive Behavior Disorder in Children and Adolescents 10-18 Years of Age. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013, 23:415-418.
  36. Sikirica V, Erder MH, Xie J, Macualay D, Diener M, Hodkins P, et al. Cost Effectiveness of Guanfacine Extended Release as an Adjunctive Therapy to a Stimulant compared with Stimulant Monotherapy for the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pharmacoeconomics*. 2012,30:e1-e15.
  37. Treuer T, Shur-Fen Gau S, Méndez L, Montgomery W, Monk JA, Altin M, et al. A systematic Review of Combination Therapy with Stimulants and Atomoxetine for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Including Patient Characteristics, Treatment Strategies, Effectiveness, and Tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013,23:179-193.
  38. Daviss W, Patel N, Robb A, McDermott M, Bukstein O, Pelham W, Palumbo D, Harris P, Sallee F. Clonidine for Attention-Deficit =Hyperactivity Disorder: II. ECG changes and adverse events analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008,47:189-198.
  39. Palumbo D, Sallee F, Pelham W, Buck-

## Trabajos Originales

- stein O, Daviss W, McDermott M: Clonidine for attention-deficit=hyperactivity disorder: I. Efficacy and tolerability outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008,47:180-188.
40. Carlson GA, Dunn D, Kelsey D, Ruff D, Ball S, Ahrbecker L, Allen AJ: A pilot study for augmenting atomoxetine with methylphenidate: Safety of concomitant therapy in children with attentiondeficit/ hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2007,1:10.
41. Hazell PL, Stuart JE. A randomized controlled trial of clonidine added to psychostimulant medication for hyperactive and aggressive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42:886-894.
42. Tourette's Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2002,58: 527-536.
43. Sallee FR, Lyne A, Wigal T, McGough JJ. Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009,19:215-226.
44. Rey JM, Sawyer MG, Prior MR. Similarities and differences between aggressive and delinquent children and adolescents in a national sample. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005,39:366-372.
45. Nagin DS, Tremblay RE. Parental and early childhood predictors of persistent physical aggression in boys from kindergarten to high school. *Arch Gen Psychiatry*.2001,58:389-394.
46. Werry JS, Aman MG (1975), Methylphenidate and haloperidol in children. Effects on attention, memory, and activity. *Arch Gen Psychiatry*. 1975, 32:790-795.
47. Connor DF, Glatt SJ, Lopez ID, Jackson D, Melloni RH Jr. Psychopharmacology and aggression. I: A meta-analysis of stimulant effects on overt/covert aggression-related behaviors in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002,41:253-261.
48. Biederman J, Spencer TJ, Newcorn JH, Gao H, Milton DR, Feldman PD, Witte MM: Effect of comorbid symptoms of oppositional defiant disorder on responses to atomoxetine in children with ADHD: A meta-analysis of controlled clinical trial data. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007,190:31-41.
49. Connor DF, Findling RL, Kollins SH, Sallee F, Lopez FA, Lyne A, Tremblay G: Effects of guanfacine extended release on oppositional symptoms in children aged 6-12 years with attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs*, 2010,24:755-768.
50. Harpold T, Biederman J, Gignac M, Hammerness P, Surman C, Potter A, Mick E: Is oppositional defiant disorder a meaningful diagnosis in adults? Results from a large sample of adults with ADHD. *J Nerv Ment Dis*. 2007,195:601-605.
51. Steiner H, Remsing L: Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007, 46:126-141.
52. Connor DF, Doerfler LA: ADHD with comorbid oppositional defiant disorder or conduct disorder: Discrete or non distinct disruptive behavior disorders? *J Atten Disord*. 2008,12:126-134.
53. Pappadopulos E, Woolston S, Chait A, Perkins M, Connor DF, Jensen PS. Pharmacotherapy of aggression in children and adolescents: efficacy and effect size. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006,15:27-39.
54. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D, Atkins M, McBurnett K, Bukstein O, August G: Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention-deficit=hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001,108:883-892.
55. Stein MA, Sarampote CS, Waldman ID, Robb AS, Conlon C, Pearl PL, Black DO, Seymour KE, Newcorn JH: A dose-response study of OROS methylphenidate in children with attention-defi-

- cit= hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2003,112:e404.
56. Wilens T, Newcorn J, Kratochvil CJ, Gao H, Thomason CK, Rogers AK, Feldman PD, Levine LR: Longer-term atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit=hyperactivity disorder. *J Pediatr*. 2006,149:112–119.
57. Duffy FF, Narrow WE, Rae DS, et al. Concomitant pharmacotherapy among youths treated in routine psychiatric practice. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005,15:12–25.