

Con motivo de la publicación en el Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra (BIT Navarra) del artículo “**Atentos al Déficit de Atención (TDAH). Entre la naturaleza incierta y la prescripción interactiva**”, el **Departamento Médico de Lilly** ha elaborado y remitido un documento (Documento Lilly) en el que se comentan críticamente determinados fragmentos del boletín y se aporta bibliografía adicional. A continuación se ofrece una respuesta a los argumentos esgrimidos en dicho documento, con especial hincapié en aquellos aspectos no suficientemente clarificados en el propio texto del boletín. Para ello seguiremos el mismo índice de materias escogido por la compañía farmacéutica.

1. Existencia del TDAH como diagnóstico válido

Ante la afirmación recogida en BIT Navarra de que el TDAH es un fenómeno de prevalencia variable y creciente, con etiología desconocida y sin marcadores biológicos consistentes, el Documento Lilly afirma la teoría de que el TDAH es un trastorno neurobiológico con etiología multifactorial, componente emocional y alteración del funcionamiento ejecutivo. Para ello se alude a la evidencia procedente de estudios genéticos y de neuroimagen, sin ofrecer más detalles, cuyas importantes limitaciones ya fueron recogidas en nuestra publicación original (ver referencias 21-29, BIT Navarra).

Por otro lado se minimiza la importancia de los cambios en la conceptualización del TDAH, estimándose que *“a lo largo de la historia, distintos autores y grupos de expertos han recogido de forma consistente pero con diferentes nombres, síntomas que corresponden a lo que hoy conocemos como TDAH y que incluso son anteriores a las fechas mencionadas en la publicación”*. En este sentido remitimos a la Tabla 1 del boletín, donde se expone de forma resumida la evolución conceptual del trastorno, carente en nuestra opinión de una clara dirección definida. Así mismo, en el comentario de la imagen de portada de la página 2 del boletín, subrayamos en que lo que es consistente a lo largo del tiempo no es sino la constatación de que determinados niños presentan un comportamiento con tendencia a un mayor movimiento y actividad que la media poblacional, lo que en modo alguno prueba que forzosamente debamos calificar a este comportamiento con la etiqueta de enfermedad neurobiológica. Finalmente, también es necesario subrayar que el concepto TDAH ha incorporado en sus últimas fases a las niñas y los adultos, con un peso predominante del déficit de atención que difícilmente se correlaciona con aquellos niños *“excesivamente emocionales o pasionales”* de los que hablara Sir George Frederick Still. El TDAH como trastorno mental no fue aceptado como tal hasta el año 1980, coincidiendo con la publicación del DSM-III, y cuando se analiza la comparación del perfil de los casos reseñados a principios del siglo XX con los actualmente diagnosticados, las diferencias son muchas y muy notables (Volviendo a la Normalidad, página 66. García de Vinuesa F et al. Alianza Editorial. Madrid, 2014).

2. Prevalencia del TDAH

Con respecto a la prevalencia del TDAH, el Documento Lilly se muestra de acuerdo con la gran variabilidad de las cifras que tratan de cuantificarla, ofreciéndose potenciales explicaciones alternativas *“a la no (o menor) existencia de la patología”*. Por ejemplo, se justificaría el menor diagnóstico en atención primaria que en el entorno privado

(afirmación ésta no realizada en el boletín) en función de la *“mayor concienciación de los síntomas, impedimento funcional, etc en la consulta privada”*, o de la mayor prevalencia en EEUU frente a Europa *“debido a la presencia de un mayor número de grupos de estudio, investigación y conocimiento del trastorno”*.

No comprendemos bien cuál podría ser la causa de la menor concienciación de los síntomas e impedimento funcional en Atención Primaria. ¿Quizá se invoca un déficit de formación o tal vez un menor interés de dichos profesionales por aliviar el sufrimiento de sus pacientes? El Documento Lilly no ofrece una hipótesis concreta. Sin embargo nos parece que sí es posible explicar la elevada prevalencia de diagnósticos en esos ámbitos a partir de los patentes conflictos de interés exhibidos por muchos de los influyentes grupos americanos de investigación aludidos. Éstos serán en esencia similares a las potenciales tentaciones de una medicina privada que, atendiendo a su naturaleza de empresa, precisa de rentabilidad en su campo, en este caso la salud mental pediátrica.

También se afirma en el documento que *“el diagnóstico del TDAH es casi completamente ajeno a la práctica clínica de la Atención Primaria”*. Por ahora esto es cierto en el caso de los adultos, a quienes se refiere el estudio citado (Aragonés et al., 2013), pero alejado de la realidad en lo que se refiere al ámbito pediátrico, donde como se ha acreditado en el boletín (ver ref. 5, BIT Navarra), Atención Primaria juega un papel activo en el diagnóstico del TDAH.

Por último, con respecto a la prevalencia del TDAH en adultos se alude a una encuesta de la OMS en el año 2007, que supuestamente mostraría un porcentaje *“notablemente mayor a la de los pacientes actualmente en tratamiento”*. Sin embargo dicha encuesta, financiada por Lilly, se realizó cuando atomoxetina aún no disponía de una indicación específica en adultos, como dispone ahora, y el DSM-5 aún no había dado el espaldarazo a la posibilidad de este diagnóstico. Es por lo tanto de esperar que el diagnóstico y tratamiento del TDAH en adultos aumente sensiblemente en los próximos años en España, facilitado también por la eliminación del visado de atomoxetina.

3. Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales

El presente apartado comienza estableciendo que *“numerosos estudios mostraron que los criterios diagnósticos del DSM-IV servían tanto para los adultos como para los niños”*. No obstante no se referencia ninguno de dichos estudios, por lo que no es posible valorar su validez.

A continuación se alude a un estudio publicado sobre diferencias de prevalencia en el diagnóstico entre el DSM-IV y DSM-5, concluyéndose que *“no se observaron grandes incrementos entre los porcentajes de diagnóstico de TDAH del DSM-IV frente al DSM-5”*. Este estudio, realizado por una institución financiada por Lilly, entre otras entidades, está centrado en una población con problemas de abuso de sustancias, de modo que los resultados no son directamente generalizables al conjunto de pacientes diagnosticados de TDAH. En todo caso las conclusiones contrastan vivamente con el estudio de Tannock (ver ref. 39, BIT Navarra) en una población TDAH menos

restringida, donde se afirmaba que solo la mitad de los adultos diagnosticados de TDAH recordaban tener síntomas antes de los 7 años frente al 95% que lo hacía antes de los 12 años. Es decir, se ha comprobado que aumentar el umbral de la edad facilita mucho la incorporación de nuevos pacientes adultos, decisión que se ha asumido en el DSM-5 sin una verdadera evidencia empírica que se pueda utilizar para apoyar una u otra edad de inicio.

4. Tratamiento farmacológico con Atomoxetina

El Documento Lilly subraya la recomendación de la Guía NICE 2013 con relación al uso de terapias farmacológicas en TDAH, proponiéndose de primera elección cuando se constate sintomatología y deterioro funcional grave. Sobre este asunto es preciso recordar que la evidencia al respecto reposa fundamentalmente en un único estudio, reanálisis del MTA, y realizado por el propio presidente del grupo de trabajo NICE encargado de elaborar la guía clínica (ver ref. 102, BIT Navarra). Hasta la fecha, por tanto, no se han realizado investigaciones específicas que vinculen la eficacia de los fármacos con la severidad del trastorno.

Más adelante se sostiene que *“atomoxetina ha demostrado que podría ser beneficioso para un grupo considerable de pacientes (Barkley RA et al. 2009)”*. Sin embargo dicha referencia no aparece identificada en el apartado correspondiente por lo que no es posible valorarla.

Por último, se argumenta que *“la eficacia de atomoxetina se ha podido establecer tanto en estudios a corto como a largo plazo y (...) mostrando también mejoría clara en aspectos emocionales, funcionales y de calidad de vida”*. Como soporte bibliográfico a esta afirmación se aportan varios estudios que, analizados con detenimiento, difícilmente pueden ser considerados de suficiente entidad. Dos estudios incluyen la variable emocional / funcional como variable secundaria (Kratochvil 2007, Kelsey 2004), por lo que su utilidad es solamente exploratoria, además en uno de ellos (Kratochvil 2007) ni siquiera se hallaron diferencias entre atomoxetina y placebo. Por su parte, otro estudio invocado (Maziade 2009) es un trabajo piloto con sólo 16 niños y sin comparación con una rama control. En cuanto a los otros tres estudios referenciados (Sutton 2003, Riley 2004, Rajmil 2004), son estudios de validación de escalas que no ofrecen información directa sobre su aplicación en pacientes tratados con atomoxetina. Por último, en cuanto a la evidencia reclamada por la compañía como de *“largo plazo”*, un único ensayo destacable en Ficha Técnica de un año de duración presenta un diseño poco creíble al filtrar primero los pacientes respondedores, comenzando con 3 meses de tratamiento agudo abierto, seguido de 9 meses doble ciego controlado con placebo. Los tres estudios de 6 meses de duración que han avalado la indicación de atomoxetina en población adulta, además de ser difícilmente considerados como de largo plazo, presentaron una alta tasa de abandonos, significación clínica dudosa y resultados contradictorios (ver ref. 41 y 109, BIT Navarra).

5. TDAH en adultos

En el caso de la población adulta, el Documento Lilly comienza manifestando *“las graves repercusiones que tiene el TDAH en ausencia de tratamiento”*, citando para ello

el contenido de un artículo de consenso publicado por la European Network Adult ADHD. Esta red creada en 2003 y formada por 40 profesionales, a pesar de autodenominarse “panel de expertos independientes” declara numerosos vínculos con varias compañías farmacéuticas relacionadas con el TDAH, entre ellas Lilly.

BIT Navarra consideraba en su artículo sobre TDAH que “resultaba llamativa la coincidencia temporal de la publicación de los criterios DSM-5 y la autorización en varios países europeos (entre ellos España) de la nueva indicación para adultos de atomoxetina (Strattera, Lilly), con el dato adicional de que destacados responsables en la Elaboración de los criterios diagnósticos exhiben notorios vínculos con el fabricante”. A este respecto, el Documento Lilly explica que *“atomoxetina lleva aprobado para su uso en la población adulta en EE.UU. y otros países desde el año 2002, lo cual deja amplio espacio temporal y es claramente independientemente a las actualizaciones de manuales como el DSM. (...) Por tanto, en Diciembre de 2013, atomoxetina pasaba a ser el primer fármaco en España con indicación en el inicio de tratamiento del TDAH en adultos (FT Strattera)”*.

No obstante, el hecho de que atomoxetina estuviera aprobado en EE.UU. desde 2002 amparado en una interpretación amplia de los criterios DSM-IV, no aporta información relevante con respecto al momento que se autoriza la nueva indicación en adultos en territorios de la Unión Europea. En Europa la indicación en adultos se ha tramitado a través del procedimiento de reconocimiento mutuo, que ha liderado Reino Unido y al que España estaba adherido. Reino Unido aprobó el 24 de Mayo de 2013 dicha nueva indicación (ver ref. 109, BIT Navarra), sólo 6 días después de que los criterios DSM-5, el 18 de Mayo de 2013, con sus referencias explícitas a la población adulta, entraran en vigor (ver <http://psychcentral.com/blog/archives/2013/05/18/dsm-5-released-the-big-changes/>). Parece razonable estimar que los reguladores europeos esperaban la ratificación de estos criterios para dar cobertura legal a una indicación en adultos solicitada desde hace tiempo por las compañías farmacéuticas (ver información publicada el 9 de mayo de 2013 en <http://www.ft.com/cms/s/2/8b721a20-b8e9-11e2-a6ae-00144feabdc0.html#axzz3EtcC33Ft>).

Por otra parte, en España la autorización por la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS) de la indicación en adultos para atomoxetina se remonta al mismo mes de Mayo de 2013, como atestigua la siguiente versión de la Ficha Técnica de la especialidad (<https://www.lilly.es/ft/FT%20S.pdf>) a la que en su día accedimos desde el propio portal de la AEMPS. En Diciembre de 2013 lo que realmente se produce es la supresión del visado y la inclusión de dicha indicación a distintos efectos posteriores al visto bueno de la AEMPS. En conclusión, la inquietud manifestada en el artículo permanece vigente y con todo su fundamento.

Con respecto al estudio de Reimherr et al, mencionado en el Documento Lilly como prueba de la efectividad de atomoxetina en síntomas emocionales, es preciso apuntar que se trata de un estudio post-hoc donde se reevalúan dos ensayos previos. El grado de evidencia en este tipo de trabajos es bajo.

Por último, se citan varios estudios en los que atomoxetina habría “*demostrado eficacia en los síntomas básicos del TDAH y buena tolerabilidad en pacientes adultos con co-morbilidad de trastorno de ansiedad social o abuso de alcohol*”. En este sentido, el hecho de que la co-morbilidad informada en el adulto con TDAH sea muy alta, llegando como se refleja en el boletín a más del 90%, se convierte en un motivo fundado para la sospecha de que el propio concepto TDAH no presenta una identidad bien definida. Con respecto al potencial de abuso, el Documento Lilly cita una frase genérica (“*Los fármacos pueden producir dependencia y abuso*”) que sólo se halla recogida en el último punto de las Conclusiones. En el cuerpo del artículo se discute separadamente el riesgo de estimulantes y no estimulantes, admitiendo que atomoxetina parece presentar una ventaja frente al resto en este aspecto, si bien resultará indispensable vigilar en el futuro el comportamiento de cualquier adulto tratado.

Deseamos finalizar agradeciendo a Laboratorios Lilly la remisión de su documento, enmarcado en una actitud de transparente diálogo científico que desde BIT Navarra promovemos con el máximo interés.