

01/2008

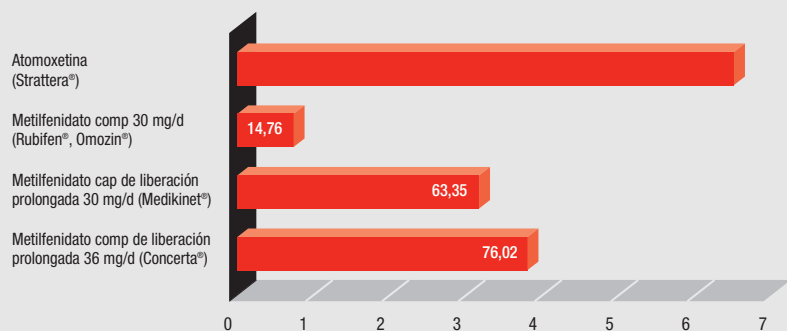
Atomoxetina[▲] (Strattera[®])

Alternativa al metilfenidato en pacientes con tics o mal uso de estimulantes

[-]	0	1	2	3	4	[+]
	NO VALORABLE, INFORMACIÓN INSUFICIENTE	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA	

- La atomoxetina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina que ha demostrado eficacia en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños y adolescentes. Actúa por un mecanismo de acción diferente de los otros fármacos con esta indicación. No es un psicoestimulante y no parece tener potencial de abuso.
- Los estudios comparativos son con pocos pacientes, de corta duración (no más de 10 semanas) y con limitaciones metodológicas. En éstos ha mostrado una eficacia menor o similar que el metilfenidato.
- Los efectos adversos potencialmente más graves son daño hepático, ideación suicida y hostilidad, prolongación del intervalo QT y convulsiones.

Coste mensual del tratamiento (en euros)



Coste mensual de las presentaciones equivalentes a las más consumidas de metilfenidato. Calculado si la dosis diaria coincide con la de alguna presentación de atomoxetina.

Indicación terapéutica¹

Tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños a partir de los 6 años y adolescentes como parte de un programa completo de tratamiento. El tratamiento se debe iniciar por un especialista en el tratamiento del TDAH. El diagnóstico debiera realizarse de acuerdo con los criterios de DSM-IV o las directrices de la CIE-10.

Mecanismo de acción y farmacocinética¹

Es un inhibidor del transportador presináptico de la noradrenalina. No es un fármaco psicoestimulante. En un estudio en adultos sobre potencial de abuso no se asoció a propiedades estimulantes o euforizantes. No empeora los tics

en los pacientes con TDAH y con tics motores crónicos o con trastorno de Tourette. La semivida de eliminación tras administración oral es de 3,6 horas en metabolizadores rápidos y de 21 horas en lentos. Se excreta principalmente metabolizada en la orina.

Posología y forma de administración¹

Puede administrarse como una dosis única por la mañana, con o sin alimentos. Los pacientes que no alcancen una respuesta clínica satisfactoria (tolerabilidad o eficacia) podrían beneficiarse de una pauta posológica de dos veces al día, en dosis divididas por la mañana y a última hora de la tarde o primera hora de la noche. La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de 7 días antes

del incremento escalonado de la dosis de acuerdo con la respuesta.

Niños/adolescentes hasta 70 kg de peso. Inicio: 0,5 mg/kg/día. Mantenimiento 1,2 mg/kg/día. No se ha demostrado un beneficio adicional con dosis superiores a 1,2 mg/kg/día. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad de dosis superiores a 1,8 mg/kg/día.

Niños/adolescentes con más de 70 kg de peso. Inicio: 40 mg/día. Mantenimiento: 80 mg/día. No se ha demostrado un beneficio adicional con dosis superiores a 80 mg/día. Máximo: 100 mg/día.

Eficacia clínica

Los criterios de inclusión de los ensayos eran TDAH según criterios DSM-IV y la variable principal de valoración la escala

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

ADHD RS. En general, era un criterio de inclusión un valor de la ADHD RS de al menos 1,5 desviaciones estándar por encima de los valores normales según edad y sexo. El rango de edades variaba en cada estudio e iba de los 6 a los 18 años. Se excluía a pacientes con enfermedad médica grave o antecedentes de trastorno bipolar, psicosis, convulsiones o abuso de sustancias.

Frente a placebo: en los ensayos clínicos, con una duración de entre 6 y 9 semanas²⁻⁶, la atomoxetina mostró una eficacia significativamente superior a éste. En los dos estudios analizados conjuntamente se observó un aumento de los síntomas a la semana de abandonar el tratamiento con atomoxetina⁷. En un estudio que evaluaba la eficacia en prevención de recaídas la atomoxetina se mostró más eficaz que placebo⁸.

Frente a metilfenidato: en dos estudios frente a placebo de nueve semanas de duración con metilfenidato como control activo, no se hallaron diferencias significativas entre ambos tratamientos, pero el número de pacientes (97 en total) era pequeño para encontrarlas⁹. En un ensayo doble ciego de 6 semanas de duración en 516 pacientes se comparó con metilfenidato de liberación sostenida OROS[®], el porcentaje de respuestas definidas como reducción $\geq 40\%$ en la ADHD RS fue significativamente mayor con metilfenidato: 56% frente a 45%¹⁰. En estos estudios era criterio de exclusión no haber respondido a estimulantes con anterioridad. En un ensayo de no inferioridad, doble ciego de 8 semanas de duración, 330 pacientes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre metilfenidato y atomoxetina en los porcentajes de respuesta, definida como reducción $\geq 40\%$ en la ADHD RS. (82,5% y 77,4% respectivamente)¹³. Hubo más efectos adversos con atomoxetina que con metilfenidato.

De tres ensayos abiertos, y por tanto más sujetos a sesgos, en uno no se encontraron diferencias entre atomoxetina y metilfenidato¹¹, en otro el metilfenidato OROS[®] mostró mayor eficacia a los 18 días y en el tercero la atomoxetina se mostró más eficaz que la terapia usual a criterio del clínico¹⁵.

La eficacia de atomoxetina, no ha sido en ningún ensayo superior a la del metilfenidato. Algunos de los estudios son de baja calidad al tener un diseño abierto. En algunos se excluyó a pacientes que no habían respondido a estimulantes con anterioridad lo que podía sesgar los resultados a favor de metilfenidato. En el único ensayo sin estos problemas, no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos.

Reacciones adversas¹

El dolor abdominal (18% de los pacientes) y la disminución del apetito (16%) son los efectos adversos más comunes y raramente conducen a la interrupción del tratamiento.

Contraindicaciones y precauciones

Usar con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT o pacientes con antecedentes familiares del mismo. Existe un riesgo potencial de prolongación del intervalo QT cuando la atomoxetina se administra con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, aquellos que provocan desequilibrio electrolítico y los que inhiben el CYP2D6.

Se ha comunicado toxicidad hepática: ictericia y elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina. Se debe interrumpir, y no se debe reiniciar, el tratamiento en pacientes con ictericia o evidencia, de daño hepático.

Se han informado intentos de suicidio e ideas de suicidio en pacientes tratados con atomoxetina. No hubo casos con placebo. La hostilidad y la labilidad emocional fueron más frecuentes con atomoxetina que con placebo. Vigilar cuidadosamente la aparición o el empeoramiento de actitudes suicidas, hostilidad y labilidad emocional. No puede excluirse la posibilidad de efectos adversos psiquiátricos graves.

Iniciar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. Considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes en los que aparezcan episodios convulsivos nuevos o en los que presenten un aumento en la frecuencia de las convulsiones previas y no se identifique otra causa.

Muchos pacientes experimentan un modesto incremento en la frecuencia cardíaca y/o un incremento en la presión arterial. La atomoxetina debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión, taquicardia o enfermedades cerebrovasculares o cardiovasculares. Durante el tratamiento se deben medir de forma periódica tanto la frecuencia cardíaca como la presión arterial. Se han comunicado también casos de hipotensión ortostática.

Se debe monitorizar el crecimiento y el desarrollo. Se debe considerar la reducción o la interrupción del tratamiento en aquellos pacientes que ni crezcan ni ganen peso de una forma satisfactoria.

No utilizar en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs).

No utilizar en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Situaciones especiales

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), tanto la dosis inicial como la dosis recomendada se deben reducir hasta el 50% de la dosis habitual. En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C), las dosis inicial y recomendada se deben reducir hasta el 25% de la dosis habitual.

Insuficiencia renal: Se puede administrar la dosis habitual a pacientes que tengan una enfermedad renal de fase terminal o insuficiencia renal de menor grado.

Embarazo y lactancia: No se dispone de datos adecuados, por lo que no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique el posible riesgo sobre el feto. Evitar durante el periodo de lactancia.

Lugar en la terapéutica

La atomoxetina es un nuevo fármaco indicado para el TDAH en niños a partir de los 6 años y en adolescentes. Hasta el momento, el único fármaco que había en España con esta indicación era el metilfenidato, un derivado anfetamínico. La atomoxetina tiene un mecanismo de acción diferente por lo que sus efectos adversos también lo son y no se espera que tenga potencial de abuso. Cuando se han comparado en ensayos clínicos, la atomoxetina no ha demostrado una mayor eficacia que el metilfenidato. Se ha comunicado la aparición de reacciones adversas potencialmente graves como daño hepático, ideación suicida, prolongación del intervalo QT y convulsiones.

Tanto el metilfenidato como la atomoxetina son efectivos para controlar los síntomas del TDAH. En general se han comunicado pocas diferencias de efectividad entre los fármacos y los estudios tenían problemas metodológicos. El contar con diferentes opciones de tratamiento es positivo ya que las contraindicaciones y precauciones de los distintos fármacos son diferentes. En principio sería de elección el metilfenidato.

Presentaciones

Strattera® (Lilly, S.A.) 10 mg 7 y 28 cáps.; 18 mg 7 y 28 cáps.; 25 mg 7 y 28 cáps.; 40 mg 7 y 28 cáps.; 60 mg 28 cáps. Con receta médica. Visado de inspección.

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre la atomoxetina, disponible en: <http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/Inicio.htm>

INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^ª José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal