

# **MONITORIZACIÓN DE ATOMOXETINA EN MATRICES BIOLÓGICAS PEDIÁTRICAS NO CONVENCIONALES**

**Gemma Aznar Laín**

---

**TESIS DOCTORAL**

**Directores**

**Magí Farré Albaladejo  
Óscar García Algar**

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, Medicina  
Preventiva i Salut Pública,  
Facultat de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona  
2014







**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Tesis Doctoral**

**Doctorat en Medicina i Cirurgia**

**Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i Medicina Preventiva i  
Salut Pública**

**Facultat de Medicina**

**MONITORIZACIÓN DE ATOMOXETINA EN MATRICES  
BIOLÓGICAS PEDIÁTRICAS NO CONVENCIONALES**

Memoria presentada por Gemma Aznar Laín para optar al grado de Doctor en  
Medicina por la Universitat Autònoma de Barcelona

Esta tesis se ha realizado en el Grup de Recerca en Farmacologia (GRF) y la  
Unitat de Recerca Infància i Entorn, de l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions  
Mèdiques (IMIM), bajo la codirección del Dr. y Catedrático Magí Farré Albaladejo y  
del Dr. Óscar García Algar

Magí Farré Albaladejo  
(Director de Tesis)

Óscar García Algar  
(Director de Tesis)

Gemma Aznar Laín  
(Doctoranda)

**2014**



## **PREFACIO Y AGRADECIMIENTOS**

Esta tesis representa un gran esfuerzo, el cual no habría sido posible sin la ayuda directa o indirecta de un gran número de personas. He tenido así la suerte de conocer mejor a mucha gente, y la oportunidad de trabajar con todos ellos ampliando así mis conocimientos. Esta tesis no hubiera sido posible sin la ayuda de estas personas, por eso quiero darles las gracias en las siguientes líneas.

Al Dr. y Catedrático Magí Farré y al Dr. Óscar García, mis directores de tesis, por su disponibilidad, paciencia y sobretodo sus acertados comentarios y correcciones en tiempo récord. Magí, gracias por tu rigor en las correcciones y todo el tiempo dedicado y a ti Óscar, gracias por insistirme en realizar este trabajo.

A Oriol Vall, por creer en mi desde que llegué al Hospital del Mar y haber dedicado tiempo y paciencia para que me interesase por la investigación. Recuerdo esas charlas y paseos por el IMIM con una gran sonrisa

A todo el equipo del laboratorio de Farmacología del IMIM y de investigación de la URIE que ha participado en la recogida, almacenaje y envío de las muestras. Y al equipo del Instituto de la Sanità de Roma que ha realizado el análisis. Mi más sincero agradecimiento a cada una de estas personas.

A mis amigos y a mis compañeros de trabajo que me han animado en su elaboración. Ese ánimo constante que algunos de vosotros me habéis brindado, me ha sido de gran ayuda.

Y finalmente gracias sobre todo a mi familia, sin vuestra ayuda esta tesis no sería ahora una realidad. Gracias Susana por tus sutiles consejos. A ti mamá por tu positividad. A ti papá por haberme enseñado no solo a ser un buen médico, sino una buena persona, predicando con tu ejemplo. Y sobretodo a ti Roman por estar

siempre ahí. Sin tu cariño, tu paciencia y tu aliento, todo esto habría sido mucho más difícil. Esta tesis está dedicada especialmente a vosotros.

## **RESUMEN**

### **Introducción**

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), es la alteración neuroconductual más frecuente en la infancia. Su etiología es multifactorial, siendo la heredabilidad el factor de mayor peso. El diagnóstico es clínico. El tratamiento farmacológico juega un papel crucial en su manejo, siendo el metilfenidato y la atomoxetina los fármacos más comúnmente utilizados.

La atomoxetina, es el primer fármaco no psicoestimulante aprobado para su uso en el TDAH. Se metaboliza por el citocromo 450 2D6 que en función de su polimorfismo genético, dará lugar a dos poblaciones de individuos: metabolizadores rápidos y metabolizadores lentos.

Para la monitorización de fármacos se han usado comúnmente el plasma o la orina (matrices convencionales), siendo el plasma la matriz biológica más utilizada, pero al ser invasiva, ha sido habitualmente rechazada en pediatría. En el caso de la atomoxetina, los estudios publicados de monitorización en plasma y/o orina son escasos. No es hasta 2003 que Witcher y col. publican el primero realizado en niños.

Las matrices biológicas no convencionales descritas hasta la actualidad son numerosas, pero poco usadas en la práctica clínica. En 2012, nuestro grupo publica los primeros estudios de monitorización de atomoxetina en saliva, cabello y sudor.

### **Pacientes y métodos**

Se estudian seis pacientes afectados de TDAH en tratamiento con atomoxetina. Tres de ellos tomaban medicación concomitante. Se han estudiado las concentraciones de atomoxetina y sus principales metabolitos (4-hidroxi-atomoxetina y N-desmetil-atomoxetina) en plasma, orina, saliva, cabello y sudor. Las muestras se analizaron por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem

### **Resultados**

En plasma y orina se detectaron atomoxetina y sus dos metabolitos siendo las concentraciones de atomoxetina en plasma muy superiores a las de 4-hidroxi-atomoxetina y N-desmetil-atomoxetina. En orina, la concentración de 4-hidroxi-

atomoxetina fue más elevada que la de atomoxetina. En saliva, se detectaron atomoxetina y 4-hidroxi-atomoxetina, pero no se detectó N-desmetil-atomoxetina. Las concentraciones de atomoxetina fueron solo discretamente superiores a las de 4-hidroxi-atomoxetina. Se observaron unas correlaciones estadísticamente significativas entre las concentraciones de atomoxetina y 4-hidroxi-atomoxetina del plasma y la saliva. En el cabello, se detectó atomoxetina en todos los segmentos de cabello estudiados y en la mayoría también se detectó 4-hidroxi-atomoxetina. No se detectó N-desmetil-atomoxetina. En el sudor, se detectó atomoxetina pero no se detectó 4-hidroxi-atomoxetina ni N-desmetil-atomoxetina. La medicación concomitante se estudió en plasma, saliva y cabello.

### **Discusión**

No se pudo demostrar una relación lineal entre la dosis administrada y las concentraciones de atomoxetina en saliva, cabello y sudor. Las concentraciones de atomoxetina en las distintas matrices variaron de un paciente a otro, incluso tomando la misma dosis al día. Estas fluctuaciones pueden ser explicadas por las diferencias interindividuales en el metabolismo, incluidas las debidas al polimorfismo genético del citocromo 450 2D6. También podrían ser explicadas por la toma concomitante de medicación metabolizada por los mismos isoenzimas.

La atomoxetina circula en el plasma fuertemente unida a las proteínas plasmáticas y tiene un bajo volumen de distribución, lo que se traduce por un bajo depósito en tejidos y por ello las bajas concentraciones de atomoxetina medidas en el saliva, cabello y sudor de los pacientes del estudio.

### **Conclusiones**

Aunque éste es un estudio preliminar realizado con un número reducido de pacientes, los resultados obtenidos son útiles para asegurar que se pueden encontrar concentraciones de atomoxetina en la saliva y el sudor a la hora de su administración por vía oral. El cabello, como se ha demostrado con otros fármacos, nos es útil para demostrar la toma continuada de la atomoxetina, es decir la adherencia al tratamiento.

**Palabras clave: Atomoxetina, matrices biológicas, pediatría**

## **SUMMARY**

### **Introduction**

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), is the most common neurobehavioral developmental disorder in childhood. The etiology is multifactorial though hereditary factors carry a significant role. The diagnosis is clinical. Pharmacological treatment is crucial to the management. Methylphenidate and atomoxetine are the most commonly used medications.

Atomoxetine is the first non psycho-stimulant medication approved for the treatment of ADHD. It is metabolized by cytochrome 450 2D6, that due to its genetic polymorphism, gives rise to two different populations: extensive metabolizers and poor metabolizers.

To monitor the medication, generally plasma or urine (conventional tissue specimens) have been used. Plasma tissue specimen is the most used, but as the procedure is invasive, this method is usually rejected in pediatrics. There are limited studies published in relation to the monitoring of atomoxetine using plasma or urine. In 2003, Witcher et al. published the first pediatric study.

There are many descriptions of non-conventional tissue specimens, though few are used in clinical practice. In 2012, our group published the first studies to monitor atomoxetine in oral fluid, hair and sweat.

### **Patients and methods:**

Six patients with ADHD on treatment with atomoxetine were studied. Three of the six were taking concomitant medication. The concentrations of atomoxetine and its principal metabolites (4-hydroxy-atomoxetine and N-desmethyl-atomoxetine) in plasma, urine, oral fluid, hair and sweat were measured. The samples were analyzed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

### **Results:**

Atomoxetine and its two metabolites were detected in plasma and urine, the concentrations of atomoxetine in plasma much higher than those of 4-hydroxy-atomoxetine and N-desmethyl-atomoxetine. In urine, the concentration of 4-hydroxy-atomoxetine was much higher than that of atomoxetine. In oral fluid, both atomoxetine and 4-hydroxy-atomoxetine were detected but not N-desmethyl-atomoxetine. The concentrations of atomoxetine were only slightly higher than

those of 4-hydroxy-atomoxetine. Statistically significant correlations were observed in the concentrations of atomoxetine and 4-hydroxy-atomoxetine between the plasma and oral fluid samples. In hair, atomoxetine was detected in all segments of the hair studied and in the majority, 4-hydroxy-atomoxetine was also detected. N-desmethyl-atomoxetine was not detected. In sweat, only atomoxetine was detected but not its metabolites. The concomitant medication was studied in plasma, oral fluid and hair.

### **Discussion:**

The study did not demonstrate a linear relationship between the administered dose and the concentrations of atomoxetine in oral fluid, hair and sweat. The concentrations of atomoxetine in the different tissues vary from one patient to another, despite taking the same daily dose. These fluctuations may be explained by the interindividual differences in the metabolism, including those due to the genetic polymorphism of cytochrome 450 2D6. Patients taking concomitant medication metabolized by the same isoenzymes can also explain the fluctuations. Atomoxetine is strongly binds to plasma proteins and has a low volume of distribution, resulting in low deposits in tissues, and therefore low concentrations were measured in oral fluid, hair and sweat in the study.

### **Conclusions**

Although this is an preliminary study with a reduced number of patients, the results are useful to ensure that it can detect concentrations of atomoxetine in oral fluid and sweat after only one hour of its administration. Hair, which has already been demonstrated with other drugs, is useful to demonstrate continuous intake, i.e. treatment adherence.

**Key works:** Atomoxetine, tissue specimens, pediatrics

# SUMARIO

<b>PREFACIO Y AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>5</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>7</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>9</b>
<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>13</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>15</b>
1.1.1. Definición del TDAH .....	17
1.1.2. Prevalencia del TDAH.....	18
1.1.3. Fisiopatología del TDAH .....	21
1.1.4. Etiología.....	22
1.1.5. Diagnóstico .....	25
1.1.6. Comorbilidad asociada al TDAH .....	33
1.1.7. Manejo del TDAH .....	34
<b>1.2. Atomoxetina .....</b>	<b>41</b>
1.2.1. Estructura química .....	41
1.2.2. Mecanismo de acción.....	43
1.2.3. Farmacocinética .....	44
1.2.4. Dosis indicadas en el TDAH .....	48
1.2.5. Preparados farmacéuticos.....	50
1.2.6. Potencial de abuso .....	50
1.2.7. Interacciones.....	51
1.2.8. Efectos adversos .....	52
1.2.9. Eficacia .....	55
1.2.10. Monitorización en matrices biológicas.....	58
<b>1.3. Matrices biológicas no convencionales .....</b>	<b>59</b>
1.3.1. Introducción .....	59
1.3.2. Saliva .....	61
1.3.3. Lágrimas.....	62
1.3.4. Pelo .....	62
1.3.5. Sudor .....	66
1.3.6. Uñas .....	67
1.3.7. Líquido cefalorraquídeo.....	67

1.3.8. Secreciones bronquiales .....	68
1.3.9. Líquido peritoneal.....	68
1.3.10. Líquido intersticial.....	68
1.3.11. Bilis .....	69
1.3.12. Otras matrices.....	69
1.3.13. Estudios previos de la Atomoxetina en población pediátrica.....	70
<b>2. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>73</b>
<b>3. HIPÓTESIS.....</b>	<b>77</b>
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>81</b>
<b>5. PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>85</b>
5.1 Pacientes .....	87
5.2 Métodos .....	88
5.2.1.Cuestionario de prescripción de ATX y del cumplimiento de la misma. ..	89
5.2.2.Determinación de ATX, 4-OH-ATX y N- des-ATX en muestras de sangre.	89
5.2.3.Determinación de ATX, 4-OH-ATX y N-des-ATX en muestras de orina.....	90
5.2.4.Determinación de ATX, 4-OH-ATX y N-des-ATX en muestras de saliva....	90
5.2.5.Determinación de ATX, 4-OH-ATX y N-des-ATX en muestras de cabello .	90
5.2.6.Determinación de ATX, 4-OH-ATX y N-des-ATX en muestras de sudor....	91
5.2.7.Método analítico .....	92
5.2.8.Análisis estadístico de los datos .....	93
5.2.9.Aspectos éticos .....	94
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>95</b>
6.1. Plasma.....	97
6.2. Orina.....	106
6.3. Saliva.....	108
6.4. Plasma y saliva.....	114
6.5. Cabello .....	118
6.6. Sudor.....	120
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>129</b>
<b>8. LIMITACIONES .....</b>	<b>143</b>
<b>9. CONCLUSIONES.....</b>	<b>147</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>151</b>

## **ABREVIATURAS**

<b>4-OH-ATX</b>	<b>4-Hidroxi-atomoxetina</b>
<b>ATX</b>	<b>Atomoxetina</b>
<b>AUC</b>	<b>Área bajo la curva de concentración plasmática</b>
<b>BZD</b>	<b>Benzodiazepinas</b>
<b>CBZ</b>	<b>Carbamazepina</b>
<b>C<sub>max</sub></b>	<b>Concentración máxima</b>
<b>CMI</b>	<b>Concentración mínima inhibitoria</b>
<b>CYP2D6</b>	<b>Citocromo P450 2D6</b>
<b>DA</b>	<b>Dopamina</b>
<b>DSM-III</b>	<b>Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 3ª edición</b>
<b>DSM-IV-TR</b>	<b>Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4ª edición revisada</b>
<b>DSM-V</b>	<b>Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición</b>
<b>E-CBZ</b>	<b>10,11-epoxi-carbamazepina</b>
<b>ECG</b>	<b>Electrocardiograma</b>
<b>EM</b>	<b>Metabolizadores rápidos (extensive metabolizers)</b>
<b>FDA</b>	<b>Food and Drug administration</b>
<b>ICE-10</b>	<b>Clasificación Internacional de las enfermedades, 10ª edición</b>
<b>ISRS</b>	<b>Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina</b>
<b>K<sub>i</sub></b>	<b>Constante de inhibición</b>
<b>LCR</b>	<b>Líquido cefalorraquídeo</b>
<b>LOQ</b>	<b>Límite de cuantificación</b>
<b>MAO</b>	<b>Monoaminoxidasa</b>
<b>MPH</b>	<b>Metilfenidato</b>
<b>N-des-ATX</b>	<b>N-desmetil-atomoxetina</b>
<b>NA</b>	<b>Noradrenalina</b>
<b>N-des-SRT</b>	<b>N-desmetil-sertralina</b>
<b>OH-RSP</b>	<b>Hidroxi-risperidona</b>

<b>pKa</b>	<b>pH al cual una sustancia tiene la mitad de sus moléculas ionizadas</b>
<b>PM</b>	<b>Metabolizadores lentos (poor metabolizers)</b>
<b>RSP</b>	<b>Risperidona</b>
<b>SNC</b>	<b>Sistema nervioso central</b>
<b>SRT</b>	<b>Sertralina</b>
<b>t1/2</b>	<b>Semivida de eliminación</b>
<b>TDAH</b>	<b>Trastorno por déficit de atención e hiperactividad</b>
<b>T<sub>max</sub></b>	<b>Tiempo que tarda en alcanzar la concentración máxima</b>
<b>TOD</b>	<b>Trastorno oposicionista desafiante</b>
<b>Zn</b>	<b>Zinc</b>

## **1. INTRODUCCIÓN**



## **1.1. Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)**

### **1.1.1. Definición del TDAH**

La primera descripción del TDAH fue realizada por Georges Still hace más de 100 años (1902). Describía el TDAH en el niño como una “falta de control moral” sin evidenciar alguna alteración o lesión neurológica (Spencer TJ y col., 2007).

En 1930, hipercinesia, impulsividad y trastorno del aprendizaje se englobaron bajo el mismo concepto: “lesiones mínimas cerebrales” y 20 años más tarde, esta etiqueta es modificada por “síndrome hiperactivo de la infancia”. Pero no es hasta 1968, que el TDAH es incluido oficialmente como un diagnóstico específico en la 2ª edición del Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-II) bajo el nombre de “reacción hiperkinética de la infancia”, con unos criterios que enfatizaban la hiperactividad e impulsividad en cuanto a la sintomatología, no dando importancia a la inatención. El DSM-III representó el cambio más importante en la definición de TDAH, añadiendo la inatención como un componente significativo del trastorno, definición que se mantiene aún en la actualidad.

El TDAH es un trastorno neurobiológico complejo, que se caracteriza por niveles de inatención, hiperactividad e impulsividad inapropiados desde el punto de vista evolutivo del neurodesarrollo de ese niño. La sintomatología, es diferenciable del comportamiento habitual de la edad del paciente, debido a su severidad, carácter inapropiado y efecto negativo en el funcionamiento académico, social y familiar del niño (Cry M y col., 1999; Sharma A y col., 2014)

Estos síntomas se inician ya en la primera infancia, tienen un curso en general crónico y no son atribuibles a otros trastornos de conducta de origen neurológico o psiquiátrico. Frecuentemente causan problemas académicos, empeoramiento de las relaciones con los padres, hermanos y compañeros de clase y tienen un efecto negativo en la calidad de vida del paciente y de su familia.

Se reconocen tres subtipos de TDAH: predominantemente hiperactivo e impulsivo, predominantemente inatento y el combinado, que se caracteriza por la combinación de los dos anteriores.

Actualmente existen dos grandes organizaciones, aceptadas en todo el mundo, que definen los trastornos de hiperactividad, impulsividad e inatención a través de

una serie de criterios. La Asociación Americana de Psiquiatría (a través del DSM-IV-TR en el año 2000 y desde el 2013 a través del DSM-V) y la Organización Mundial de la Salud (a través del ICD-10, última versión en el 2010). Ambas definiciones se basan en criterios muy semejantes. La diferencia estriba en que para diagnosticar un TDAH o mejor dicho, un Trastorno Hiperactivo, como lo describe el ICD-10, el paciente debe cumplir los criterios mínimos de hiperactividad e impulsividad más los de inatención. Mientras que según el DSM-IV-TR o DSM-V, se acepta que el paciente tiene un TDAH si cumple los criterios mínimos de inatención o los criterios mínimos de hiperactividad e impulsividad, pero no es necesario que cumpla ambos. Por ello, resulta evidente que los estudios de prevalencia serán más bajos si se ha usado la clasificación del ICD-10.

Es interesante remarcar que en ciertas situaciones la falta de atención en estos pacientes puede ser mínima o nula, causando cierta confusión a sus progenitores cuando se les diagnostica el trastorno. En estos niños, estas situaciones ocurren cuando el paciente recibe gratificaciones o recompensas frecuentes por presentar un comportamiento adecuado; mientras se haya bajo un control muy estricto durante una tarea; cuando se encuentra en una situación nueva; dedicado a actividades especialmente interesantes o en una situación de relación personal de uno a uno.

### **1.1.2. Prevalencia del TDAH**

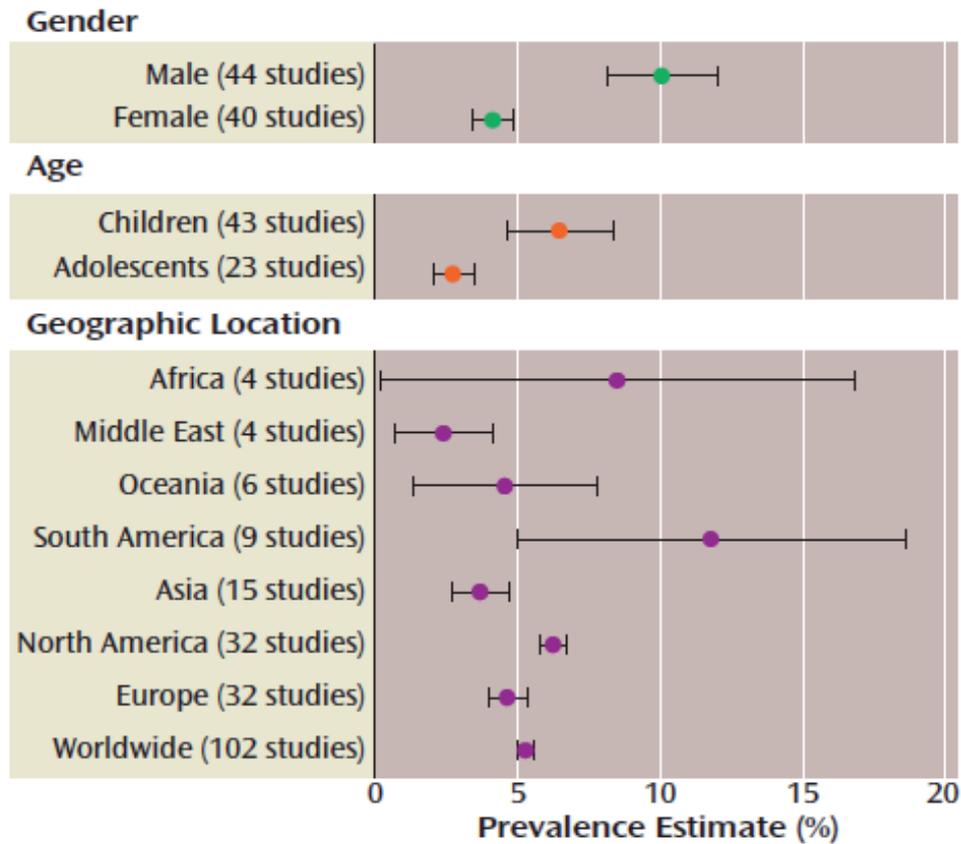
El TDAH, es la alteración neuroconductual más frecuente en la infancia y el trastorno psiquiátrico más prevalente en niños escolares (Feldman HM y col., 2014). Afecta a un 8-12% de los niños de todo el mundo. Pero analizando los datos de prevalencia mundial del TDAH de los últimos años, encontramos una elevada variabilidad de esta prevalencia que va desde el 1% hasta casi el 20%. Una de las revisiones más extensa de la prevalencia del TDAH es la de Polanczyk, que realiza una revisión sistemática de las publicaciones existentes entre los años 1978 y 2005 (Medline y PsycINFO). De 9.103 abstracts iniciales, se seleccionaron 102 artículos que agrupaban un total de 171.756 sujetos que fueron los que se incluyeron en esta revisión. El estudio concluyó que la prevalencia

mundial de ADHD/HD es del 5,29% (Polanczyk G y col., 2007). Los autores que realizaron esta revisión, detectaron que las variables que influyeron de forma significativa en la variabilidad de la prevalencia fueron:

- la inclusión o no del deterioro de la función del niño provocada por el TDAH, como un criterio necesario para hacer el diagnóstico;
- los criterios diagnósticos utilizados (ICD-10 versus DSM-IV-TR) que variaban de un estudio a otro y
- la variabilidad en las fuentes de información (padres, cuidadores, maestros).

La localización geográfica estuvo también asociada a una significativa variabilidad de la prevalencia, siendo ésta significativamente más baja en África ( $p:0,03$ ) y Sudeste asiático ( $p:0,01$ ) comparado con América del Norte. No se encontraron diferencias significativas entre América del Norte, Europa, América del Sur, Oceanía y Asia (Polanczyk G. y col., 2007).

**Figura 1: Prevalencia del TDAH en función de la localización geográfica (tomado de Polanczyk G. y col., 2007)**



Estudios posteriores del TDAH, siguen utilizando los datos de prevalencia de Polanczyk (Bushe DJ y col., 2014).

Interesante también es el estudio de Faraone y colaboradores, que revisaron también la prevalencia del TDAH en todo el mundo comparando los estudios americanos con los no americanos entre los años 1982-2001, dado que algunas publicaciones han apuntado a una prevalencia más elevada en Norteamérica. Los resultados que obtuvieron, es que la prevalencia en los estudios no americanos era al menos tan alta como en los americanos, siendo en su caso la prevalencia más elevada cuando se usaba para el diagnóstico el DSM-IV (Faraone S.V y col., 2003).

Estudios epidemiológicos han demostrado que el sexo masculino, el bajo nivel socioeconómico y la edad temprana, están asociados a una elevada prevalencia de TDAH (Biederman J y col., 2005). Aunque la tasa de TDAH disminuye con la edad, sobre todo en lo que se refiere a la hiperactividad e impulsividad, al menos

la mitad de los niños que padecen el trastorno presentan síntomas, que causan deterioro en la vida adulta (Spencer TJ y col., 2007).

### **1.1.3. Fisiopatología del TDAH**

La causa exacta de TDAH así como los mecanismos que explican su fisiopatología, no están totalmente definidos. Se han estudiado numerosos modelos animales y por ello se ha implicado en el TDAH una disfunción a nivel de las vías fronto-subcorticales, con alteraciones en los sistemas dopaminérgicos y noradrenérgicos.

El déficit de la respuesta inhibitoria y de las funciones ejecutivas, son la base de los síntomas del TDAH: Inatención, hiperactividad e impulsividad. Estos déficits, se relacionan con anomalías en la función o estructura de zonas determinadas del cerebro. Estudios de neuroimagen estructural y funcional en pacientes afectados de TDAH, muestran una disminución del tamaño de la corteza prefrontal. Ello apoya la hipótesis prefrontal del TDAH (concretamente la corteza frontal dorsolateral y la corteza fronto-orbitaria) área implicada en su fisiopatología dado que allí se localizan las funciones ejecutivas (tareas organizativas, planificación, memoria de trabajo), atención, y el control de la impulsividad (Spencer TJ y col., 2007).

Pero estudios más recientes, establecen el concepto de la disfunción del circuito fronto-subcortical-cerebeloso englobando a más estructuras (núcleos caudado, putamen, pálido, cuerpo caloso y cerebelo) que conectando entre si a través tractos de sustancia blanca, intervienen en el control motor, funciones ejecutivas, cognitivas y las conductas de inhibición (Spencer TJ y col., 2007).

Castellanos y colaboradores encuentran una variación en el tamaño cerebral, siendo el cerebro de estos pacientes, concretamente el grosor de la corteza, globalmente más pequeña, casi hasta un 3%, comparado con sujetos sanos (Castellanos FX y col., 2002). Pero no solo existe una reducción global del volumen cerebral, sino también una reducción significativa a nivel de la corteza prefrontal, en el núcleo caudado, núcleo pálido, vermis cerebeloso, cuerpo caloso y de los tractos de sustancia blanca cerebral que conectan estas áreas (Valera E y col., 2007).

La actividad de este circuito fronto-subcortical-cerebeloso esta mantenida por los neurotransmisores DA y NA, siendo algunas áreas como el cuerpo estriado, muy ricas en sinapsis dopaminérgicas. Varios estudios han demostrado que en pacientes afectados de TDAH la densidad de receptores para la DA es inferior a la de los sujetos normales. La disfunción del sistema dopaminérgico y noradrenérgico en el TDAH viene respaldada por la efectividad de los fármacos anti-TDAH que mejoran la sintomatología aumentando los niveles de DA y NA principalmente a nivel del lóbulo prefrontal (Sharma A y col., 2014).

Sin embargo, datos clínicos posteriores, sugieren que existen además alteraciones en otros neurotransmisores. Moore y colaboradores, estudiaron mediante espectroscopia el sistema glutamatérgico en la corteza cingulada anterior de niños y adolescentes con TDAH, encontrando un aumento de la actividad glutamatérgica en estos pacientes comparado con sujetos controles (Moore CM y col., 2006).

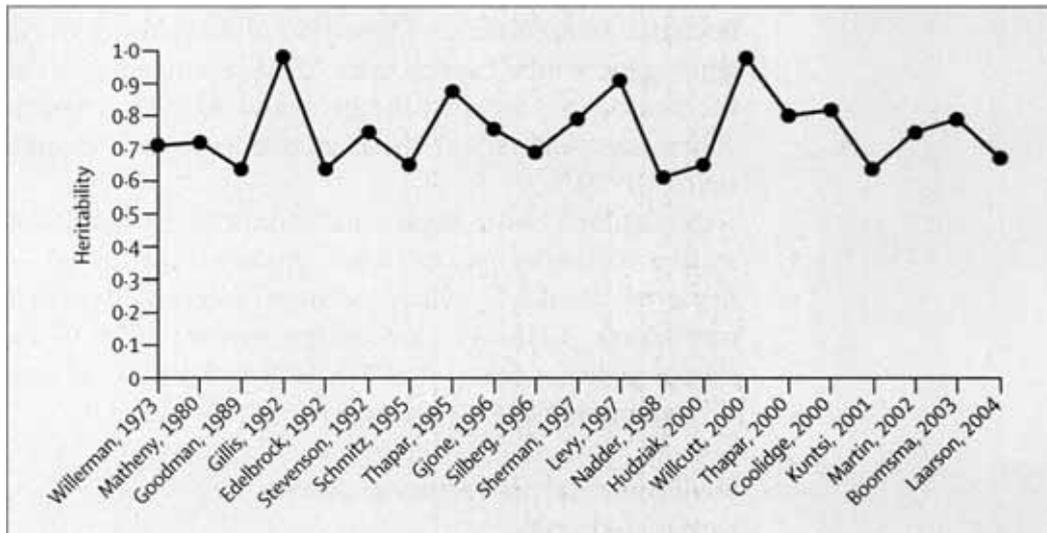
#### **1.1.4. Etiología**

No se conocen con exactitud todos los factores que intervienen en la aparición del TDAH. Sin embargo, está claro que existe una interrelación de múltiples factores genéticos y ambientales, siendo el componente genético el de mayor peso. Por ello, se habla de una herencia multifactorial del TDAH.

##### **1.1.4.1. Genética del TDAH**

Los estudios de genética molecular en gemelos y niños adoptados, ponen de manifiesto que el TDAH es altamente heredable.

La figura 2 muestra datos cuantitativos de herencia extraídos de estudios en gemelos de distintas poblaciones (Austria, Suecia, Inglaterra y varios países de América del norte). Estos datos concluyen que la heredabilidad estimada es del 76%, lo cual pone de manifiesto que el TDAH es uno de los trastornos psiquiátricos con un componente hereditario más alto (Biedermann J y col., 2005)

**Figura 2: Herencia en el TDAH** (tomado de Biedermann J y col., 2005)

Los estudios realizados en la búsqueda de genes candidatos vinculados con el TDAH, se han centrado en los genes relacionados con los sistemas de neurotransmisión, es decir relacionados con las monoaminas DA, NA y serotonina, debido a su papel en la fisiopatología del TDAH (Biederman J y col., 2005).

De entre todas las hipótesis descritas para explicar el origen del TDAH, la más aceptada es la de la disfunción dopaminérgica. Por ello, los genes relacionados con este neurotransmisor han sido los más ampliamente estudiados. El receptor D4 para la DA (DRD4) es prevalente en las conexiones fronto-subcorticales, las cuales están implicadas en la fisiopatología del TDAH. Analizando pacientes con TDAH y comparándolos con pacientes sanos, se ha visto que la presencia del alelo de 7 repeticiones (7R), presente en el exón III del gen que codifica al receptor DRD4, ubicado en la región 11p5, es significativo en el grupo de niños con TDAH. El gen DAT1 o SLC6A3, localizado en la región 5p15, codifica un transportador de la DA. Diferentes estudios meta-analíticos han revelado una relación positiva, entre el alelo 10R de este gen y el TDAH (Biedermann J y col., 2005).

Parece existir una relación entre las formas alélicas del gen DAT1 y el volumen y función de los núcleos basales cerebrales, y entre ciertos polimorfismos del gen del receptor DRD4 y el espesor de la corteza frontal.

Además, mutaciones en el gen del transportador de la DA (DAT1), se han asociado a peores resultados en las tareas ejecutivo atencionales. Por otro lado está más relacionado el aumento de la impulsividad a mutaciones del gen DRD4. Estudios en modelos animales sugieren una relación del gen del transportador de la serotonina SERT (SLC6A4 / 5HTT) y del gen de uno de los receptores de ésta (HTR1B) con el TDAH (Faraone SV y col., 2005). En cuanto a la NA, algunos polimorfismos genéticos del gen del transportador de noradrenalina NET1 (SLC6A2) se han visto también relacionados con TDAH (Kim CH y col., 2006).

#### **1.1.4.2. Factores ambientales**

Pero existen otros factores ambientales que están involucrados en la etiopatogenia del TDAH y que algunos autores los han denominado factores de riesgo (Biederman J y col., 2005).

La prematuridad asociada al bajo peso al nacimiento, se ha confirmado claramente como un factor de riesgo para el TDAH, que aumenta si la gestante está a la vez expuesta al alcohol o al tabaco. Ha sido la exposición crónica al tabaco, uno de los factores de riesgo más estudiados. Estudios en ratas gestantes, han demostrado una correlación entre la exposición crónica a la nicotina y el TDAH en la descendencia. Como los receptores nicotínicos modulan la actividad dopaminérgica, la disregulación de esta actividad es la que podría favorecer el TDAH (Biederman J y col., 2005).

Ciertas complicaciones en el embarazo o parto que confieren una hipoxia crónica en el feto (la toxemia, edad materna, distrés fetal, bajo peso al nacimiento, trabajo de parto largo,..), se han visto relacionadas con el aumento del riesgo de padecer TDAH. Los ganglios de la base, que se sabe están relacionados con este trastorno, son estructuras del cerebro particularmente sensibles al bajo nivel de oxígeno que puede ocurrir en estas situaciones (Warikoo N y col., 2013). La exposición a infecciones principalmente víricas durante el embarazo, momento del nacimiento o edades tempranas en la infancia, se ha visto que también aumentan el riesgo del TDAH (Millichap JG y col., 2008).

En cuanto al aspecto psicosocial, varios estudios apuntan que un nivel psicosocial familiar bajo, así como patología psiquiátrica en los padres (sobre todo en la

madre) son más frecuentes en familias con TDAH comparadas con familias control (Biederman J y col., 2005).

Aunque se ha intentado relacionar ciertos alimentos o aditivos de estos con el TDAH, varios estudios científicos han demostrado que esta teoría es falsa (Spencer TJ, y col., 2007). Pero si existen distintas opiniones con respecto a la exposición prenatal al plomo, algunas de las cuales (Forns J y col., 2014) afirman que niveles elevados durante la gestación aumentan el riesgo de desarrollar TDAH en el feto. El déficit de hierro y zinc también están implicados en el TDAH, hecho comprensible dado que ambos se requieren para la síntesis de NA y DA

### **1.1.5. Diagnóstico**

En la actualidad no existe ningún biomarcador del TDAH que haya alcanzado un estatus de herramienta clínica útil. Según los metaanálisis realizados hasta la actualidad, el TDAH se ha relacionado con niveles sanguíneos bajos de MAO, NA, Zn, ferritina y cortisol, pero se precisan más estudios que reproduzcan estos resultados, determinen su especificidad para el TDAH y cuantifiquen el grado en el que son lo bastante precisos como para ser de utilidad en el ámbito clínico.

Como se ha comentado previamente, se trata de un trastorno neurológico del comportamiento que se manifiesta por elevados niveles de hiperactividad, dificultades para mantener la atención e impulsividad, que provoca un deterioro funcional significativo a nivel psicológico, social, educacional y o ocupacional, que ocurre en más de un ámbito y que perdura en el tiempo. Además debe diferenciarse de otros trastornos de conducta (trastorno de ansiedad, TOD,..) que a su vez pueden ser coexistentes y pueden crear dificultades para diagnosticarlos por su similitud en la sintomatología con el TDAH y que además influiran en la elección del tratamiento (Pliszka S y col., 2007; Sharma A y col., 2014).

La evaluación diagnóstica debe entonces incluir una historia clínica completa del paciente, que incluya historia social y familiar. Las exploraciones complementarias no son necesarias, a no ser que tengamos que realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades como el hipertiroidismo, la epilepsia, los trastornos del sueño, el abuso de sustancias,... que pueden manifestarse con sintomatología semejante al TDAH (Wolraich M y col., 2011).

Los criterios clínicos utilizados para realizar el diagnóstico, proceden del ICD-10 o del DSM-IV (DSM-V en la actualidad). Ambos métodos poseen una lista muy similar de criterios, pero el número requerido de ellos para establecer el diagnóstico varía.

Según el ICD-10 se requiere que se cumpla un número mínimo de síntomas en cada una de las tres dimensiones del TDAH (hiperactividad, impulsividad, inatención) para poder realizar el diagnóstico. Mientras que según el DSM-IV se definen solo dos dimensiones del TDAH (Hiperactividad-impulsividad la considera una única dimensión) y el diagnóstico de TDAH puede ya realizarse si se cumple un mínimo de síntomas en una sola una dimensión (hiperactividad-impulsividad o inatención)

Por otra parte los trastornos de conducta, de ansiedad y trastornos del desarrollo excluyen el diagnóstico del TDAH según el ICD-10 mientras que según el DSM-IV, estos diagnósticos están considerados como trastornos comórbidos del TDAH y por ello no invalidan el diagnóstico. Ambas escalas de diagnóstico requieren también la presencia de esta sintomatología en como mínimo dos ambientes sociales (escuela o trabajo, familia,...) y la existencia de la sintomatología antes de los 7 años (antes de los 12 según DSM-V).

Todos estos criterios diagnósticos junto con la información remitida por los padres, el centro escolar u ocupacional del paciente y la observación directa de la funcionalidad del niño o adolescente, nos proporcionaran las herramientas necesarias para establecer el diagnóstico del TDAH (Wolraich M y col., 2001).

Tanto con una escala u otra, es importante recordar que no sólo la presencia de los criterios son necesarios a la hora de definir el diagnóstico, sino que se debe valorar si los síntomas que presenta el niño interfieren en su vida diaria de forma intensa o no y si existe cierto grado de deterioro funcional a nivel social, familiar y escolar o ocupacional del sujeto, afectación requerida para el diagnóstico correcto del TDAH.

### **Criterios para el diagnóstico del TDAH según DSM-IV-TR**

A-1) Presenta seis o más de los siguientes síntomas de falta de atención durante al menos 6 meses con una intensidad superior a la que normalmente manifiestan las personas de su misma edad:

#### Inatención

- a No suele prestar atención a los detalles. Comete errores frecuentemente en el colegio, el trabajo u otras actividades.
- b Le cuesta mantener la atención en tareas o actividades de tipo lúdico.
- c Parece que no escucha cuando se le habla.
- d No suele finalizar las tareas o encargos que empieza y no suele seguir las instrucciones que se le mandan, sin ser por un comportamiento negativista o por una incapacidad para comprender las instrucciones.
- e Le resulta complicado organizar tareas y actividades.
- f Intenta evitar realizar tareas que le suponen un esfuerzo mental sostenido (actividades escolares o tareas domésticas).
- g Pierde objetos frecuentemente (ejercicios, lápices, libros, juguetes...)
- h Se distrae con cualquier estímulo irrelevante.
- i Es descuidado en las actividades de la vida diaria.

A-2) Presenta seis o más de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad durante un período mínimo de 6 meses con una intensidad superior a la que normalmente manifiestan las personas de esa edad:

#### Hiperactividad

- a Suele mover en exceso las manos y los pies o no se está quieto en el asiento.
- b No suele permanecer sentado en las situaciones en las que se espera que lo esté.
- c Suele correr o saltar en exceso en situaciones en las que no es apropiado hacerlo.
- d Tiene dificultades para realizar actividades o juegos tranquilos.
- e Suele estar en movimiento y actuar como si tuviese un motor en marcha continuamente.
- f Suele hablar en exceso.

Impulsividad

- a Suele dar respuestas precipitadas antes de que se hayan terminado de formular las preguntas.
- b Le cuesta esperar su turno y respetar las colas..
- c Suele interrumpir a los demás y entrometerse en las actividades de otros.

B) Algunos de estos síntomas que causaban alteraciones estaban presentes antes de los 7 años.

C) Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (escuela, casa, trabajo,...)

D) Deben existir pruebas de que hay un deterioro clínicamente significativo del funcionamiento social y académico o laboral.

E) Los síntomas no están presentes exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia o cualquier otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno.

### **Criterios para el diagnóstico del TDAH según ICE-10**

Criterios diagnósticos ICE-10 para el Trastorno Hiperactivo. Debe cumplir los siguientes criterios:

A-1). Déficit de atención (al menos 3 de los siguientes durante mínimo 6 meses)

- a Frecuente incapacidad para prestar atención a los detalles junto a errores por descuido en las labores escolares y en otras actividades.
- b Frecuente incapacidad para mantener la atención en las tareas o en el juego.
- c A menudo aparenta no escuchar lo que se dice.
- d Imposibilidad persistente para cumplimentar las tareas escolares asignadas u otras misiones.
- e Disminución de la capacidad para organizar tareas y actividades.
- f A menudo evita o se siente marcadamente incómodo ante tareas tales como los deberes escolares que requieren un esfuerzo mental mantenido.
- g A menudo pierde objetos necesarios para unas tareas o actividades, tales como material escolar, libros, etc.
- h Fácilmente se distrae ante estímulos externos.
- i Con frecuencia es olvidadizo en el curso de las actividades diarias.

A-2). Hiperactividad (al menos 3 de los siguientes durante mínimo 6 meses)

- a Con frecuencia muestra inquietud con movimientos de manos o pies o removiéndose en el asiento.
- b Abandona el asiento en la clase o en otras situaciones en las que se espera que permanezca sentado.
- c A menudo corretea o trepa en exceso en situaciones inapropiadas.
- d Es inadecuadamente ruidoso en el juego o tiene dificultades para entretenerse tranquilamente en actividades lúdicas.
- e Persistentemente exhibe un patrón de actividad motora excesiva que no es modificable sustancialmente por los requerimientos del entorno social.

A-3). Impulsividad (al menos 1 de los siguientes durante mínimo 6 meses)

- a Con frecuencia hace exclamaciones o responde antes de que se le hagan las preguntas completas.

- b A menudo es incapaz de guardar un turno en las colas o en otras situaciones de grupo.
- c A menudo interrumpe o se entromete en los asuntos de otros.
- d Con frecuencia habla en exceso sin contenerse ante las consideraciones sociales.

B) El inicio del trastorno no es posterior a los siete años.

C) Los criterios deben cumplirse en más de una situación.

D) Los síntomas de hiperactividad, déficit de atención e impulsividad ocasionan malestar clínicamente significativo o una alteración en el rendimiento social, académico o laboral.

E) No cumple los criterios para trastorno generalizado del desarrollo, episodio maníaco, episodio depresivo o trastorno de ansiedad.

El DSM-V (2013) añade que para establecer el diagnóstico en adultos (> 17 años), los criterios requeridos para diagnosticar un TDAH son solo 5 y no 6 y que la sintomatología debe estar presente antes de los 12 años y no antes de los 7 años como exigía el DSM-IV-TR (Ver tabla 1) (Feldman HM y col., 2014).

El diagnóstico del TDAH puede acarrear serias dificultades en el paciente, que se manifestaran en mayor o menor grado. Puede dar lugar a problemas escolares, problemas con los compañeros, conflictos familiares, bajo rendimiento en las tareas escolares u ocupacionales, conducta antisocial, mayor frecuencia de lesiones y mayor riesgo de sufrir accidentes de tráfico (Steinhausen HC y col., 2003; J y col., 2005). Varios estudios demuestran un riesgo más elevado en estos adolescentes de abuso de sustancias (Kadesjo B y col., 2001). Por ello la importancia de un diagnóstico precoz para iniciar un tratamiento temprano.

Tabla 1: Diferencias del diagnóstico del TDAH según criterios de DSM-IV, DSM-V y ICD-10

	DSM-IV	DSM-V	ICE-10
<b>Síntomas</b>			
- <u>Inatención</u>	6 de los 9 criterios	6 de los 9 criterios en niños; 5 de los 9 criterios en >17a	3 de los 5 criterios
- <u>Hiperactividad e Impulsividad</u>	6 de los 9 criterios	6 de los 9 criterios en niños; 5 de los 9 criterios en >17a	3 de los 5 criterios de hiperactividad y 1 de los 4 criterios de impulsividad
<b>Edad de inicio</b>	< 7 años	< 12 años	< 7 años
<b>Ámbitos</b>	Hiperactividad-impulsividad y o Inatención en ≥ 2 ámbitos	≥ 2 dos ámbitos	Hiperactividad e inatención en casa y la escuela
<b>Duración</b>	≥ 6 meses	≥ 6 meses	≥ 6 meses
<b>Grado de disfunción</b>	Social, académico o Ocupacional de forma significativa	La clínica afecta a la funcionalidad del individuo de forma moderada o severa	Social, académico o Ocupacional de forma significativa
<b>Subtipos</b>	Combinado; Predominantemente Inatento; Predominantemente hiperactivo	Combinado; Predominantemente Inatento; Predominantemente hiperactivo	Síndrome hiperkinético; Trastorno de conducta hiperkinética; otros trastornos hiperkinéticos

### **1.1.6. Comorbilidad asociada al TDAH**

La sintomatología que define al TDAH puede ser desigual y cambiante a lo largo de la vida del paciente y la comorbilidad que puede asociarse, puede tener una repercusión clínica relevante, siendo más frecuente el TDAH asociado a trastornos comórbidos que el TDAH puro (Warikoo N y col., 2013; Kadeshö B y col., 2001).

El trastorno oposicionista desafiante (TOD) es el trastorno más frecuentemente asociado al TDAH. Se caracteriza por un patrón negativista, hostil, con conducta desafiante, como su nombre indica. Los estudios muestran que un 54-77% de los niños y adolescentes con TDAH cumplen también criterios para el TOD además de para el TDAH. Y un alto porcentaje de ellos desarrollará trastornos de conducta graves (Spencer TJ y col., 2007). El trastorno de conducta que puede asociarse al TDAH, que ocurre en un 14% de los casos, es un proceso mucho mas severo que el TOD, pero menos frecuente. El niño presenta conductas agresivas y destructivas. Son pacientes que causan frecuentes absentismos escolares, mienten con facilidad, roban, tienen mayor riesgo de abuso de sustancias y algunos de ellos tienen problemas con la justicia ya en la adolescencia (Milberger, S., y col., 1997; Biederman J, y col., 1997).

Los niños afectos de TDAH, realizan peor las tareas escolares que los niños sanos, mostrando peores resultados en los tests de inteligencia. En función de la definición psicométrica utilizada, entre un 25-35% de niños con TDAH asocian trastornos de aprendizaje o problemas cognitivos leves y patología del lenguaje. Estos niños, precisan con mayor frecuencia recibir clases de apoyo y estar más tutorizados que el resto de compañeros (Spencer TJ y col., 2007).

En cuanto a los trastornos afectivos, la depresión es el trastorno que con más frecuencia se asocia al TDAH. Según diversos estudios, se describe hasta en un 30% de los casos. En estos niños se manifiesta con tristeza, irritabilidad, pérdida de interés por sus actividades favoritas, dificultades escolares o rechazo a ir al colegio, somatizaciones, cambios en el apetito y peso, fatiga y en algunos casos llegan a manifestar conductas agresivas y antisociales. Menos frecuentes son los episodios de manía, que en el niño se manifestaran por irritabilidad con un humor explosivo, y los trastornos bipolares (Jensen PS y col., 2001).

El trastorno de ansiedad, que a veces puede resultar difícil de diagnosticar por el solapamiento de la sintomatología, sobre todo cuando predomina la hiperactividad e impulsividad en el TDAH, es también un trastorno que se asocia al TDAH en un 30-35% de los casos (MTA Cooperative Group, 1999).

Los niños con TDAH tienen tics en mayor proporción que los niños sanos, los cuales influirán negativamente en su sintomatología empeorando la inatención y la sociabilidad de estos pacientes, ya mermada por el trastorno en si (Spencer, T y col., 2007; Spencer TJ y col., 1999).

El consumo de sustancias de abuso, tabaco, alcohol u otras drogas, es más frecuente en adolescentes con TDAH que en sujetos control. Se ha visto que los adolescentes con TDAH mantienen su adicción, independientemente de la comorbilidad asociada, más tiempo que sus compañeros sanos (Spencer T y col., 2007).

#### **1.1.7. Manejo del TDAH**

El manejo del TDAH debe incluir un tratamiento multidisciplinar que incluya a un especialista en TDAH (neuropediatra o psiquiatra y psicólogo), pediatra de cabecera, los educadores escolares y a la familia. Los objetivos de este tratamiento deben incluir mejoras a nivel académico, mejoras en relaciones sociales y disminución de conductas disruptivas (Wolraich M y col., 2011).

Existen numerosas guías publicadas para ayudar al clínico en la elección del tratamiento (Wolraich M y col., 2011; Kaplan G y col., 2011; American Academy of Child and adolescent 2011; Pliszka S y col., 2007; NICE 2008; Shier AC y col., 2012), que a groso modo se resumen en:

- Tratamiento farmacológico:
  - Fármacos psicoestimulantes
  - Fármacos no psicoestimulantes
- Terapia cognitivo conductual
- Tratamiento combinado
- Otros tratamientos

Independientemente de la elección, se recomienda tratar a todos los niños afectados de TDAH, porque un tratamiento precoz y efectivo proporcionará un mejor pronóstico y les ocasionará menos problemas en la vida adulta.

La academia americana de Psiquiatría y la academia americana de Pediatría, recomiendan la terapia conductual a pacientes preescolares como primera línea de tratamiento. Las guías americanas, permiten el uso del MPH en los casos en que la terapia conductual no sea efectiva y el deterioro de la funcionabilidad académica y social del niño preescolar sea de grado moderado-severo. Los escasos estudios que hay sobre el efecto de los fármacos psicoestimulantes en este grupo de edad, sugieren que el MPH, disminuye la impulsividad y mejora las relaciones sociales de forma claramente más eficaz que el placebo (Kratochvil CJ y col., 2006). De todas formas, el tratamiento farmacológico en este grupo de edad esta controvertido según varios autores y no autorizado su uso por la FDA (Wolraich M y col., 2011).

Para los niños mayores de 6 años (6-18 años) la terapia farmacológica, con o sin la terapia conductual, es el tratamiento de elección (Shier AC y col., 2013). En este grupo de edad se ha demostrado que la terapia combinada no es significativamente más efectiva que la terapia farmacológica aislada para el control de los síntomas del TDAH (MTA Cooperative Group, 2004). Pero análisis secundarios muestran que la terapia combinada produce una mayor satisfacción de los padres con el tratamiento, y a veces permite disminuir la dosis de la medicación estimulante. Por ello la mayoría de las guías recomiendan la terapia combinada en estos grupos de edad (Svanborg P y col., 2009).

En cuanto al tratamiento farmacológico, el MPH, la ATX, la anfetamina y sus sales, están aprobados por la FDA para el tratamiento del TDAH y en estudios randomizados se han mostrado más eficaces que el placebo (Banaschewski T y col., 2006).

Existen otros tratamiento farmacológicos no psicoestimulantes para el tratamiento del TDAH como los alfa agonistas (clonidina y guanfacina) que actúan en el sistema noradrenérgico y que tienen recientemente aprobado su uso por la FDA en sus formulaciones de vida media larga, en monoterapia o como terapia añadida a los psicoestimulantes. (Shier AC y col., 2013).

Otros tratamientos como los antidepresivos tricíclicos, el bupropión y el modafinilo, a pesar de haber demostrado su eficacia en el tratamiento del TDAH, dados sus efectos en el sistema dopaminérgico y noradrenérgico, no han sido aprobados por la FDA ni por la Agencia Europea de Medicamentos para su uso en el tratamiento del TDAH (Shier AC y col., 2013).

Los tratamientos farmacológicos que existen actualmente en España están descritos en la Tabla 2 y sus mecanismos de acción en la tabla 3, al final de este apartado (Montañés-Rada F y col., 2009).

Según la Academia Americana de Psiquiatría los fármacos de primera línea en el tratamiento del TDAH son los fármacos psicoestimulantes (MPH, dextroanfetamina, en este orden de elección). De segunda línea están los no psicoestimulantes y de ellos el de elección es la atomoxetina, que puede ser útil en ese 30% de pacientes que no responderán a los fármacos psicoestimulantes.

Varios metaanálisis avalan una eficacia superior de los fármacos psicoestimulantes, tanto los de vida media corta como los de vida media larga, frente a los no psicoestimulantes (Faraone SV y col., 2006; Faraone SV y col., 2010). Sin embargo la ATX es el tratamiento de primera elección en ciertas situaciones:

- Cuando los padres no quieren que su hijo reciba medicación psicoestimulante.
- Cuando los psicoestimulantes están contraindicados o crean efectos adversos no tolerables por el paciente.
- Cuando existe historia de adicción a sustancias de abuso.

Existen estudios acerca de los tratamientos dietéticos en el TDAH. No se ha demostrado que las dietas restrictivas tengan efectividad en mejorar la sintomatología de estos niños. En cambio la suplementación en ácidos grasos esenciales tipo Omega 3 en la dieta, se acompaña de una leve efectividad en el control de la sintomatología del TDAH. Esta relativa efectividad es modesta si se compara con la de los fármacos utilizados en este trastorno (Bloch MH y col., 2011), pero a veces puede ayudar a disminuir la dosificación de éstos.

Algunos factores a considerar en la selección del tratamiento farmacológico son:

- Efectos adversos.
- Comorbilidad asociada

- Capacidad o no del niño de tragar los comprimidos/cápsulas
- Adherencia al tratamiento (necesidad de administrarlo en horas escolares o no)
- Preferencia de los padres (psicoestimulantes versus no psicoestimulantes)

Según la guía NICE (NICE Guidelines) cuando se decide iniciar tratamiento farmacológico la elección dependerá de la existencia o no de trastornos comórbidos, los efectos secundarios y la elección de los padres. Las recomendaciones del tratamiento farmacológico a elegir según la guía NICE son las siguientes:

- MPH si TDAH sin comorbilidad significativa asociada
- MPH si TDAH con trastorno de conducta asociado
- MPH o ATX si al TDAH se asocian tics, Síndrome de Tourette o trastorno de ansiedad
- ATX si el MPH ha sido administrado no siendo efectivo a la máxima dosis tolerada, o el paciente no tolera bajas o moderadas dosis de MPH.

En cuanto a los efectos adversos, los que hay que tener en cuenta cuando se usa la atomoxetina son: náuseas, vómitos, somnolencia, hepatotoxicidad e ideación suicida, siendo estos dos últimos efectos adversos muy poco frecuentes.

Los efectos adversos de los psicoestimulantes son en general leves y dosis dependientes. Aparecen al inicio del tratamiento y están relacionados con el aumento de dosis. Por ello para disminuir su aparición, se recomienda el inicio a dosis bajas con un aumento gradual de la dosis. Se describen los siguientes:

- Disminución del apetito
- Insomnio de conciliación
- “Efecto rebote” (Reaparición brusca de la sintomatología al finalizar la vida media del fármaco)
- Cefalea
- Síntomas gastrointestinales (molestias abdominales, náuseas, vómitos)
- Síntomas cardiovasculares (taquicardia, hipotensión ortostática)
- Ansiedad, irritabilidad
- Aparición o empeoramiento de los tics (sobre todo en pacientes susceptibles)

Comparando con el MPH, los vómitos y la somnolencia son más frecuentes en pacientes tratados con ATX y son los que pueden llegar a causar su interrupción (Caballero J y col., 2003).

Antes de iniciar un tratamiento farmacológico debe realizarse una historia clínica completa incluyendo:

- a Presión arterial, frecuencia cardiaca
- b Peso y talla
- c Historia clínica de patología cardiovascular personal y familiar con exploración cardiaca del paciente
- d ECG debe considerarse si la exploración cardiaca es anormal, existe historia de muerte súbita en familiares jóvenes o historia familiar de patología cardiaca severa
- e Otras exploraciones complementarias (neuroimagen, analíticas, niveles de tóxicos, etc...) no se consideran indicadas de rutina en la evaluación del TDAH si la historia clínica y exploración es irrelevante (Pliszka S y col., 2007)
- f Evaluar el riesgo de sustancias de abuso

Una vez iniciado el tratamiento el paciente deberá ser monitorizado en cuanto a los posibles efectos adversos, sobretodo en el escalado de dosis, monitorizando el peso, la talla y la presión arterial en cada visita.

Si existe una pobre respuesta al tratamiento farmacológico y conductual se debe siempre (NICE 2008):

- Revisar el diagnóstico.
- Valorar posibles trastornos comórbidos no detectados.
- Valorar la adherencia al tratamiento, así como la existencia de efectos secundarios.
- Si persiste a pesar de haber realizado tratamiento farmacológico con los fármacos aprobados por la FDA, se propone iniciar tratamiento con fármacos de segunda línea que no tienen aún la licencia para el tratamiento de TDAH.

**Tabla 2: Fármacos aprobados y disponibles en España para el tratamiento del TDAH**

	<b>Inicio efecto</b>	<b>Semivida eliminación</b>	<b>Número tomas/día</b>	<b>Nombres comerciales</b>
<b>Metilfenidato LI</b>	20 min	4-5h	3	Rubifen® Medicebran®
<b>Metilfenidato LR</b>				
<b>- 22/78</b>	1-2h	10-12h	1	-Concerta® -Metilfenidato Sandoz® -Metilfenidato Tecnigen®
<b>- 30/70</b>	1h	8h	1	-Equasym XL®
<b>- 50/50</b>	1h	7-8h	1-2	-Medikinet®
<b>Lisdexanfetamina</b>	1h	10-12h	1	Elvanse®
<b>Atomoxetina</b>	2h	10-12h	1-2	Strattera®

LI: Liberación inmediata; LR: Liberación retardada; min: minutos; t: tomas; h: horas

**Tabla 3: Mecanismo acción de los Fármacos aceptados en España para su uso en el TDAH**

<b>FÁRMACOS</b>	<b>MECANISMO DE ACCIÓN</b>
<p><b>Psicoestimulantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Metilfenidato</li> <li>- Anfetaminas</li> </ul>	<p>Inhibe la recaptación de DA, NA</p> <p>Estimulan la liberación de DA, NA</p> <p>Inhibe la recaptación DA,NA</p> <p>Inhibe MAO</p>
<p><b>No psicoestimulantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atomoxetina</li> </ul>	<p>Inhibe la recaptación de NA</p>

## **1.2. Atomoxetina**

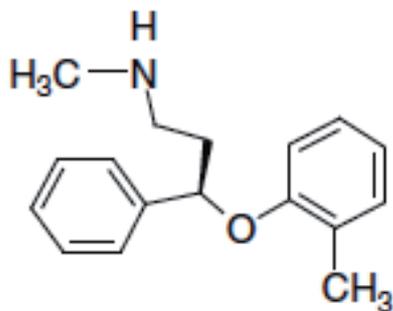
La ATX es el primer fármaco no psicoestimulante aprobado por la FDA en el 2002 para su uso, en Estados Unidos de América (USA) y posteriormente en el 2004 en Europa, en el TDAH de niños mayores de 6 años. Se trata de la primera alternativa terapéutica, a los fármacos psicoestimulantes que existían hasta ahora para el tratamiento del TDAH (Spencer T y col., 1998).

### **1.2.1. Estructura química**

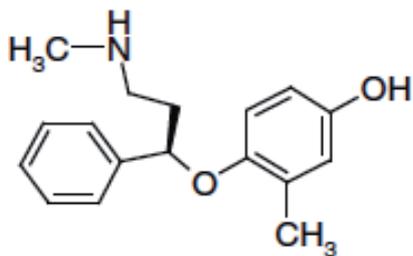
ATX es un (-) isómero de un orto-metilfenoxi análogo de la nisoxtina y es un derivado de la fenoxipropilamina. Es decir, químicamente es el N-metil- $\gamma$ -(2metilfenoxi)-, $\gamma$ R)-benzenepropanamina. Su estructura molecular es C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO.HCl (Figura 3).

Su peso molecular es de 291,8. Es soluble en agua hasta una concentración de 27,8mg/ml (Caballero J y col., 2003) y su constante de disociación (pKa) es 10,13 (Sauer JM y col., 2005).

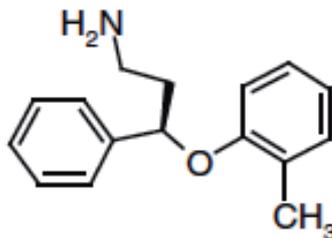
Figura 3. Estructura química de la Atomoxetina y sus metabolitos principales



Atomoxetina



4-OH-ATX



N-des-ATX

### 1.2.2. Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción no está bien definido pero se sabe que es un potente inhibidor de la recaptación de la NA con relativa baja afinidad para los receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos. La ATX, como ya hemos dicho, es un R(-) isómero ( $K_i=1,9$  nmol/L), que es nueve veces más potente como inhibidor del transportador de la NA que el S(+) isómero ( $K_i=16,8$  nmol/L). Comparando su efecto como transportador de la NA, la ATX R(-) isómero tiene muy baja afinidad por el transportador de la DA ( $k_i=1800$  nmol/L) o de la serotonina ( $K_i=750$  nmol/L) (Sauer JM y col., 2005). Como resultado de su acción en el transportador de la NA, la ATX aumenta la concentración de NA en las sinapsis de los circuitos noradrenérgicos.

La NA es secretada por el locus coeruleus y liberada en la corteza prefrontal. Bajas concentraciones de NA en el núcleo dorsal derecho y en el orbital de la corteza prefrontal, se han asociado con la disminución de la concentración, aumento de la actividad motora y pérdida del autocontrol, sintomatología característica del TDAH (Caballero J y col., 2003).

Estudios en ratas, han demostrado que la ATX eleva las concentraciones extracelulares de NA y DA en la corteza prefrontal, no variando de forma significativa los niveles de serotonina. Sin embargo, la ATX no aumenta los niveles extracelulares de DA en el núcleo accumbens ni en el cuerpo estriado. En cambio el MPH, un inhibidor del transportador de la DA, fármaco que se utiliza también en el tratamiento del TDAH, aumenta los niveles extracelulares DA no solo en la corteza prefrontal, sino también en el núcleo accumbens y en el cuerpo estriado. Esta es la diferencia más importante en cuanto al mecanismo de acción de estos dos fármacos. Ha sido el aumento de las concentraciones extracelulares de DA a nivel del núcleo accumbens y del cuerpo estriado lo que se ha relacionado con el potencial de abuso del MPH (Sauer JM y col., 2005; Aman MG y col., 2014) y la posible exacerbación de los tics que provoca este fármaco (Bymaster FP y col., 2002).

Estudios posteriores han demostrado que la ATX, tiene también un efecto antagonista en los receptores NMDA dosis dependiente (Ludolph AG y col., 2010), ejerciendo una acción en el sistema glutamatérgico, que también se ha

relacionado con la fisiopatología del TDAH.

Además la ATX, parece tener una pequeña afinidad por otros sistemas de neurotransmisores como el colinérgico, histaminérgico, serotonérgico o beta-adrenérgico (Christman AK y col., 2004).

### **1.2.3. Farmacocinética**

#### **1.2.3.1. Absorción**

Tras su toma oral, tiene una absorción rápida por el tracto gastrointestinal, alcanzando una biodisponibilidad de entre el 63-94%, según se trate de metabolizadores rápidos o lentos respectivamente (según el polimorfismo genético del CYP2D6) (Hammermess P y col., 2009).

La ATX alcanza su concentración máxima en 1-2 horas en EM y a las 3-4 horas en los PM tras su administración vía oral, tanto si se administra en dosis única o en dosis repetidas (Christman AK y col., 2004) (Tabla 4).

En niños y adolescentes, la absorción de la ATX se afecta débilmente cuando se toma con alimentos (disminución del 9% de la  $C_{max}$ ), sobre todo si son ricos en grasas. En adultos, la toma conjunta de ATX con alimentos, retrasa el alcanzar la  $T_{max}$  de ATX a 3 horas y disminuye la  $C_{max}$  de ATX en un 37%. Sin embargo, como las variaciones en estos parámetros no afectan al AUC, la ATX puede tomarse con o sin alimentos (Caballero J y col., 2003; Garnock-Jones KP y col., 2009).

**Tabla 4. Diferencias del perfil farmacocinético de la ATX entre metabolizadores rápidos (EM) y metabolizadores lentos (PM) (según el polimorfismo genético del CYP2D6)**

PARÁMETROS	EM	PM
- Biodisponibilidad (%)	63	94
- Tmax (h)	1-2	3-4
- t1/2 (h)	5,2	21,6
- Depuración (l/h/kg)	0,35	0,03
<b>- Metabolitos principales</b>		
<b>4-OH-ATX</b>		
- t1/2 (h)	6-8	19
- AUC (ug/h/ml)	2,74	0,935
<b>N-des-ATX</b>		
- t1/2 (h)	6-8	34-40
- AUC (ug/h/ml)	0,618	2,82

### 1.2.3.2. Distribución

Se distribuye por todo el organismo, alcanzando un volumen de distribución de 0,85 l/kg tanto en los EM como en los PM. La ATX, en concentraciones terapéuticas, circula unida a las proteínas plasmáticas en un 98%, principalmente a la albúmina, (Garnock-Jones KP y col., 2009; Sauer JM y col., 2005).

La unión del 4-OH-ATX, metabolito farmacológicamente activo de la ATX, a las proteínas plasmáticas, es del 66,6%, mientras que la unión de la N-des-ATX, metabolito poco activo de la ATX, a las proteínas plasmáticas es similar a la ATX (99,1%) (Sauer JM y col., 2005).

Se han realizado estudios in vitro con la ATX y otros medicamentos con alto grado

de unión a las proteínas plasmáticas. In vitro la ATX, no desplaza de la unión a las proteínas plasmáticas a la warfarina, ácido acetilsalicílico, fenitoina y diazepam. De modo similar, tampoco estos fármacos afectan a la unión plasmática de la ATX con la albúmina (Sauer JM y col., 2005).

En estudios en ratas se ha visto que la ATX y sus metabolitos pasan la barrera placentaria, a pesar de ello, la concentración de ATX en tejido fetal es mucho más baja a la observada en el tejido materno (Sauer JM y col., 2005). Por ello la FDA, ha clasificado a la ATX en la categoría C si es administrada durante el embarazo. La categoría C significa que en los estudios de reproducción animal, la ATX, ha mostrado un efecto adverso sobre el feto o no se ha podido demostrar su inocuidad. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. Los fármacos incluidos en esta categoría, sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto (Caballero J y col., 2003).

Estudios en ratas, también han demostrado que solo una pequeña cantidad de ATX y sus metabolitos están presentes en leche materna (<1% de la dosis) (Sauer JM y col., 2005).

### **1.2.3.3. Metabolismo**

En todos los individuos, la ATX se metaboliza por tres vías metabólicas: Hidroxilación aromática del anillo, oxidación benzílica y N-desmetilación.

El metabolismo de la ATX tiene lugar principalmente en el hígado, a través del citocromo 450 2D6 (CYP2D6) (Farid N y col., 1985). En función del polimorfismo genético de este citocromo, que se hereda de forma autosómica recesiva y que determinará su actividad enzimática, existen dos poblaciones de sujetos: metabolizadores rápidos (EM) y metabolizadores lentos (PM) (Tabla 4). En los EM se considera que la actividad enzimática del CYP2D6 es normal. Mutaciones o deleciones en el gen del CYP2D6, que existen en una minoría de la población, serán responsables de una baja o casi nula actividad de este enzima. A esta población se la denomina PM. Parece que la madurez de este sistema enzimático es igual a la del adulto a partir de los 7-14 años (Caballero J y col., 2003).

En los EM (la mayoría de la población caucásica), la ATX es metabolizada principalmente por el sistema enzimático CYP2D6, por el cual es oxidada y se

forma la 4-OH-ATX, metabolito tan activo como la ATX y por lo tanto ejerce la misma acción que ésta, en cuanto a inhibir la recaptación de NA.

La 4-OH-ATX es glucuronidada dando lugar a 4-OH-ATX-O-glucuronido, que es el metabolito que se excreta (en un 80% por la orina y el resto por las heces).

Los individuos que son PM (aproximadamente un 7% de la población caucásica, un 2% de población negra y menos del 1% de la población asiática), utilizan principalmente la vía metabólica del CYP2C19 para metabolizar la ATX, dando lugar a N-des-ATX, metabolito farmacológicamente mucho menos activo que la 4-OH-ATX, pero es el que está en mayor concentración en estos individuos y que también existe, aunque en bajas concentraciones, en los EM.

Los individuos PM utilizan también otros sistemas enzimáticos (CYP2C19, CYP3A4 y CYP1A2) menos efectivos que el CYP2D6, para dar lugar a 4-OH-ATX, que también está presente en estos individuos pero en menor concentración que en los EM.

De todas formas la ATX sufre la misma biotransformación independientemente de la actividad enzimática del CYP2D6, la diferencia radicará en las distintas concentraciones de los metabolitos, según el individuo sea EM o PM.

Como ya hemos dicho, el metabolito principal de la ATX, la 4-OH-ATX, tiene una actividad similar a la ATX, por ello ejerce las mismas funciones que la ATX, pero circula en plasma en concentraciones 100 veces inferiores a la ATX en los EM (1000 veces inferior en los PM) (Christman AK y col., 2004).

Varios estudios sugieren la influencia de la expresión o no del CYP2D6 en la farmacocinética de la ATX (Kirchheiner J y col., 2009). Estudios posteriores analizan la necesidad o no de genotipar a los pacientes antes de tratarlos con ATX. Trzepacz y colaboradores concluyen que no es necesario genotipar a la población entre EM o PM para determinar las dosis de ATX a administrar. Refiere que las diferencias son escasas, y es suficiente con el manejo clínico en cuanto a mejoría o no mejoría de los síntomas (Trzepacz P y col., 2008). Pero otros autores refieren que para poder explicar mejor la variabilidad de la farmacocinética de este fármaco, sería interesante realizar previamente el genotipado de los pacientes, pues los ajustes de dosis tendrán que ser más cuidadosos en los metabolizadores lentos (Chalon SA. Y col., 2003; Michelson D y col., 2007; Garnock-Jones KP y col., 2009).

#### **1.2.3.4. Eliminación**

La semivida de eliminación media de la ATX tras la administración oral es corta, 5,2 horas en los EM y aproximadamente 22 horas en los PM (Hammermess P y col., 2009). La semivida de eliminación de sus metabolitos es para la 4- OH-ATX de 6-8h en EM y 19h en PM y para la N- des-ATX es de 6-8h en EM y 34-40 h en los PM (Sauer JM y col., 2005) (Tabla 4).

El 80% de la ATX es excretada en forma de O-glucuronido de la 4-OH-ATX por la orina y un 17% es excretada por las heces. Menos de un 3% de la dosis de ATX ingerida, se excreta en forma de ATX sin metabolizar (Sauer JM y col., 2005).

#### **1.2.4. Dosis indicadas en el TDAH**

La dosis de ATX recomendada de inicio en niños mayores de 6 años y con menos de 70 kg de peso es de 0,5 mg/kg/día. Esta dosis puede aumentarse cada 3-7 días hasta llegar a una dosis de 1,2 mg/kg/día si la respuesta clínica observada no es significativa. Después de 2-4 semanas de tratamiento, si la respuesta clínica sigue siendo insuficiente, esta dosis puede aumentarse hasta 1,8 mg/kg/día con un máximo de 100 mg/día, a pesar de que varios estudios han demostrado que dosis superiores a 1,2 mg/kg/día, parecen no aumentar la eficacia del fármaco (Michelson D y col., 2001).

En pacientes con peso superior a 70 Kg, se aconseja iniciar el tratamiento con ATX a 40 mg/día. Esta dosis puede aumentarse cada 3-7 días hasta llegar a 80 mg/día si la respuesta observada, con la dosis anterior, es insuficiente. Pasados 14-28 días de la dosis anterior, si la respuesta clínica es insuficiente, se puede aumentar la dosis de ATX hasta un máximo de 100 mg/día. La dosis total máxima recomendada en niños y adolescentes con peso superior a 70 kg y en adultos, es de 100 mg/día.

La ATX puede retirarse sin reducción progresiva de la dosis (Christmann AK y col., 2004), a diferencia del MPH.

En pacientes que tomen fármacos inhibidores del CYP2D6 (paroxetina, fluoxetina y quinidina) se recomienda iniciar la ATX a las dosis habituales, pero no realizar incrementos de la dosis hasta pasadas 4 semanas si la eficacia del tratamiento es incompleta y siempre y cuando no existan efectos adversos con la dosis anterior.

Existen varios estudios que han comparado la eficacia de la ATX a distintas dosis (0,5; 1,2 y 1,8 mg/kg/día) frente al placebo. Todos ellos concluyen que existe una eficacia a cualquiera de las tres dosis indicadas frente al placebo, pero que con 1,2 o 1,8 mg/kg/día la eficacia es superior, no existiendo diferencias significativas entre estas dos dosis (Michelson D y col., 2001).

La administración de la ATX puede realizarse en una o dos dosis, administrándose la primera por la mañana y la segunda al final de la tarde o por la noche. Si la tolerancia del fármaco es buena, se recomienda administrarlo en una única dosis por la mañana, pues varios estudios demuestran que la eficacia es la misma pero se asocia a un mejor cumplimiento del tratamiento (Michelson D y col., 2002; Kelsey DK y col., 2004, Hammermess P y col., 2009).

También se ha comparado la administración en dosis única por la mañana o por la noche, siendo más efectiva si se toma por la mañana. Pero en caso de que el paciente presente pérdida de apetito y o pérdida de peso, la toma única nocturna se ha visto que reduce estos efectos secundarios (Block SL y col., 2009).

También se han realizado estudios de eficacia de la ATX a largo término, demostrando un aumento del tamaño del efecto que es superior a las 10-12 semanas comparado con las 3-6 semanas de tratamiento (Montoya A y col., 2009; Svanborg P y col., 2009), presentando una mejoría de los síntomas con el tiempo y que además es mantenida de forma significativa (Spencer TJ y col., 2007).

Dado que el metabolismo de la ATX tiene lugar principalmente en el hígado, en pacientes con insuficiencia hepática se recomienda disminuir la dosis hasta el 50-25% de la dosis habitual, en función de si la insuficiencia es moderada o grave respectivamente (Christman AK y col., 2004).

En pacientes con insuficiencia renal terminal que reciben tratamiento con ATX, la exposición al fármaco es un 65% mayor que en pacientes sanos. Sin embargo, no se han comprobado diferencias significativas al reducir la dosis de ATX administrada. Por lo tanto no se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

No existen estudios que evalúen el tratamiento con ATX por debajo de los 6 años ni por encima de los 65 años. No existen estudios controlados en mujeres embarazadas en tratamiento con ATX. Los estudios en ratas demuestran que la ATX administrada a dosis elevadas (100mg/kg), disminuye la vida fetal. En estos

mismos estudios, no se objetivaron efectos a dosis inferiores a 30 mg/kg (Christman AK y col.,2004). La ATX y sus metabolitos son excretados en la leche materna de las ratas, pero no se conoce si ocurre lo mismo en la leche materna humana, por no disponer de estudios (Caballero J y col.,2003). Por lo tanto se aconseja solo la administración de ATX en la embarazada si el beneficio de tomar la medicación es superior al riesgo en el feto.

Recientes estudios valoran la posibilidad de realizar un tratamiento combinado con ATX y MTF en pacientes que responden de forma parcial a la ATX, consiguiendo aumentar la respuesta al tratamiento (Wilens TE y col., 2009), pero se ha visto que pueden empeorar los efectos adversos como la falta de apetito, irritabilidad e insomnio (Hammerness P y col., 2009). Otros estudios realizados con terapia combinada, no han mostrado datos significativos en cuanto a la eficacia y seguridad (Banerjee S y col., 2009; Wilens TE y col., 2009).

#### **1.2.5. Preparados farmacéuticos**

La ATX se comercializa bajo el nombre de Strattera® por los laboratorios Lilly (Eli Lilly. and Company, Indianapolis, IN, USA). Se presenta en cápsulas de 10,18,25,40 y 60 mg. No existen otras preparaciones comerciales.

Resulta irritante para la piel y los ojos si se abren las cápsulas, por lo cual no se aconseja hacerlo, además la cápsula debe ser ingerida entera (sin abrirla) para obtener el efecto deseado.

#### **1.2.6. Potencial de abuso**

Los resultados de estudios realizados con la ATX in vitro e in vivo sugieren que la ATX no posee, a diferencia de los psicoestimulantes, un potencial de abuso apreciable. Además, la retirada del tratamiento con ATX en pacientes con TDAH, no está asociada a efectos adversos que sugieran un síndrome de retirada ni dependencia física del fármaco. Por ello, la ATX no es un fármaco incluido en los fármacos controlados por la FDA en los Estados Unidos (US Controlled Substance ACT, CSA). Esto parece ser debido a que la ATX, a diferencia de los fármacos psicoestimulantes, no aumenta la transmisión dopaminérgica en el núcleo accumbens (Upadhaya HP y col., 2013; Caballero J y col., 2003).

Cuando ha sido comparada con el MPH en cuanto a su uso recreacional en pacientes sin TDAH, se ha visto que los efectos que provoca en el individuo que la consume (mejora de la atención, hiperactividad e impulsividad) son similares a los provocados por el MPH. Pero las sensaciones con las que el individuo refiere estos efectos, son significativamente mejores con el MPH que con la ATX (Caballero J y col., 2003).

### **1.2.7. Interacciones**

La dosis de ATX debe ajustarse a la baja cuando se toma conjuntamente con fármacos que inhiban la enzima CYP2D6, como son la fluoxetina, paroxetina, quinidina-quinina y terbinafina, dado que entonces existe una disminución de su metabolismo y eliminación. En cambio, la ATX no modifica la cinética de fármacos que se toman concomitantemente con ella, que utilizan también el CYP2D6 en su metabolismo (Belle DJ y col., 2002).

No se aconseja su toma junto a fármacos inhibidores de la MAO, dado que ambos aumentan la concentración de NA. Se aconseja incluso dejar un intervalo de 15 días entre la toma de ATX y los inhibidores de la MAO.

Debe tomarse con cautela junto con beta-2-agonistas, dado que ambos fármacos pueden aumentar la presión arterial o la frecuencia cardíaca en el sujeto.

Si el paciente está en tratamiento con citalopram o velafaxina, se ha descrito la aparición de tics al iniciar tratamiento con ATX.

Existe un riesgo potencial de prolongación del intervalo QT cuando la ATX se administra con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT (como neurolépticos, antiarrítmicos de clase IA y III, moxifloxacino, eritromicina, metadona, mefloquina, antidepresivos tricíclicos, litio o cisaprida), medicamentos que provocan desequilibrio electrolítico (como diuréticos tiazídicos) y medicamentos que inhiben el CYP2D6.

Existe un riesgo potencial de aparición de convulsiones con atomoxetina. Se deberá tener precaución en aquellos pacientes que estén tratados con medicamentos que se sabe que disminuyen el umbral de convulsiones (como antidepresivos tricíclicos o ISRS, neurolépticos, fenotiazinas o butirofenona, mefloquina, cloroquina, bupropión o tramadol). Además, se ha de tener

precaución cuando se deje de tomar un tratamiento concomitante con benzodiazepinas, debido a las posibles convulsiones por retirada.

La toma conjunta con MPH no aumenta el riesgo cardiovascular (Caballero J y col., 2003), pero si está descrito la posibilidad de aparición de movimientos estereotipados en el individuo.

### **1.2.8. Efectos adversos**

En general la ATX es bien tolerada y la incidencia de efectos adversos es baja. En ensayos pediátricos controlados con placebo, la cefalea, el dolor abdominal y la disminución del apetito son los acontecimientos adversos más comúnmente asociados con atomoxetina y se comunican en aproximadamente un 19%, 18 % y 16 % de los pacientes, respectivamente, si bien en raras ocasiones conducen a la interrupción del tratamiento (las tasas de interrupción son del 0,1% en el caso de cefalea, 0,2% en el caso del dolor abdominal, y del 0,0 % en cuanto a la disminución del apetito). El dolor abdominal y la disminución del apetito son normalmente transitorios.

A continuación se describen los efectos adversos por aparatos y sistemas.

#### Afectación gastrointestinal

Esta descrito que el paciente puede presentar nauseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, disminución del apetito, y estreñimiento. La disminución del apetito desaparece en un 50% tras 30 semanas de tratamiento y sigue normalizándose con el paso del tiempo. También puede mejorar si la dosis de ATX se administra por la noche (Block SL y col., 2009).

#### Afectación del sistema nervioso

Los efectos adversos más frecuentes son la fatiga, mareo, cefalea e insomnio (alrededor del 5%) (Christman AK y col., 2004). Existe un riesgo de aparición de convulsiones. El tratamiento con ATX deberá iniciarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. Se deberá considerar la interrupción del tratamiento con ATX en los pacientes en los que aparezcan episodios convulsivos nuevos o en los que experimenten un aumento en la frecuencia de las

crisis convulsivas y no se identifique otra causa.

#### Peso y talla

Parece existir una disminución del peso que es máxima a los 15 meses de tratamiento, y una disminución de talla que es máxima a los 18 meses de tratamiento. Sin embargo, el tratamiento continuado con ATX, no parece tener una afectación final en el peso ni en la talla para la mayoría de pacientes (Spencer T y col 2007). Pero en el caso en que si la tuviera, se deberá considerar la reducción o interrupción del tratamiento con ATX.

#### Afectación psicológica y psiquiátrica

Se ha descrito un aumento de la ideación suicida en pacientes en tratamiento con ATX (0,4% superior) frente al placebo, no habiéndose consumado en ningún caso (Bangs ME y col., 2008; Cooper WO y col., 2011; Schelleman H y col., 2011). Metaanálisis posteriores, han estudiado este efecto secundario en pacientes tratados con ATX frente al placebo y en pacientes tratados con MPH frente al placebo. La ideación suicida apareció en el mismo porcentaje de pacientes en tratamiento con ATX como en los que recibían MPH, siendo de cero en los que recibían placebo (Hammerness P y col., 2009). A pesar de que estos datos se publicaron en el 2008, no han sido incluidos en las guías NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) y SIGN (Scottish intercollegiate guidelines Network) del 2009.

Además, parece que en algunos casos la ideación suicida ya había ocurrido previamente a recibir tratamiento farmacológico para el TDAH (Davies M y col., 2009). En un estudio de mortalidad llevado a cabo entre los años 1993-2006 de pacientes con TDAH en tratamiento farmacológico, se comunicaron 3 suicidios y los tres estaban relacionados con el MPH (Bushe CJ y col., 2014).

En un bajo porcentaje (2%) se han descrito conductas agresivas y/o hostiles. Este riesgo es similar tanto si los pacientes están en tratamiento con ATX como si están en tratamiento con MPH (Polzer J y col., 2007).

También están descritos, pero en menor frecuencia, la aparición de psicosis asociada a la ATX en pacientes sin historia previa de este trastorno. Si esto ocurre, se debe considerar un posible efecto causal de la ATX y por ello

considerar la interrupción del tratamiento. Tampoco se puede excluir que la ATX cause el empeoramiento de sintomatología psicótica preexistente.

En pacientes con TDAH y tics crónicos como trastorno comórbido asociado, que reciben tratamiento con ATX, no se ha observado un empeoramiento de los tics. En pacientes con TDAH y trastorno depresivo o trastorno por ansiedad como trastorno comórbido asociado al TDAH, los pacientes tratados con ATX no experimentaron un empeoramiento de la sintomatología depresiva o ansiosa.

#### Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad producida por la ATX es escasa y viene reportada en pocos estudios (Bangs M y col., 2008). Manifestada con un incremento de las enzimas hepáticas y la bilirrubina con ictericia. También muy raramente se han notificado casos de daño hepático grave, incluyendo el fallo hepático agudo. Debe interrumpirse el tratamiento con atomoxetina y no se debe reiniciar en pacientes con ictericia o evidencia, mediante pruebas de laboratorio, de daño hepático..

#### Efectos cardiovasculares

La ATX puede elevar la frecuencia cardíaca (3-5 pulsos/minuto) tanto en niños pequeños como en los adolescentes y la presión arterial, sistólica (PAS) y diastólica (PAD), principalmente en los adolescentes. La elevación es aproximadamente de 3,5 mmHg, tanto en la PAS como en la PAD y se corrigen al cesar el tratamiento.

No se ha demostrado que la ATX prolongue el intervalo QT de ECG (Wernicke JF y col., 2002).

No están descritos efectos cardiovasculares graves en pacientes sanos que reciben tratamiento con ATX. Pero en pacientes con anomalías estructurales cardíacas, cardiomiopatías o arritmias graves, que reciben tratamiento con ATX, si existe un riesgo aumentado de muerte súbita (Schelleman y col., 2011).

La ATX no se debe utilizar en pacientes con trastornos cardiovasculares (hipertensión arterial grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente inestable, infarto de miocardio y canalopatías) o cerebrovasculares (aneurisma cerebral o ictus) graves. Por ello, es necesaria una historia clínica y exploración física completa

sobre patología cardiovascular y cerebrovascular antes de iniciar tratamiento con ATX, que si es normal, excluirá la necesidad de realizar exploraciones complementarias.

Se han comunicado casos de hipotensión ortostática (0,2%) y síncope (0,8%) en pacientes en tratamiento con ATX.

#### Retención urinaria

Existe un riesgo bajo de retención urinaria, descrito de hasta un 3% comparado con placebo (Christman AK y col., 2004). Más frecuente en el adulto.

#### Sistema respiratorio

La tos ha sido reportada en escasos pacientes relacionada con el tratamiento con ATX (Wernicke JF y col., 2002).

#### Otros

En el adulto se describen específicamente la sequedad de boca, disfunción eréctil en el hombre, dismenorrea en la mujer y disminución de la libido. La disfunción sexual, está descrita en la literatura en un 2% de los pacientes tratados con ATX. Aunque poco frecuente, se han comunicado casos de reacciones anafiláctica, erupciones, edema angioneurótico y urticaria, en pacientes en tratamiento con ATX.

### **1.2.9. Eficacia**

Es en 1998 cuando Spencer y Biederman realizan el primer estudio de eficacia y tolerabilidad de la ATX en adultos con TDAH (Spencer T y col., 1998). Comparan la eficacia del fármaco frente al placebo en un estudio doble ciego en 22 adultos, que habían sido diagnosticados en la edad pediátrica a través de la escala DSM-III-R, presentando un curso crónico de los síntomas hasta la edad adulta. Se concluye que la ATX es más efectiva frente al placebo, definida como una disminución igual o superior al 30% de la sintomatología según el "TDAH scale score" (TDAH-RS).

El primer estudio en niños es de 2001, donde se documenta la eficacia de la ATX en el tratamiento del TDAH, con excelente tolerabilidad incluida la seguridad a

nivel cardiovascular, diferencia notable con los antidepresivos tricíclicos (Spencer T y col., 2001).

La eficacia de la ATX ha sido posteriormente evaluada versus al placebo en varios estudios clínicos con adultos y también con niños (Spencer T y col., 2001; Michelson D y col., 2002; Biederman J y col., 2002; Spencer T y col., 2002; Michelson D y col., 2001; Kratochvil CJ y col., 2008; Donnelly C y col., 2009).

La forma de determinar la eficacia ha sido a través de escalas psicométricas que valoran la mejoría o no de los síntomas del TDAH, todas ellas derivadas de la escala del TDAH incluida en el Manual de Diagnóstico de las enfermedades mentales. Esta escala, valora 18 ítems que va calificando, cada uno de ellos, de 0-3 puntos. Se valorará una respuesta positiva al tratamiento si la calificación baja un 25% o más con respecto a la basal.

Existen dos artículos recientes de revisión, (Bushe CJ y col., 2014; Schwartz S y col., 2014) que realizan una análisis exhaustivo de los metaanálisis realizados previamente, comparando la eficacia de la ATX frente al placebo y también la comparan frente al MPH. La mayoría de los estudios revisados, dan una superioridad al MPH y resto de fármacos psicoestimulantes (anfetaminas y sales de amfetaminas) frente a la ATX (Faraone SV y col., 2009; NICE guidelines, 2008) en el tratamiento del TDAH. Estudios posteriores discrepan, aportando estudios comparativos entre pacientes afectados de TDAH en tratamiento con ATX o MPH con un mínimo de 6 semanas de tratamiento (Hazell PL y col., 2011; Kratochvil CJ y col., 2008) sugiriendo que la efectividad de la ATX aumenta a partir de las 6 semanas de tratamiento e incluso sigue aumentando a las 10 y 12 semanas de tratamiento ((Montoya A y col., 2009, Newcorn JH y col., 2008, Dickson RA y col., 2011), igualándose a la del MPH. Al parecer, la igualdad en la eficacia entre estos dos fármacos es más evidente cuando además de realizar la comparación entre tratamientos superiores a 6 semanas, los pacientes que se comparan, son “naïves” para la ATX, es decir que no han tomado previamente psicoestimulantes (Newcorn JH y col., 2008, Vaughan B y col., 2009).

El inicio de la respuesta clínica (reducción superior al 25% en TDAH-RS) al tratamiento con ATX tiene lugar a las 3,7 semanas, a diferencia del MPH que presenta un inicio de respuesta mucho más rápido.

La ATX está especialmente indicada en casos de mala tolerabilidad o no respuesta al MPH (aproximadamente un 30%) y también indicado en pacientes que asocian un trastorno de ansiedad o tics, como comorbilidad. Utilizada también como alternativa a los psicoestimulantes, muchas veces rechazados por los padres de estos pacientes, debido a su posible potencial de abuso (Upadhyaya HP y col., 2013; Caballero J y col., 2003). Sin embargo, existe una proporción de niños que no responderá al tratamiento con ATX. Las causas de esta falta de respuesta pueden ser variables, pero se considera que la variabilidad farmacocinética y la falta de cumplimiento terapéutico pueden ser relevantes.

Se ha sugerido que la ATX podría ser más eficaz en el subtipo intento del TDAH que en los otros dos (combinado, hiperactivo-impulsivo). Un metaanálisis publicado en 2007, reveló que realmente la ATX era relativamente más eficaz en el subtipo intento del TDAH que en los otros dos subtipos: combinado, hiperactivo-impulsivo (Cheng JY y col., 2007). Pero posteriormente, no se han obtenido estos resultados, siendo la ATX igualmente eficaz en el TDAH combinado que en el TDAH inatento (Ercan ES y col., 2013).

También se ha estudiado la eficacia de la ATX según distintas áreas geográficas, Rusia, Europa, América del norte y Asia. Comparadas aisladamente, no se han encontrado diferencias significativas pero, al comparar la comunidad asiática frente a las otras tres, la ATX es significativamente menos eficaz en este grupo poblacional (Tanaka Y y col., 2013).

### **1.2.10. Monitorización en matrices biológicas**

En 1985 aparece la primera publicación acerca de la farmacocinética de la ATX (Farid N y col., 1985). Refieren que es un fármaco antidepresivo, acción inicialmente buscada, y que a diferencia de los antidepresivos tricíclicos, la ATX muestra una menor actividad anticolinérgica. Se trata de un estudio realizado en 11 adultos sanos a los que a 4, se les administró ATX en dosis única (90 mg) y a 7, en múltiples dosis 20 mg/12 horas o 40 mg/12 horas. Se calculó la semivida de eliminación de la ATX que resultó ser de  $4,3\pm 0,5$  horas, con un aclaramiento plasmático de  $0,60\pm 0,14$  L/kg/h y un volumen de distribución de  $3,7\pm 0,9$  L/kg tras la dosis única de 90mg. En los pacientes que tomaron múltiples dosis, la semivida de eliminación de la ATX fue de  $4,6\pm 0,5$  horas en 5 sujetos, mientras que en los otros dos fue de 19 horas.

Es posteriormente al 2000 cuando aparecen más estudios farmacocinéticos de la ATX en plasma y/o orina, pero ninguno en matrices biológicas no convencionales (saliva, cabello y sudor) y la mayoría de ellos fueron realizados en población adulta (Sauer JM y col., 2003; Patel C y col., 2007; Cui Y y col., 2007; Zhu HJ y col., 2006; Appel DI y col., 2012; Guo W y col., 2007).

### **1.3. Matrices biológicas no convencionales**

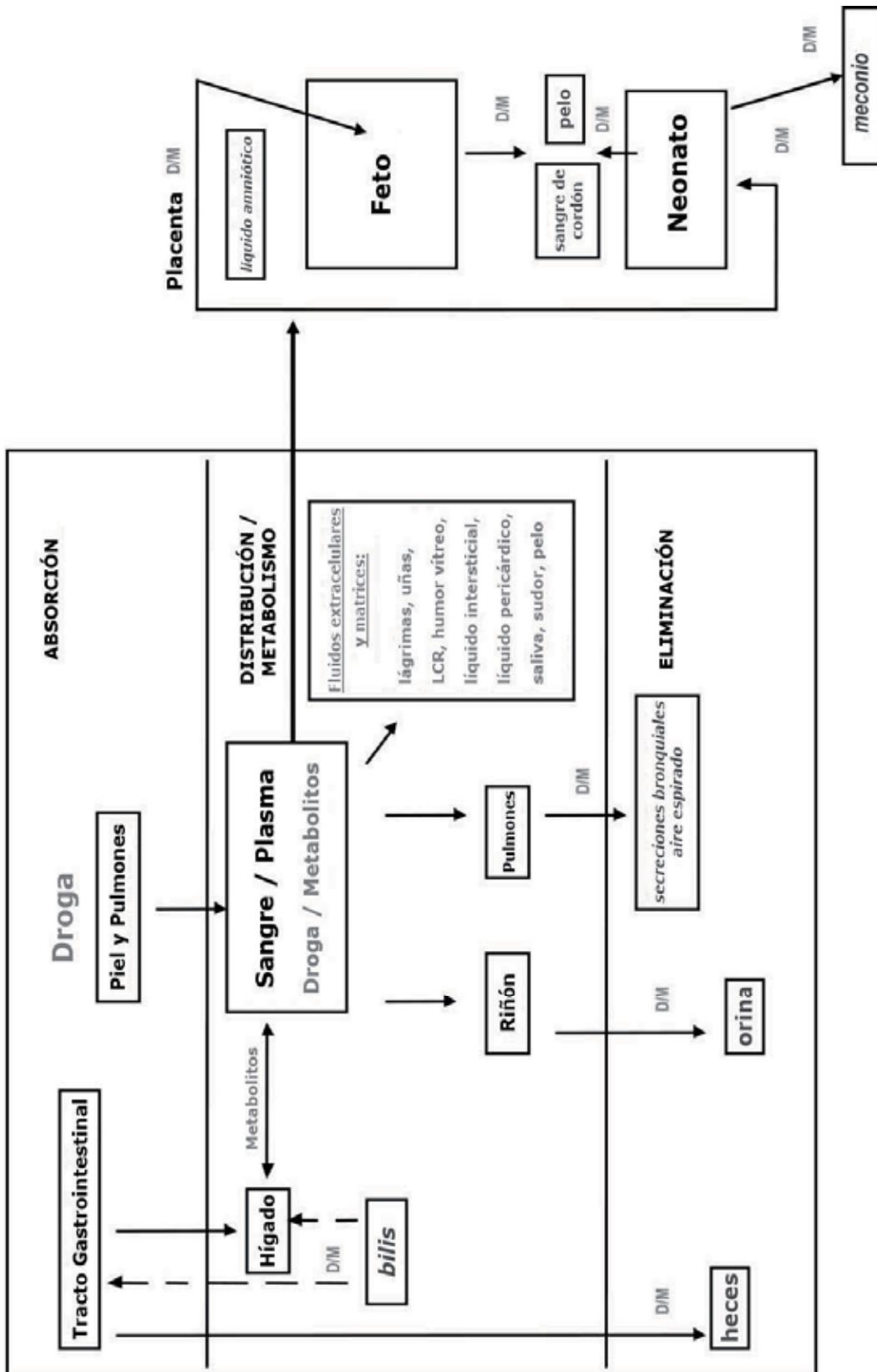
#### **1.3.1. Introducción**

Las matrices biológicas, más comúnmente usadas para la monitorización de fármacos, son la sangre (plasma) y la orina, siendo el plasma la matriz biológica tradicionalmente usada, dado que permite un estudio farmacocinético más detallado, por la posibilidad de sacar muestras en tiempos determinados. Pero tiene la desventaja de precisar de una técnica invasiva para su recolección, por lo que es rechazada en la edad pediátrica, tanto por los niños como por sus padres o cuidadores, por la molestia que causa en los primeros. La orina, en cambio, no ocasiona molestias el obtenerla, siendo por ello mejor aceptada en la población pediátrica, pero nos da menos información que el plasma. Es una matriz más usada en toxicología, concretamente es la de elección en los estudios realizados para la determinación de las sustancias de abuso.

Ha sido en los últimos años cuando se han utilizado otras matrices o fluidos, para realizar estudios de farmacocinética y monitorización de fármacos. El paso del fármaco de la sangre hacia otro fluido, ha sido ampliamente estudiado para algunas de ellas como la saliva, líquido cefalorraquídeo, bilis, líquido amniótico, leche materna y semen, pero no ha sido tan estudiado en otras matrices como las lágrimas, sudor, cabello, uñas, secreciones bronquiales, líquido peritoneal, fluidos intestinales, heces, moco cervical, sangre fetal y líquido amniótico (Pichini S y col., 1996) (Figura 4).

En el caso de la ATX, el uso de matrices biológicas convencionales, es decir plasma u orina, para monitorizarla y conocer así mejor su farmacocinética, son escasos. El primero de ellos data de 1985, donde se monitoriza la ATX (en esa época conocida como tomoxetina) en plasma y orina en 10 adultos sanos, usando un método cromatográfico (Farid N y col., 1985). Es 18 años más tarde, cuando se publica el primer estudio en niños, donde se analiza las concentraciones en plasma de ATX de 21 niños afectados de TDAH así como las características farmacocinéticas del fármaco (Witcher JW y col., 2003).

Figura 4: Esquema de distribución de los fármacos y drogas en el cuerpo humano



Los primeros estudios que existen, acerca de la monitorización de las concentraciones de ATX en matrices biológicas no convencionales (saliva, cabello y sudor), en niños diagnosticados de TDAH en tratamiento continuado con ATX, fueron realizados por nuestro grupo en 2012 (Marchei E y col., 2012) y posteriormente se han realizado los trabajos de los que parte esta tesis (Papaseit E y col., 2012; Papaseit E y col., 2012; Machei E y col., 2013).

Describimos a continuación, las distintas matrices biológicas no convencionales de uso en pediatría para la monitorización de fármacos

### **1.3.2. Saliva**

La saliva está producida principalmente por las glándulas salivares mayores: submandibular, parótidas y sublinguales. Pero un pequeño porcentaje de la saliva procede de pequeñas glándulas situadas en labios, lengua y paladar (Kidwell DA y col., 1998). El adulto produce 0,1-10 ml/minuto, llegando a un volumen diario de 500-1500 ml/día.

La monitorización de los fármacos en la saliva se describe en los últimos años como una alternativa a la sangre, después de demostrar una correlación entre las concentraciones del fármaco en plasma y en saliva (Liu H y col., 1999; Navarro M y col., 2002; Pujadas M y col., 2007; Ventura M y col., 2007). Además se ha visto que los fármacos y sus metabolitos permanecen estables en la saliva con mínimos efectos a causa del pH de la saliva o de la estimulación del flujo salival. El pH de la saliva oscila entre 6,2-7,4. Ya en 1987 se publica el primer estudio sobre la farmacocinética del MPH en saliva, fármaco utilizado en el TDAH como la ATX (Greenhill LL y col., 1987).

Ofrece varias ventajas con respecto a la sangre pues es muy fácil su obtención, dado que la muestra puede recogerse por el mismo paciente o cuidador (en el caso de los niños) de forma ambulatoria, por lo que no precisa realizarse en el hospital. Además su obtención no ocasiona ninguna incomodidad para el individuo, dado que no precisa de técnicas invasivas y por ello resulta muy interesante en pediatría. Resulta también útil cuando se requieren muestras seriadas y no es posible la colocación de una vía venosa periférica o la extracción del volumen de sangre necesario. Pero presenta la desventaja de recogerse

volúmenes de muestra pequeños en comparación con el plasma y presentar en general, concentraciones bajas de fármaco o metabolito a estudiar. De todas formas la mejoría de los métodos cromatográficos ha aumentado la sensibilidad de los métodos analíticos en muestras de pequeño volumen, resolviendo así este inconveniente (Bosker WM y col., 2009).

### **1.3.3. Lágrimas**

En los últimos años se han desarrollado métodos más sensibles para la determinación de fármacos en volúmenes pequeños como pueden ser las lágrimas (Van Haeringen NJ, 1985).

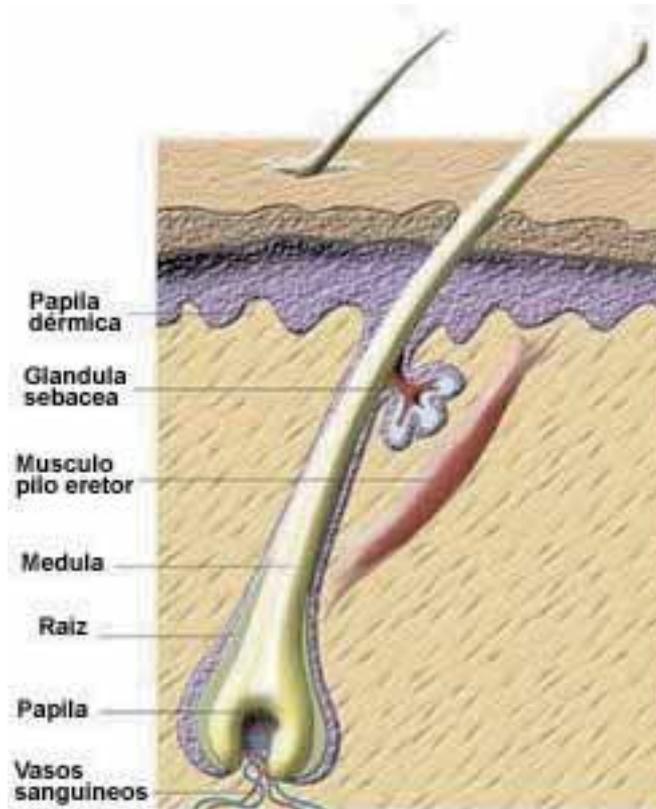
Las lágrimas, como matriz biológica tienen la ventaja, como la saliva, de no ser un fluido que para su obtención cause incomodidad, en el individuo del que proceden, siempre y cuando se utilice un estimulante para su obtención. Por ello es una matriz interesante para su uso en niños.

Además tiene una composición más homogénea y constante que la saliva.

Sin embargo la razón de concentración lágrima/plasma no tiene una buena correlación ni está cercano a la unidad para ciertos fármacos. Por ello no se considera una matriz útil para la monitorización de fármacos.

### **1.3.4. Pelo**

El pelo está formado por un 65-95% de proteínas, 1-9% de lípidos y escasas cantidades de polisacáridos y agua. Se compone principalmente de 3 capas que de fuera a dentro son: cutícula, córtex y médula. La cutícula, que es la capa más externa y la que protege al cabello del medio ambiente, va deteriorándose con la edad y también por las radiaciones ultravioletas o cosméticos (Jurado C y col., 1997), pudiendo entonces influenciar en el depósito y estabilidad de las sustancias (drogas o fármacos) en el cabello (Figura 5).

**Figura 5: Estructura del pelo**

Los fármacos se pueden incorporar al pelo y permanecer de forma indefinida (Goulé JP y col., 1996) mostrando consumos anteriores a la toma de la muestra. Los fármacos, drogas o tóxicos se incorporan al pelo por distintas vías: a) por difusión activa o pasiva desde el torrente sanguíneo que nutre la papila dérmica, incorporándose en el proceso de crecimiento del pelo, b) desde el sudor y otras secreciones que bañan al pelo y, c) por depósito directo en el pelo de las sustancias que se encuentran en el ambiente (Figura 5).

La muestra de cabello puede obtenerse de cualquier zona de la calota, pero se prefiere el área occipital donde el pelo crece de forma más uniforme y, en la que el número de folículos en fase anágena (crecimiento activo) es más constante, además de estar menos sujeta a variaciones derivadas de la edad o del sexo (Society of hair testing, 2004). Para obtener la muestra, el mechón se debe cortar con una tijera lo más próxima al cuero cabelludo. Posteriormente el mechón de cabello se fija en un papel indicando cual es la zona proximal (más cercana a la calota), para así poder llevar a cabo un correcto análisis segmentario (Ver figura 6).

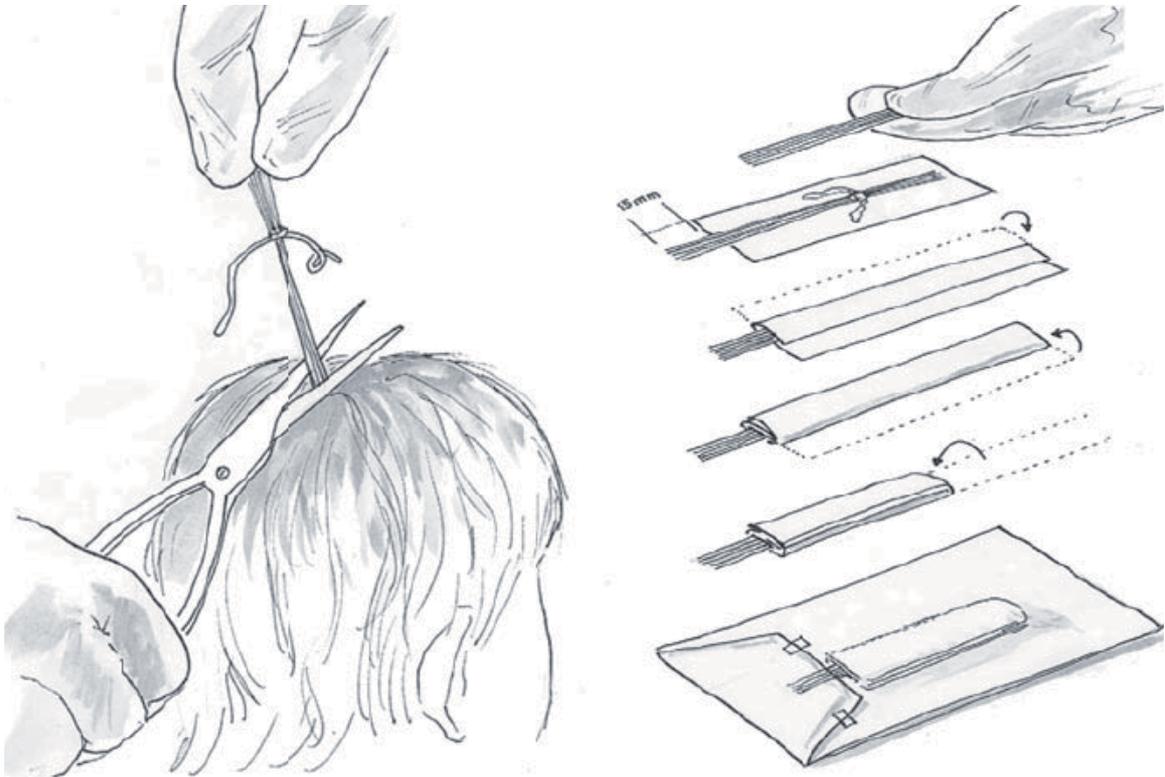
El cabello crece a un ritmo promedio de 1 cm/mes, aunque existe alguna variación según el sexo, la edad y la etnia (Wennig R y col., 2000). El pelo proporciona una ventana de detección que es mucho más amplia (semanas o meses) respecto al plasma o la orina, pues en estas matrices, las concentraciones de la sustancia a estudiar disminuyen rápidamente en un período de tiempo relativamente corto (del orden de horas o días) (Pichini S y col., 1996).

El análisis de los distintos segmentos de cabello, permite el conocer si ha existido una exposición a una sustancia (fármaco, droga, o tóxico) en el tiempo, o el seguimiento del cumplimiento de la prescripción de un fármaco en diferentes períodos de tiempo. Aproximadamente cada centímetro de cabello representa un mes de exposición o de administración de la sustancia. En un trabajo previo de nuestro grupo, se ha descrito una metodología de laboratorio experimental para el análisis del MPH en el cabello (Marchei E y col., 2008).

El pelo axilar y púbico ha sido utilizado principalmente en investigaciones toxicológicas. De hecho, algunos autores refieren que ciertas drogas de abuso (metadona, cocaína, morfina), están mas concentradas en el pelo axilar o púbico que en el cabello (Pichinni S y col., 1996).

Aunque tiene el inconveniente de ser difícil la detección de bajas concentraciones del fármaco, como resultaría de una toma única o consumos agudos de una sustancia, el cabello es una matriz biológica de obtención simple y no cruenta y por ello bien aceptada por pacientes no colaboradores como suelen ser los niños. Resulta también fácil, comparado con el plasma o la orina, obtener una cantidad suficiente de muestra. Además no precisa de condiciones especiales para su conservación, y es difícil de adulterar (Dolan K y col., 2004).

**Figura 6: Mecanismo para la recogida de muestra de cabello**



### **1.3.5. Sudor**

El sudor está compuesto principalmente por agua, en un 99%. Se produce mayoritariamente por las glándulas exocrinas. Las glándulas apocrinas producen también sudor, pero en áreas determinadas de la piel como es la de las axilas, área púbica y áreolas mamarias. Aproximadamente el 50% de la producción total de sudor se produce por el tronco, el 25% por las extremidades inferiores y el otro 25% restante por las extremidades superiores y la cabeza (Kidwell DA y col., 1998).

Desde 1911 se sabe que las drogas ingeridas por un individuo se excretan por el sudor, pero dados los problemas de recolección de esta matriz biológica en esa época, no fue hasta finales del siglo pasado en que Phillips M. diseña un parche oclusivo adhesivo para su recolección y aparecen posteriormente los primeros estudios en esta matriz biológica (Phillips M y col., 1980; De Giovanni N y col., 2013).

Es una matriz biológica alternativa que ofrece las ventajas de: a) poder obtener esta matriz por un método muy poco invasivo (a través de parches adhesivos) por lo que es bien aceptada por el individuo, sobre todo por los niños, b) ofrecer una ventana de detección mucho más amplia que la orina (2-3 días), que puede llegar hasta 14 días (Dolan K y col., 2004), c) el sistema de recolección es muy sencillo y no requiere de personal especializado para ello, solo un sencillo entrenamiento (De Giovanni N y col., 2013).

Las desventajas de esta matriz son: a) las bajas concentraciones de sustancia (fármacos, tóxicos o drogas) que se detectan, sobre todo si la comparamos con la orina que es también una matriz de acumulación, b) hay que tener en cuenta que puede existir un riesgo de contaminación ambiental del parche al colocarlo y al extraerlo, c) el efecto del ejercicio intenso en la eliminación de sustancias por el sudor y su recolección en el parche, se desconoce y puede falsear los resultados. Actualmente gracias al aumento de sensibilidad que ofrecen los nuevos métodos de análisis, a pesar del escaso volumen de sudor que se puede obtener de un individuo, varios autores recomiendan su uso (Maurer HH y col., 2010; Kintz P y col., 1996).

Así como el MPH, un derivado de la anfetamina usado también en el tratamiento

del TDAH, se ha detectado en el sudor (Marchei E y col., 2010), no existe información sobre la excreción de ATX y sus metabolitos en esta matriz biológica.

### **1.3.6. Uñas**

Como el pelo, es una matriz donde los fármacos tienden a acumularse y permanecer allí durante bastante tiempo. De hecho algunos autores refieren haber encontrado la misma cantidad de tóxico en las uñas, concretamente de cocaína, que el hallado en el cabello (Suzuki S y col., 1989).

Las sustancias (fármacos, tóxicos o drogas) se incorporan a la uña a través de dos vías: a) a través del torrente circulatorio llegan a la matriz ungueal y de allí a la raíz de la uña, donde se incorporan y la van impregnando con el crecimiento de ésta, b) desde el lecho ungueal se incorpora a la uña en crecimiento desde la lúnula hasta el margen libre o distal.

Debido al acúmulo de los fármacos en las uñas y a su lenta desaparición, se han podido reducir la duración de los tratamiento antifúngicos de la tiña ungueal.

También como las matrices anteriores, no es invasiva y es sencilla de obtener.

### **1.3.7. Líquido cefalorraquídeo**

A diferencia de las anteriores el LCR es una matriz cruenta, pues requiere de técnicas invasivas para su obtención y también de cierta pericia. Pero es el fluido que más información nos va a dar del efecto de los fármacos a nivel del sistema nervioso central. Así podemos saber si las concentraciones del fármaco en el LCR son las necesarias para conseguir el efecto farmacológico deseado o si por el contrario, el fármaco no ha pasado bien la barrera hematoencefálica y por ello el paciente no experimenta mejoría.

Resulta muy interesante en la monitorización de los antibióticos en el caso de las infecciones del SNC, pues a través de los estudios farmacocinéticos, se llega a conocer la concentración mínima inhibitoria (CMI) del antibiótico, necesaria para erradicar al patógeno (Luer MS y col.,1993). Interesante también esta matriz para monitorizar a los psicofármacos, dado su acción principal en el SNC, pues nos podrá permitir establecer una correlación entre la concentración del fármaco, su

eficacia clínica y su posible toxicidad (Blom GL y col.,1977; Houghton GW y col., 1975).

#### **1.3.8. Secreciones bronquiales**

Se trata de una matriz biológica cuya obtención precisa de técnicas muy invasivas. Para acceder al área traqueobronquial se realiza a través de la cánula de traqueostomía o del tubo endo o naso traqueal.

La monitorización de fármacos en esta matriz ha sido utilizada para los antibióticos, para así tener la seguridad de si pasan la barrera broncoalveolar y en que concentración, y si alcanzan la CMI para erradicar al microbio responsable de la bronquitis o neumonía que presenta el paciente (Wong GA y col., 1975). Parece que en las infecciones respiratorias resistentes a los antibióticos, la administración intratraqueal de los aminoglucósidos, es mucho más eficaz que su administración vía parenteral (Stillwell PC y col., 1988).

#### **1.3.9. Líquido peritoneal**

Es una matriz muy útil para la monitorización de antibióticos en el caso de la peritonitis. La desventaja es que se precisa de una técnica cruenta para su obtención. En pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria, se ha demostrado que la administración intraperitoneal de ciertos antibióticos mejora su absorción y se consiguen las concentraciones del antibiótico necesarias para poder ejercer su acción con mayor seguridad, que si la administración del antibiótico se realiza por vía parenteral (Somani P y col., 1982).

#### **1.3.10. Líquido intersticial**

Es una matriz utilizada principalmente para monitorizar los fármacos que tratan enfermedades de la piel y que por ello deben alcanzar concentraciones necesarias en este fluido para ejercer correctamente su acción. La recogida del fluido es también invasiva, pero menos cruenta que en las tres matrices anteriores. Se utiliza un sistema que se aplica en la piel y que va conectado a una bomba de succión. El líquido intersticial se acumula en pequeñas vesículas

que posteriormente se puncionan con aguja fina y jeringuilla para su extracción (Herfst MJ y col., 1980).

Interesantes han sido los estudios realizados en neonatos, pues se ha visto que debido a la inmadurez del estrato corneo que tienen los recién nacidos, presentan una rápida absorción de los fármacos a través de la piel, comparado con niños mayores o adultos. Los estudios se han podido realizar por métodos no cruentos utilizando determinaciones transcutáneas que han sido validadas, y así se ha podido correlacionar las concentraciones del fármaco a nivel intersticial con las plasmáticas, de cara a poder utilizar algún día la monitorización percutánea en este grupo de edad (Murphy MG y col., 1990).

#### **1.3.11. Bilis**

Por la bilis se excretan abundantes fármacos y sus metabolitos, pero es una matriz difícilmente accesible excepto en pacientes que han sido sometidos a una intervención de la vía biliar y son portadores de un tubo de drenaje, a través del cual se puede obtener la muestra (Rollins DE y col., 1979). Por ello existen pocos estudios que utilicen esta matriz.

#### **1.3.12. Otras matrices**

La sangre de cordón umbilical, la placenta y el líquido amniótico, son matrices útiles para valorar el grado de exposición fetal a ciertos fármacos. Es ya conocido que prácticamente todos los fármacos que toma la madre atraviesan la barrera placentaria, (Pacifci GM y col., 1995), pero no todos alcanzan las concentraciones necesarias para tratar, por ejemplo, una infección fetal. De ahí la utilidad de la monitorización de ciertos fármacos para poder optimizar su administración y dosificación.

La leche materna ha sido estudiada para conocer la excreción de distintos fármacos por esta vía y su posible afectación al recién nacido. Actualmente se sabe que la mayoría de los fármacos se excretan por la leche materna pero alcanzan unas concentraciones bajas (1-10%) en este fluido. No es rara la necesidad de medicación psicótropa para la madre en los primeros meses tras el parto (Pons G y col., 1994). Por ello se ha estudiado la secreción de estos

fármacos en la leche materna y así minimizar los efectos en el recién nacido, permitiendo la lactancia en el caso de excreciones bajas. Sin embargo, serían necesarios más estudios prospectivos para estudiar los efectos a largo plazo de la ingesta diaria de estas bajas concentraciones por el niño (Misri S y col., 1991).

El semen, es otra matriz que ha sido principalmente utilizada para medir concentraciones de antibióticos en el caso de infecciones locales o sistémicas con implicación testicular.

### **1.3.13. Estudios previos de la Atomoxetina en población pediátrica**

Existe solo un estudio previo al nuestro publicado en 2003 por Witcher (Witcher JW y col., 2003). En él se analiza una población de 21 niños afectados de TDAH de edades comprendidas entre 7 y 14 años (17 niños y 4 niñas), de los que 17 eran caucásicos, 1 hispano americano y 3 afroamericanos. Todos ellos se genotiparon para el CYP2D6 resultando ser toda la muestra metabolizadores rápidos.

Ninguno de ellos tomaba medicación concomitante.

Los pacientes se dividieron en dos grupos para realizar dos estudios diferentes dando la opción de realizar el primero y luego seguir con el segundo estudio:

- 1er Estudio: Estudio de la concentración plasmática de ATX tras la toma de una dosis única. Se administraba a los pacientes una única dosis de 10 mg y se analizaban las concentraciones de ATX y sus metabolitos (4-OH-ATX y N-des-ATX) en plasma a la 1,2,4,8,12 y 24 h post administración de la dosis. N= 7 pacientes
- 2º Estudio: Estudio de la concentración plasmática de ATX tras la toma de 20-45 mg/12h (40-90 mg/día ATX, respectivamente). Los pacientes de este grupo debían haber recibido el tratamiento mínimo durante 11 semanas previas al estudio. Se analizaron las concentraciones de ATX y sus metabolitos (4-OH-ATX y N-des-ATX) en plasma a la 1,2,4,8,12 y 24 horas post administración de la dosis. N= 16 pacientes (2 habían participado en el estudio anterior)

Los resultados de Witcher y col. sobre la farmacocinética de la ATX en plasma según los dos estudios realizados, se reflejan en la tabla 5. Este autor comparó sus resultados con estudios realizados sobre la farmacocinética de la ATX en

población adulta, no encontrando diferencias significativas, por lo que concluyó que el sistema enzimático CYP2D6 se comportaba igual al del adulto en pacientes de edad igual o superior a los 7 años.

**Tabla 5: Perfil farmacocinético de la Atomoxetina y sus metabolitos según el estudio de Witcher JW y col.**

	TIPO DE ESTUDIO	
	Dosis única 10 mg/día (0,27 mg/kg/día) n=7 pacientes	Múltiples dosis 40-90 mg/día (0,48-1,62 mg/kg/día) n=16 pacientes
<b>ATX</b>		
- C <sub>max</sub> (ng/mL)	144	537
- T <sub>max</sub> (h)	2	1,73
- t1/2 / (h)	3,12	3,28
- AUC (ng/mL)	645	2250
<b>4-OH-ATX</b>		
- C <sub>max</sub> (ng/mL)	258	9,98
- T <sub>max</sub> (h)	2	2
- AUC (ng/mL)	27,4	71,7
<b>N-des-ATX</b>		
- C <sub>max</sub> (ng/mL)	5,07	22,67
- T <sub>max</sub> (h)	2	2
- AUC (ng/mL)	51,7	158



## **2. JUSTIFICACIÓN**



El TDAH, es la alteración neuroconductual más frecuente en la infancia y el trastorno psiquiátrico más prevalente en niños escolares. El MPH y la ATX son las medicaciones más comúnmente utilizadas en su manejo, siendo la ATX el fármaco que tiene la aprobación más reciente para su uso en el TDAH.

Sería importante contar con más datos sobre la farmacocinética de la atomoxetina y conocer la utilidad de las matrices biológicas no convencionales para monitorizar el tratamiento con ATX de forma no invasiva. De esta forma, se podría asegurar el cumplimiento de la prescripción, evaluar la eficacia en función de la dosificación y optimizar la dosificación, dado el mejor conocimiento del metabolismo de este fármaco. Así evitaríamos efectos secundarios por dosificación excesiva y el abandono del tratamiento, que puede venir ocasionado por la ineficacia debida a la infra dosificación.



### **3. HIPÓTESIS**



1. La ATX, por sus características fisicoquímicas, se encontrará en concentraciones detectables en la saliva, cabello y probablemente el sudor.
2. Las concentraciones de ATX en saliva estarán relacionadas con las concentraciones en plasma.
3. Las concentraciones de ATX en sudor probablemente no estarán relacionadas con las del plasma.
4. La ATX se encontrará en el cabello y sus concentraciones podrían utilizarse para evaluar la adherencia al tratamiento.
5. Las concentraciones de ATX y sus metabolitos en el cabello se correlacionarán con la dosis/posología, no existirá esta relación para la saliva y el sudor.
6. Las matrices biológicas alternativas estudiadas, son útiles para la monitorización de este fármaco en la práctica clínica habitual.



## **4. OBJETIVOS**



1. Determinar las concentraciones de ATX y sus metabolitos (4-OH-ATX y N-des-ATX) en matrices biológicas convencionales sangre y orina y matrices biológicas no convencionales, saliva, sudor y cabello, en niños con TDAH tratados con ATX con distintas pautas de dosificación.
2. Establecer si existe correlación entre las concentraciones del fármaco en la saliva y su presencia en el plasma.
3. Establecer si existe correlación entre las concentraciones del fármaco en el sudor y su presencia en el plasma.
4. Evaluar la utilidad del cabello para conocer la adherencia al tratamiento con ATX.
5. Establecer si existe correlación entre la dosificación/posología de la ATX y las concentraciones de ATX y sus metabolitos en la saliva, el sudor y el cabello.
6. Valorar la utilidad de las matrices biológicas no convencionales en pediatría para la monitorización de este fármaco en la práctica clínica.



## **5. PACIENTES Y MÉTODOS**



## 5.1 Pacientes

Los pacientes incluidos en este estudio son niños de 6 a 18 años, diagnosticados de TDAH y tratados con ATX (Stratera<sup>®</sup>, Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA) de forma continuada al menos durante 3 meses. Los pacientes proceden de la consulta de Neuropediatría del Parc de Salut Mar-Hospital del Mar de Barcelona. En esta consulta se siguen aproximadamente 50 pacientes con TDAH y se realizan aproximadamente 3-5 primeras visitas al mes de esta patología.

- Criterios inclusión:
  1. Niños afectos de TDAH en tratamiento con ATX al menos durante 3 meses.
  2. Consentimiento informado de los tutores y asentimiento de los menores para participar.
- Criterios exclusión:
  1. Negativa a participar en el estudio.
  2. No firmar el consentimiento informado
  3. Niños con TDAH tratados con ATX durante un periodo inferior a 3 meses.
  4. Incumplimiento del tratamiento.
  5. No presentación para la recogida de muestras.
  6. Enfermedades concomitantes agudas o crónicas que afecten a la cinética de los medicamentos.

De nueve pacientes que cumplían los criterios de inclusión, se incluyeron un total de seis: Un niño de 7 años y cinco adolescentes (tres varones y dos niñas). Tres de los adolescentes tomaban medicación concomitante: El paciente 2 tomaba 10 mg de RSP al día, el paciente 5 tomaba 900 mg de CBZ al día y el paciente 6 tomaba 75 mg de SRT al día y 1 mg de RSP al día (Tabla 6). Se incluyeron seis pacientes porque ya es un número suficiente para realizar un estudio farmacocinético.

**Tabla 6: Muestra de los pacientes del estudio**

Paciente	Sexo	Edad (años)	Superficie Corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis ATX (mg/día) (mg/peso/día)	Medicación concomitante
1	M	14	1,39	40 / 0,89	No
2	V	12	1,55	40 / 0,69	RSP 10 mg/día
3	V	7	0,92	40 / 1,38	No
4	V	16	1,72	60 / 1,42	No
5	M	12	1,14	60 / 1,79	CBZ 900 mg/día
6	V	16	1,80	18 / 0,26	SRT 75 mg/día RSP 1 mg/día

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del IMAS (CEIC-IMAS). Se ha seguido la normativa legal sobre la confidencialidad de los datos (Ley Orgánica 15/1999 del 13 de Diciembre de protección de datos de carácter personal (LOPD))

## 5.2 Métodos

Los pacientes se distribuyeron en dos grupos de 3 para realizar el estudio. Cada grupo fue citado en la Unidad de Investigación Clínica del IMIM, con diferencia de 7 días, donde permanecieron, acompañados de sus padres, personal médico y de enfermería, durante 13 horas.

Los pacientes acudieron en ayunas de 10 horas y sin haber tomado ninguna medicación esa mañana. Todos ellos presentaban un ayuno de 2h de agua, 24h de alcohol y 24 horas de café, cola o cacao.

Desayunaron y comieron en el laboratorio sin restricciones dietéticas de ningún tipo.

No realizaron actividades deportivas sino más bien sedentarias (ver la televisión, juegos de mesa, lectura, etc...) durante todo ese tiempo.

### **5.2.1 Cuestionario de prescripción de ATX y del cumplimiento de la misma.**

El personal médico interrogó a los padres o tutores legales sobre la prescripción de la ATX

Tiempo desde el inicio del tratamiento.

Dosis de ATX, pauta de administración.

Descanso o no en los fines de semana.

Efectos secundarios.

Evolución clínica.

Toma de otros fármacos concomitantes: dosis, pauta de administración.

Los datos coincidían con los recogidos en la historia clínica de cada paciente.

### **5.2.2 Determinación de ATX, 4-OH-ATX y N- des-ATX en muestras de sangre**

Previa aplicación de anestesia tópica (EMLA<sup>®</sup>) en las zonas posibles de venopunción (ambas extremidades superiores) durante 20-30 minutos, se colocó una vía venosa no traumática (Abbocath<sup>®</sup>) variando el calibre en función de la edad del paciente, con alargadera, para facilitar las sucesivas extracciones de las muestras de sangre.

Se extrajo una muestra de 3,5 ml de sangre usando el sistema Vacutainer<sup>®</sup> y tubos de heparina litio, pre-dosis y posteriormente a la hora, dos horas, tres horas, seis horas y doce horas de la administración de la ATX, que se administró en su dosis habitual (Tabla 7).

Los pacientes que tomaban medicación concomitante, la tomaron según su prescripción usual.

Esas muestras se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos a 4°C. Se almacenó el plasma en alícuotas de 1ml en un congelador a -20°C hasta su posterior análisis.

Las muestras fueron enviadas al Istituto Superiore di Sanità de Roma, Italia, donde se realizó el análisis cromatográfico .

### **5.2.3. Determinación de ATX, 4-OH-ATX y N-des-ATX en muestras de orina**

La orina se fue recogiendo una vez administrada la dosis de ATX durante las primeras 6 horas (Tabla 7).

Cada paciente tenía un recipiente individualizado para su recolección.

Las muestras se almacenaron a -20°C hasta su posterior análisis.

Las muestras fueron enviadas al Istituto Superiore di Sanità de Roma , Italia, donde se realizó el análisis cromatográfico.

### **5.2.4 Determinación de ATX, 4-OH-ATX y N-des-ATX en muestras de saliva**

La saliva se recogió en tubos de polipropileno sin conservantes durante 5 minutos, en los mismos tiempos de recogida de la sangre. Los niños vertían la saliva de forma espontánea, animados por el personal sanitario. No se utilizó ningún instrumento ni fármaco estimulante de la producción de saliva para su obtención.

Se recogió 1 ml predosis de ATX, y posteriormente la misma cantidad a la hora, dos horas, tres horas, seis horas y doce horas de su administración (Tabla 7).

El pH de las muestras de saliva fue medido en las tomas de todas las muestras con un pH indicador Riedel-de-Haën (Hannover, Germany) obteniéndose valores entre 6,4-8,0 (incrementos de 0,2 pH unidades). Dos observadores externos recogían estos valores.

La saliva se almacenó a -20° hasta su posterior análisis.

Las muestras fueron enviadas al Istituto Superiore di Sanità de Roma, Italia donde se realizó el análisis cromatográfico.

### **5.2.5. Determinación de ATX, 4-OH-ATX y N-des-ATX en muestras de cabello**

Se obtuvo solo una muestra de cabello antes de la toma de la ATX, de cada niño.

Previamente, durante la captación de pacientes, una vez los padres o cuidadores aceptaban incluir a su hijo/a en el estudio, se les aconsejó no cortarles el cabello al menos durante dos meses.

La muestra de cabello fue un mechón de 0,5 mm de diámetro (al menos 100mg), recogido de la parte posterior de la cabeza y cortado, en el tiempo 0, con tijeras

de acero inoxidable, lo más cerca posible del cuero cabelludo (Tabla 7). Posteriormente, el mechón de cabello se sujetaba a un papel blanco, señalando el extremo proximal y el extremo distal al cuero cabelludo. El papel se plegó envolviendo el mechón. Las muestras se introdujeron cada una de ellas en un sobre, y se guardaron a temperatura ambiente hasta su posterior análisis.

Las muestras de cabello se analizaron en segmentos de 1,5 cm, dado que la longitud mínima de los mechones de cabello recogidos fue de 1,5 cm. Cada centímetro y medio representa aproximadamente un periodo de un mes y medio. Estas muestras se almacenaron a temperatura ambiente hasta su posterior análisis.

Las muestras fueron enviadas al Istituto Superiore di Sanità de Roma, Italia donde se realizó el análisis cromatográfico.

#### **5.2.6. Determinación de ATX, 4-OH-ATX y N-des-ATX en muestras de sudor**

Para la recogida de las muestras de sudor se utilizaron los parches Oper por<sup>®</sup> apósito quirúrgico autoadhesivo IHT de 7,2 x 5 cm.

Al llegar al laboratorio, después de la colocación del anestésico tópico en los antebrazos de todos los sujetos, para realizar después la venopunción, se colocaron 4 parches en la espalda de cada niño, previa limpieza de la piel con solución alcohólica al 70%.

Los parches se extrajeron por el personal del laboratorio usando unas pinzas, instruyendo a los padres en la última extracción. El primero se extrajo justo antes de administrar el fármaco, el segundo a las seis horas, el tercero a las doce horas y el cuarto se extrajo en domicilio a las veinticuatro horas post administración de la ATX. Este último parche los padres lo guardaron en nevera hasta su entrega en el laboratorio al día siguiente (Tabla 7).

Los parches permanecieron perfectamente colocados hasta su extracción. Se guardaron en bolsas de plástico a -20° de temperatura hasta su posterior análisis. Las muestras fueron enviadas al Istituto Superiore di Sanità de Roma, Italia, donde se realizó el análisis cromatográfico.

**Tabla 7: Tabla de recogida temporal de las muestras biológicas**

	HORA DE RECOGIDA DE LA MUESTRA (h)							
	0	1	2	3	6	12	24	
<b>MATRICES</b>								
<b>BIOLOGICAS</b>								
<b>Cabello</b>	x							
<b>Plasma</b>	x	x	x	x	x	x		
<b>Saliva</b>	x	x	x	x	x	x		
<b>Sudor</b>	x					x	x	x
<b>Orina</b>						x		

### 5.2.7. Método analítico

Las muestras se analizaron por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) en el laboratorio del Istituto Superiore di Sanità de de Roma, Italia, bajo la dirección de la Dra. Simona Pichini.

Este método fue validado previamente con 20 donantes sanos de plasma, orina, saliva y sudor para excluir cualquier interferencia cromatográfica. Se obtuvo así un pool de muestras homogéneas para ser usadas como estándares de calibración y control de calidad de las muestras (Marchei E y col., 2012).

Los estándares de ATX, 4-OH-ATX y N-des-ATX fueron cedidos por el laboratorio que fabrica este fármaco, Eli Lilly and Company (Indianapolis, IN, USA). La tasa de error inter e intra ensayos (medida en % de desviación estandar relativa) y precisión (medida en % de error) de todos los análisis, fue siempre menor de 20%. Antes de utilizar esta cromatografía en muestras reales, se probó mediante un protocolo de validación aceptando los criterios bioanalíticos de los métodos estándar de validación.

Para los estudios realizados en cabello, se analizaron previamente muestras de cabello obtenidas de 20 niños control que no recibían ningún tratamiento, para así, excluir interferencias de sustancias endógenas en el estudio cromatográfico y a su vez poder validar la calibración, obtener las calibraciones estándar y tener una muestra control. Las posibles interferencias con las principales drogas de abuso como los opiáceos, cocaína y sus metabolitos, cannabinoides, anfetaminas, benzodiazepinas, MPH, paroxetina, fluoxetina, RSP, CBZ, y SRT, posibles medicaciones concomitantes de los niños con TDAH, fueron también evaluadas.

Antes de usarlos con las muestras reales, el método analítico fue probado siguiendo un protocolo de validación aceptando los criterios bionalíticos estándar de validación. Los parámetros de validación incluyen linealidad, límites de detección (LOD) y cuantificación (LOQ), imprecisión, inexactitud, selectividad, arrastrado analítico (“carry-over”), efecto de la matriz, recuperación y procesos de eficiencia.

#### **5.2.8. Análisis estadístico de los datos**

Los resultados se presentan como medias y desviaciones estándar en caso de variables cuantitativas paramétricas. Para evaluar la correlación entre las concentraciones en plasma de ATX y metabolitos y las de saliva o sudor se realizó un análisis de regresión.

El criterio de significación estadísticas utilizado fue  $p < 0,05$ . El programa estadístico utilizado fue SPSS, versión 12.0 (SPSS Inc., Chicago IL). Los parámetros farmacocinéticos de  $C_{max}$  y  $T_{max}$  se calcularon seleccionando los valores individuales correspondientes. El AUC se calculó mediante el método de trapezoides (entre 0-12 horas). La constante de eliminación ( $k_e$ ) mediante regresión log-lineal de los puntos de concentración plasmática terminal. La semivida de eliminación mediante la fórmula  $0,693/k_e$ . Estos dos últimos cálculos se realizaron mediante las funciones farmacocinéticas para Microsoft Excel disponibles en la página web [www.pharmpk.com](http://www.pharmpk.com) (Microsoft Corporation, Redmond, CA, USA).

### **5.2.9. Aspectos éticos**

Se redactó un protocolo específico que fue aprobado por el CEIC-IMAS (actualmente CEIC-PSMAR). A los padres o tutores legales de los pacientes que recibían tratamiento con ATX, y cumplían los criterios de inclusión y no cumplían los de exclusión, se les proporcionó información oral y escrita del estudio. Los que aceptaron incluir a su hijo en el estudio, firmaron un consentimiento informado. Todos los menores fueron a su vez informados, aquellos con 12 o más años además asintieron a participar tras recibir las explicaciones sobre el estudio y leer el consentimiento.

## **6. RESULTADOS**



### 6.1. Plasma

En el plasma se encontraron ATX y sus dos metabolitos principales (4-OH-ATX y N-des-ATX) en los seis pacientes estudiados. También se encontró la medicación concomitante que tomaban estos pacientes (RSP, CBZ y SRT) y sus metabolitos (OH-RSP, E-CBZ y N-des-SRT).

El pico de concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de ATX se alcanzó, en todos los pacientes, entre la primera y segunda hora de su administración y el de la 4-OH-ATX (metabolito activo de la ATX), entre la primera y tercera hora de su administración. Las concentraciones de ATX fueron muy superiores a las de 4-OH-ATX y N-des-ATX, siendo las concentraciones encontradas de estos metabolitos muy semejantes entre si, excepto en el paciente 6 (Figura 7).

En la tablas 8, se refleja el curso temporal de las concentraciones de ATX, sus metabolitos y medicaciones concomitantes encontrados en el plasma. Y en la tabla 9, pueden verse los parámetros farmacocinéticos de la ATX y sus metabolitos en plasma.

De los 3 niños que tomaban 40 mg/día de ATX (pacientes 1,2 y 3), los dos primeros tomaban una dosis de ATX semejante por kilo de peso y día (0,89 y 0,69 mg/kg/día respectivamente), por ello resulta interesante compararlos. La paciente 1 (adolescente de 14 años), alcanzó la concentración máxima de ATX en plasma ( $C_{m\acute{a}x}=350$  ng/ml) a las 2h de su administración, siendo la concentración del metabolito activo (4-OH-ATX) 70-80 veces inferior (4,4 ng/ml) a la ATX. Mientras que el paciente 2 (adolescente de 12 años), presentó una concentración máxima de ATX 1,5 veces más elevada ( $C_{m\acute{a}x}=533,5$  ng/ml) y en menos tiempo (a la hora de su administración), que el paciente anterior. En cambio la concentración de 4-OH-ATX en el plasma fue también 70-80 veces inferior (7,5 ng/ml) a la de ATX, como el en primer paciente.

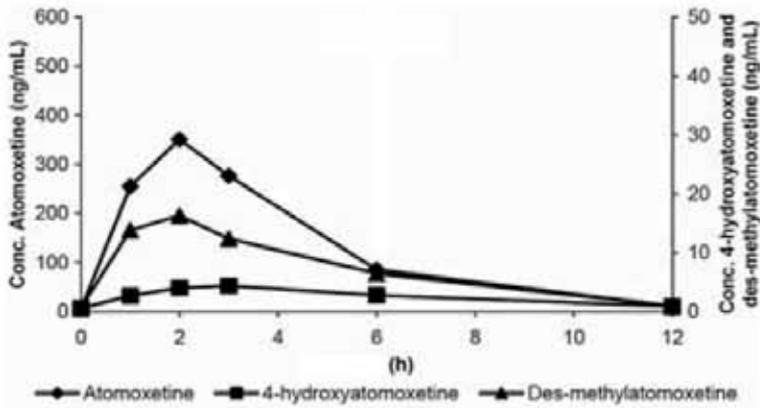
En el paciente 1, el metabolito N-des-ATX, se encontró en el plasma con una concentración pico de 16,3 ng/ml a las 2h de la administración de la ATX, mientras que en la paciente 2, el pico fue inferior (7,9 ng/ml) pero semejante al pico de 4-OH-ATX, y presentándolo a la hora de su administración. El paciente 2 tomada de forma concomitante RSP (10mg/día), fármaco que compite con el enzima CYP2D6 que interviene en el metabolismo de la ATX. En el niño de 7

años (paciente 3) que tomaba también 40 mg/día de ATX pero con el doble de dosis por kilo y día (1,38mg/kg/día) con respecto a los dos casos anteriores, presentó las concentraciones más elevadas de ATX, 4-OH-ATX y N-des-ATX en plasma comparándolo con los dos pacientes anteriores. A pesar de no ser el que tomaba la dosis más elevada de ATX al día, ni tampoco la dosis más elevada de ATX por kilo de peso y día, fue el paciente que mostró las concentraciones más elevadas de ATX y 4-OH-ATX en plasma de todo el grupo. Este paciente no tomaba medicación concomitante y era el paciente más joven de conjunto de seis. Comparando los dos pacientes que tomaban 60 mg/día de ATX, un adolescente de 16 años (paciente 4) y una adolescente de 12 años (paciente 5) que también tomaba 900 mg/día de CBZ encontramos los siguientes resultados. El primero tomaba una dosis por peso discretamente inferior al segundo (1,42 y 1,79 mg/kg/día respectivamente). La concentración máxima de ATX se alcanzó en ambos a las 2 horas de su administración, pero fue cuatro veces inferior en el paciente 4 con respecto a la paciente 5. Las concentraciones máximas de 4-OH-ATX y N-des-ATX fueron también inferiores en el paciente 4 con respecto al paciente 5 (Figura 7).

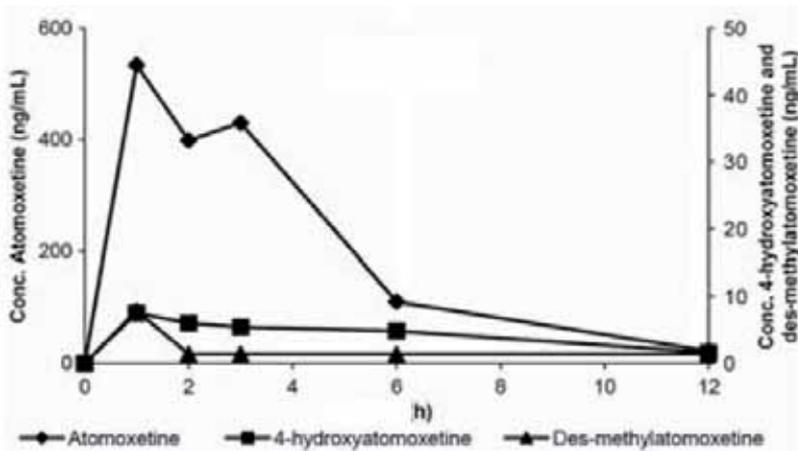
En cuanto al último paciente (paciente 6), un adolescente de 16 años que era el que tomaba la dosis de ATX más baja al día (18 mg/día) y también la dosis más baja de ATX por kilo de peso y día (0,26 mg/kg/día), presentó la concentración máxima de ATX a las 2 horas de su administración, y fue muy elevada (746,7ng/ml) con respecto a la dosis que tomaba, comparándola con el resto del grupo. Este paciente, fue además el que presentó las concentraciones más elevadas de N-des-ATX en plasma del conjunto de los seis pacientes, presentando la  $C_{m\acute{a}x}$  a las 6h de la administración de la ATX. Estaba también en tratamiento con RSP (1mg/día) y SRT (75 mg/día), dos fármacos metabolizados por los mismos enzimas que intervienen en el metabolismo de la ATX (CYP2D6).

Figura 7. Concentraciones de la ATX y sus metabolitos en plasma  
 Figura 7.1. Pacientes que recibían 40 mg/día de ATX

Paciente 1



Paciente 2



Paciente 3

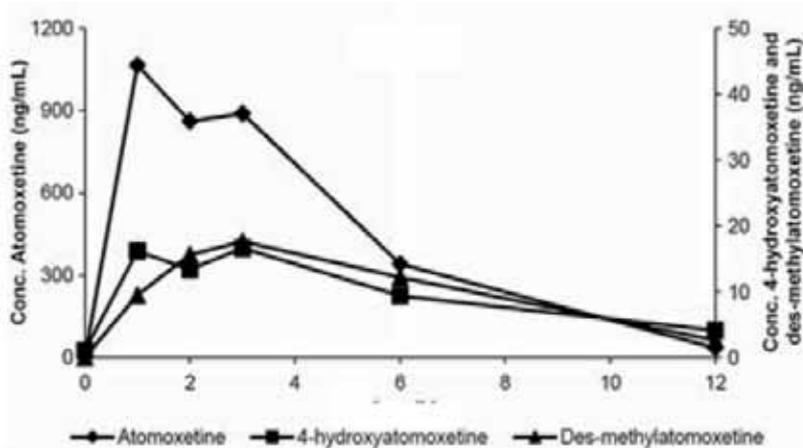
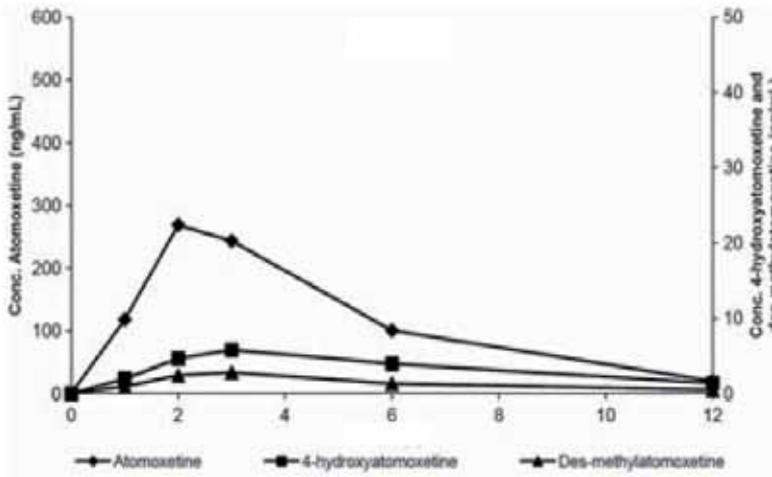


Figura 7.2 Pacientes que recibían 60 mg/día de ATX

Paciente 4



Paciente 5

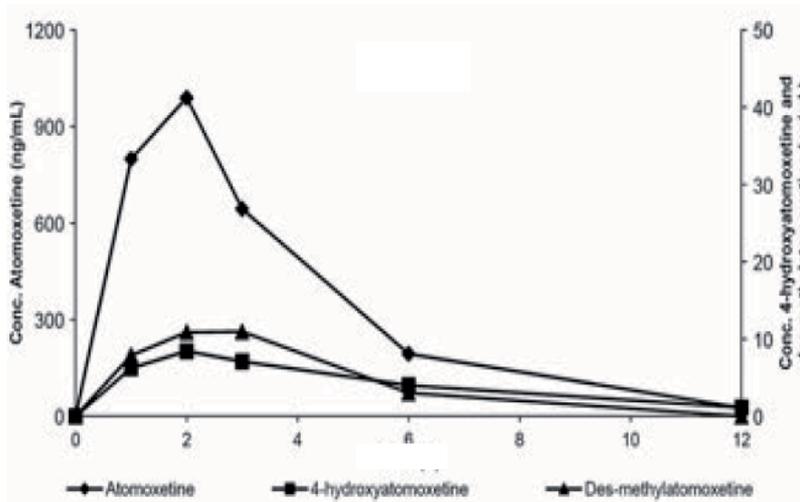
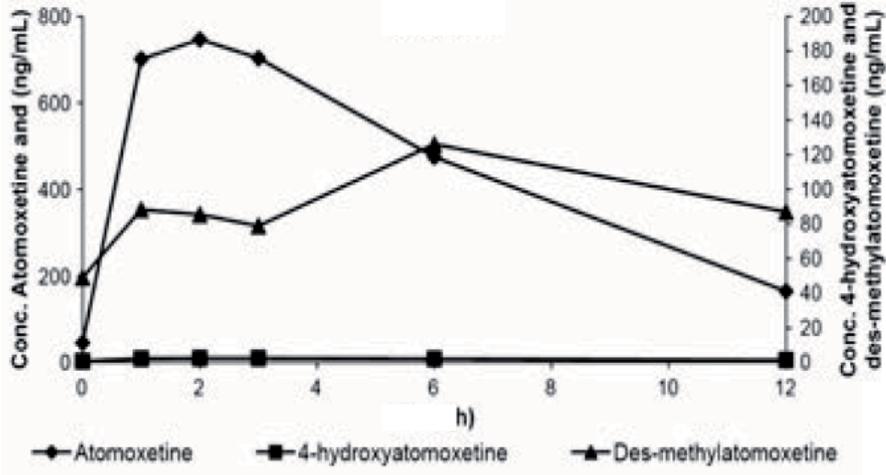


Figura 7.3 Paciente que recibía 18 mg/día de ATX

Paciente 6



**Tabla 8: Curso temporal de las concentraciones de ATX, sus metabolitos y medicaciones concomitantes detectadas en plasma**

**Paciente 1: Niña 12 años ATX: 40 mg/día**

Hora (h)	ATX (ng/ml)	4-OH-ATX (ng/ml)	N-des-ATX (ng/ml)
0	4,6	0,5	0,7
1	254,8	2,7	13,8
2	<b>350,4</b>	4,0	<b>16,3</b>
3	276,3	<b>4,4</b>	12,4
6	85,3	2,8	6,5
12	10,9	0,9	0,9

**Paciente 2: Niño 12 años ATX 40 mg/día**

Hora (h)	ATX (ng/ml)	4-OH-ATX (ng/ml)	N-des-ATX (ng/ml)	RSP (ng/ml)	OH-RSP (ng/ml)
0	0	0	0	0	20,2
1	<b>533,5</b>	<b>7,5</b>	<b>7,9</b>	41,6	39,5
2	398,6	6,0	1,4	37,8	44,5
3	429,6	5,4	1,4	16,7	35,6
6	110,8	4,9	1,4	0,5	26,3
12	22,5	1,6	1,4	0,0	23,6

**Paciente 3 Niño 7 años ATX 40 mg/día**

Hora (h)	ATX (ng/ml)	4-OH-ATX (ng/ml)	N-des-ATX (ng/ml)
0	0,0	1,1	0,0
1	<b>1065,7</b>	16,1	9,5
2	861,3	13,3	15,6
3	889,5	<b>16,6</b>	<b>17,6</b>
6	340,8	9,4	12,2
12	34,9	4,1	2,6

**Paciente 4: Niño 16 años ATX 60mg/día**

Hora (h)	ATX (ng/ml)	4-OH-ATX (ng/ml)	N-des-ATX (ng/ml)
0	0,6	0,0	0,0
1	118,0	2,0	0,9
2	<b>268,6</b>	4,6	2,4
3	243,1	<b>5,8</b>	<b>2,8</b>
6	100,4	4,0	1,3
12	19,9	1,4	0,5

**Paciente 5: Niña años ATX 60 mg/día**

Hora (h)	ATX (ng/ml)	4-OH-ATX (ng/ml)	N-des-ATX (ng/ml)	CBZ (ng/ml)	E-CBZ (ng/ml)
0	0,0	0,0	0,0	25916,1	3945,5
1	799,5	6,22	7,9	33467,4	4379,7
2	<b>989,2</b>	<b>8,43</b>	10,9	35458,2	4614,9
3	644,1	7,10	<b>11,0</b>	31535,1	3795,0
6	193,9	4,0	3,0	32034,3	3618,6
12	26,2	1,14	0,0	39504,4	4852,2

**Paciente 6: Niño 16 años ATX 18 mg/día**

Hora (h)	ATX (ng/ml)	4-OH-ATX (ng/ml)	N-des-ATX (ng/ml)	RSP (ng/ml)	OH-RSP (ng/ml)	SRT (ng/ml)	N-des-SRT (ng/ml)
0	45,5	0,9	49,0	7,8	1,1	2,3	137,1
1	701,2	2,3	88,4	9,5	4,9	7,3	141,9
2	<b>746,7</b>	<b>2,6</b>	85,5	6,5	4,0	16,5	153,9
3	703,4	<b>2,6</b>	78,9	4,4	2,8	10,9	128,0
6	474,9	2,2	<b>126,2</b>	0,5	2,0	18,2	170,8
12	164,7	1,4	87,0	0,0	0,0	8,1	126,9



Tabla 9: Parámetros farmacocinéticos de la ATX y sus metabolitos en plasma

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Dosis (mg/día)	40	40	40	60	60	18
Dosis administrada (mg/kg/día)	0,89	0,69	1,38	1,42	1,79	0,26
<b>Atomoxetina</b>						
Cmax (ng/mL)	350,43	533,55	1065,69	268,57	989,19	746,70
Tmax (h)	2	1	1	2	2	2
AUC0_12 (ng/mL×h)	1576,54	2357,46	5344,42	1384,90	4027,98	5508,37
t1/2 (h)	1,94	2,17	1,91	2,51	1,97	4,24
ke (h-1)	0,357	0,319	0,363	0,277	0,353	0,163
<b>4-hidroxiatomoxetina</b>						
Cmax (ng/mL)	4,37	7,54	16,59	5,80	8,43	2,62
Tmax (h)	3	1	3	3	2	2
AUC0_12 (ng/mL×h)	30,64	51,27	117,66	40,17	98,30	24,83
t1/2 (h)	3,79	4,95	4,53	4,30	3,70	9,83
ke (h-1)	0,183	0,140	0,153	0,161	0,187	0,071
<b>N-Desmetilatomoaxetina</b>						
Cmax (ng/mL)	16,30	7,88	17,63	3,00	10,96	126,16
Tmax (h)	2	1	3	3	3	6
AUC0_12 (ng/mL×h)	86,86	22,61	122,84	16,45	54,36	1184,95
t1/2 (h)	2,31	2,81	3,17	3,68	ND	ND
ke (h-1)	0,300	0,247	0,219	0,188	ND	ND

## 6.2. Orina

En todos los pacientes se encontraron ATX, 4-OH-ATX y N-des-ATX en la muestra de orina estudiada, recogida en las primeras seis horas (0-6 h) del inicio del estudio. No se estudió la eliminación de la medicación concomitante que tomaban estos niños. La eliminación de 4-OH-ATX fue superior a la eliminación de ATX, y muy superior comparada con la eliminación de N-des-ATX en los seis pacientes estudiados (Tabla 10).

Entre los pacientes que tomaban 40 mg/día de ATX, los paciente 1,2 y 3, y comparando concretamente el paciente 1 y 2 pues ambos tomaban casi la misma dosis por kilo de peso y día (0,89 y 0,69 mg/kg/día respectivamente), fue el paciente 2 el que eliminó 5 veces más ATX por la orina comparado con el paciente 1. Pero fue el paciente 1 el que eliminó el doble de 4-OH-ATX por orina (5365134,98 ng) comparado con el paciente 2 (1949150,40 ng). La eliminación de N-des-ATX del paciente 1 fue inferior a la del paciente 2, pero semejante a la del paciente 3 (Tabla 10). El paciente 2 tomaba de forma concomitante RSP (10mg/día), fármaco que compite con el enzima CYP2D6 que interviene en el metabolismo de la ATX. El paciente 3, que era el niño más joven del grupo (7 años), fue que el que presentó la eliminación mayor de 4-OH-ATX (8010511,48 ng) por orina de todo el grupo.

Comparamos ahora los dos pacientes que tomaban 60 mg/día de ATX, un adolescente de 16 años (paciente 4) y una adolescente de 12 años (paciente 5) que también tomaba 900 mg/día de CBZ. El primero tomaba una dosis por peso discretamente inferior al segundo (1,42 y 1,79 mg/kg/día respectivamente). La eliminación de ATX por orina del paciente 4 fue once veces inferior a la del paciente 5, pero la eliminación de 4-OH-ATX, fue semejante en los dos pacientes. La eliminación de N-des-ATX fue también superior en el paciente 5 (8524,24 ng) comparada con el paciente 4 (3137,31 ng). En cuanto al último paciente (paciente 6), un adolescente de 16 años que era el que tomaba la dosis de ATX más baja al día (18 mg/día) y también la dosis más baja de ATX por kilo de peso y día (0,26 mg/kg/día), presentó la eliminación de N-des-ATX en orina más elevada de todo el grupo (25990,45 ng). El paciente 6 recibía también tratamiento con RSP (1mg/día) y SRT (75 mg/día), dos fármacos metabolizados por los mismos enzimas que intervienen en el metabolismo de la ATX (CYP2D6).

Tabla 10: Concentraciones de ATX y sus metabolitos en la orina

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Dosis (mg/día)	40	40	40	60	60	18
Dosis (mg/kg/día)	0,89	0,69	1,38	1,42	1,79	0,26
Volumen orina (ml)	180	525	150	350	1200	410
Atomoxetina (ng/ml)	202,85	366,20	730,91	181,02	626,35	870,42
4-hidroxiatomoxetina (ng/ml)	29806,31	3712,67	53403,41	14637,06	4253,18	5150,18
N-desmetilatomoexetina (ng/ml)	8,83	6,27	8,39	8,96	7,10	63,39
<b>Concentración Atomoxetina (ng)</b>						
	36513,75	187005,12	109635,85	63357,31	751620,66	356872,73
<b>Concentración 4-hidroxiatomoxetina (ng)</b>						
	5365134,98	1949150,40	8010511,48	5122970,86	5103818,30	2111574,60
<b>Concentración N-desmetilatomoexetina (ng)</b>						
	1589,79	3291,16	1258,22	3137,31	8524,24	25990,45

### 6.3. Saliva

En saliva se encontraron ATX y su metabolito activo, 4-OH-ATX, pero no se detectó N-des-ATX en ninguna de las muestras analizadas. Se encontraron además los fármacos concomitantes (CBZ, RSP y SRT) que algunos de estos pacientes, tomaban de forma concomitante a la ATX. En la tabla 11 se encuentra el curso temporal de las concentraciones de ATX y sus metabolitos en saliva. Y en la tabla 12, los parámetros farmacocinéticos de la ATX y sus metabolitos en plasma y saliva.

Las concentraciones de ATX en saliva fueron solo discretamente superiores a las de 4-OH-ATX en todos los pacientes estudiados (Figura 8), sobre todo si las comparamos con el plasma. Todos los pacientes presentaron la concentración máxima de ATX en saliva a las 3 horas de su administración. La concentración más elevada de ATX ( $C_{\text{máx}}=36$  ng/ml) de todo el grupo, la presentó el paciente 3 (niño de 7 años), tomando 40 mg/día, no siendo la dosis por kilo de peso y día más elevada comparándola con el resto de los pacientes del grupo. Todos los pacientes presentaban ATX y 4-OH-ATX en saliva pre administración del fármaco excepto el paciente 4 (adolescente de 16 años).

El paciente 6, que tomaba la dosis más baja de ATX al día (18 mg/día) y también la dosis más baja de ATX por kilo de peso y día (0,26 mg/kg/día), fue el que presentó las concentraciones más elevadas de ATX y 4-OH-ATX a las 12h de su administración (10,2 y 1,8 ng/ml respectivamente), y el que presentaba también las concentraciones más elevadas de estas dos sustancias pre administración del fármaco (4,6 y 1,7 ng/ml respectivamente). Este paciente recibía tratamiento con RSP (1mg/día) y SRT (75 mg/día) de forma concomitante a la atomoxetina.

El análisis comparativo detallado entre los pacientes que tomaban la misma dosis de ATX al día, lo realizaremos en el siguiente apartado (saliva y plasma).

Tabla 11: Curso temporal de las concentraciones de ATX y sus metabolitos en saliva

ATOMOXETINA (ng/ml)												
Dosis (mg/día)	40		40		40		60		60		18	
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
0h	0,5	0,6	1,1	0,0	0,8	4,6						
1h	4,7	5,7	21,6	1,8	10,6	14,5						
2h	2,7	10,1	7,5	8,6	7,6	15,0						
3h	7,9	21,5	36,0	26,0	15,5	21,9						
6h	0,8	8,7	12,6	9,7	8,4	20,4						
12h	0,5	1,5	2,9	2,3	2,1	10,2						

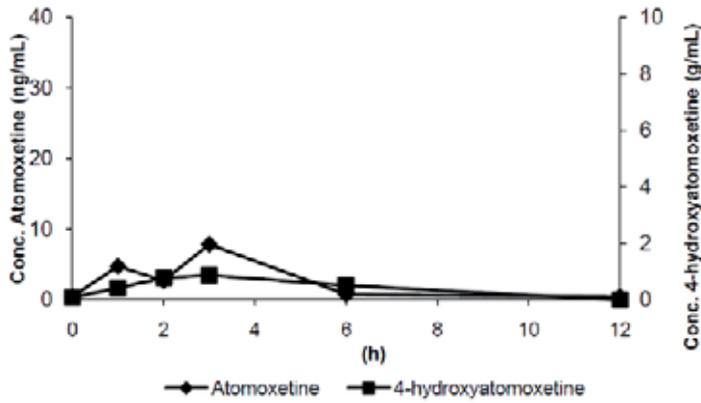
  

4-OH-ATOMOXETINA (ng/ml)												
Dosis (mg/día)	40		40		40		60		60		18	
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
0h	0,09	1,43	1,7	0,00	1,47	1,73						
1h	0,43	1,83	2,8	0,00	2,24	1,70						
2h	0,78	2,22	1,8	0,25	1,82	1,69						
3h	0,87	4,69	2,9	1,43	2,13	1,88						
6h	0,51	2,14	2,4	0,51	1,69	1,96						
12h	0,00	1,64	1,7	0,68	1,75	1,76						

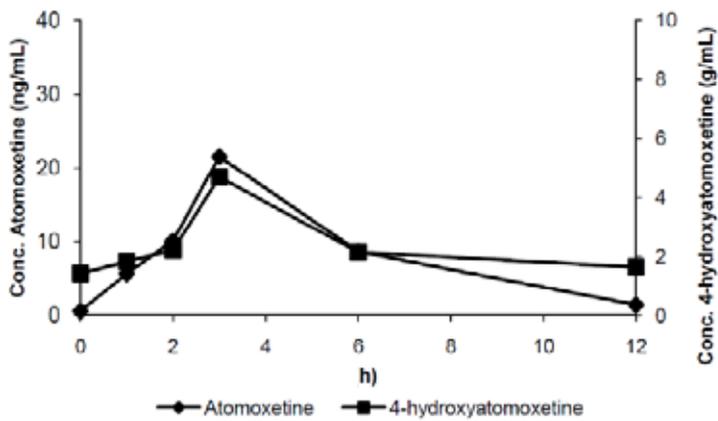
Figura 8: Curso temporal de las concentraciones de ATX y 4-OH-ATX en saliva

Figura 8.1: Pacientes 1,2 y 3 que tomaban 40 mg/día de ATX

Paciente 1



Paciente 2



Paciente 3

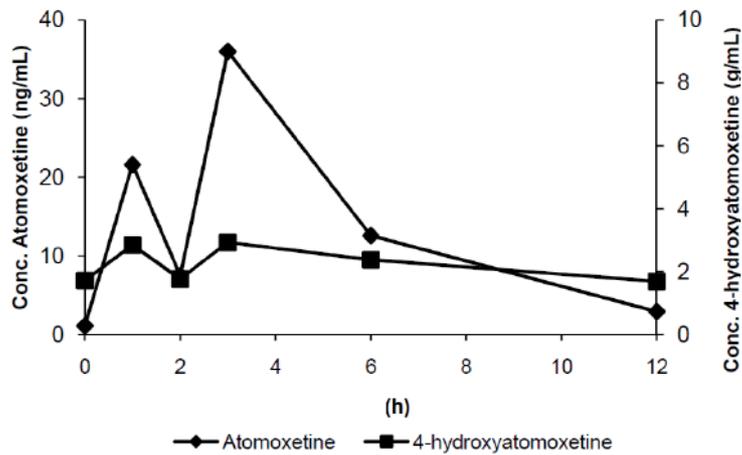
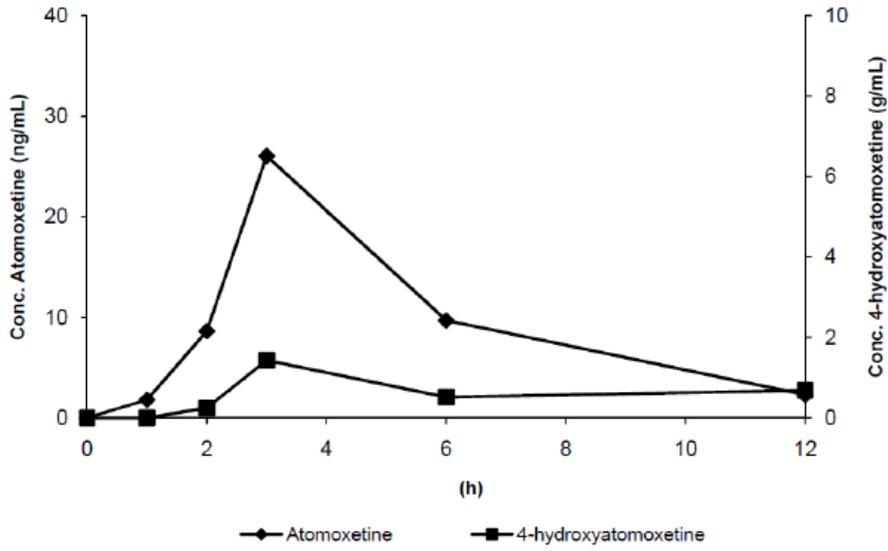


Figura 8.2: Pacientes 4 y 5 que tomaban 60 mg/día de ATX

**Paciente 4**



**Paciente 5**

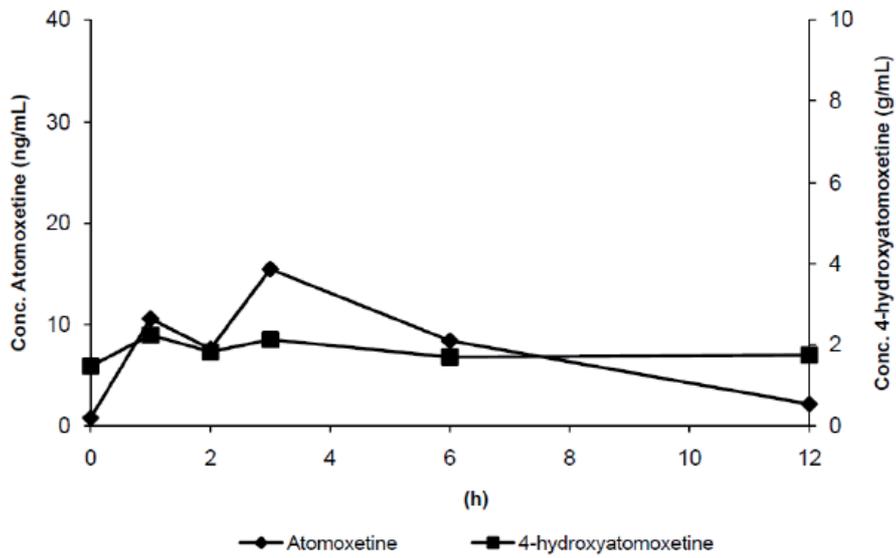


Figura 8.3: Paciente 6 que tomaba 18 mg/día de ATX

Paciente 6

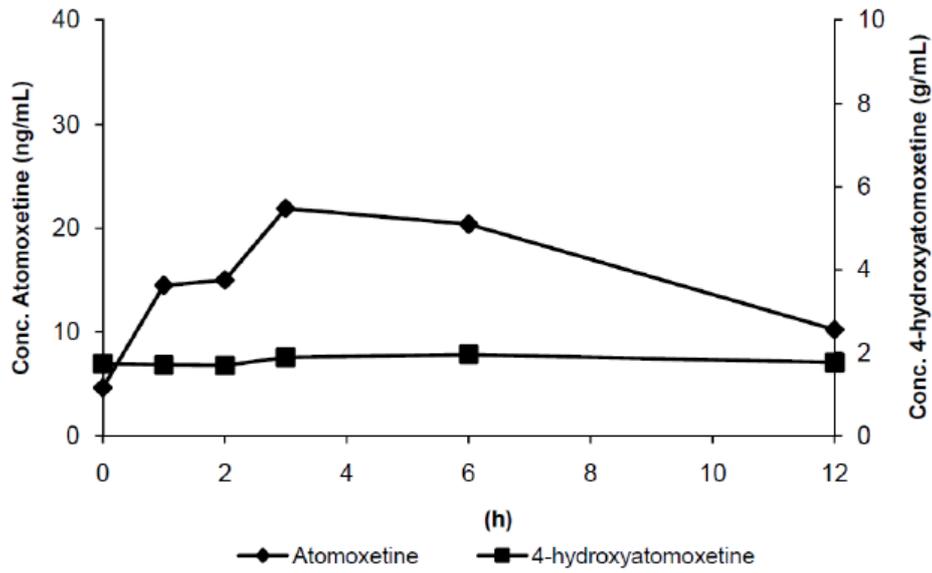


Tabla 12: Parámetros farmacocinéticos de la ATX y sus metabolitos en plasma y saliva

	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3		Paciente 4		Paciente 5		Paciente 6	
	40	40	40	40	40	40	60	60	60	60	18	18
ATX(mg/día)	0,89	0,69	1,38	1,42	1,79	0,26	-		CBZ 900 mg/día		Sertralina 75mg/día Risperidona 10mg/día	
Medicación concomitante	-	Risperidona 1mg/día	-	-	-	-	-		-		-	
<b>ATX</b>	<b>PLASMA</b>	<b>SALIVA</b>	<b>PLASMA</b>	<b>SALIVA</b>	<b>PLASMA</b>	<b>SALIVA</b>	<b>PLASMA</b>	<b>SALIVA</b>	<b>PLASMA</b>	<b>SALIVA</b>	<b>PLASMA</b>	<b>SALIVA</b>
C <sub>max</sub> (ng/ml)	350,4	7,8	533,5	21,5	1065,7	36,0	268,6	26,0	989,2	15,5	746,7	21,9
T <sub>max</sub> (h)	2	3	1	3	1	3	2	3	2	3	2	3
AUC <sub>0-12</sub> (ng/mLx h)	1576,5	94,5	2357,5	102,5	5344,4	167,1	1384,9	113,0	4028,0	93,7	5508,4	198,0
t <sub>1/2</sub> (h)	1,9	2,4	2,2	2,3	1,9	2,5	2,5	2,6	2,0	3,1	4,2	7,8
Ke (h <sup>-1</sup> )	0,36	0,28	0,32	0,30	0,36	0,27	0,28	0,27	0,35	0,22	0,16	0,09
<b>4-OH-ATX</b>	<b>PLASMA</b>	<b>SALIVA</b>	<b>PLASMA</b>	<b>SALIVA</b>	<b>PLASMA</b>	<b>SALIVA</b>	<b>PLASMA</b>	<b>SALIVA</b>	<b>PLASMA</b>	<b>SALIVA</b>	<b>PLASMA</b>	<b>SALIVA</b>
C <sub>max</sub> (ng/ml)	4,4	0,9	7,5	4,7	16,6	2,9	5,8	1,4	8,4	2,2	2,6	2,0
T <sub>max</sub> (h)	3	3	1	3	3	3	3	3	2	1	2	6
AUC <sub>0-12</sub> (ng/mLx h)	30,6	5,3	51,3	28,7	117,7	27,1	40,2	7,5	98,3	21,9	24,8	22,1
t <sub>1/2</sub> (h)	3,8	0,9	4,9	6,5	4,5	11,5	4,3	10,8	3,7	38,3	9,8	78,0
Ke (h <sup>-1</sup> )	0,18	0,79	0,14	0,11	0,15	0,06	0,16	0,06	0,19	0,02	0,07	0,01
<b>N-des-ATX</b>	<b>PLASMA</b>	<b>SALIVA</b>	<b>PLASMA</b>	<b>SALIVA</b>	<b>PLASMA</b>	<b>SALIVA</b>	<b>PLASMA</b>	<b>SALIVA</b>	<b>PLASMA</b>	<b>SALIVA</b>	<b>PLASMA</b>	<b>SALIVA</b>
C <sub>max</sub> (ng/ml)	16,3	-	7,9	-	17,6	-	3,0	-	11,0	-	126,2	-
T <sub>max</sub> (h)	2	-	1	-	3	-	3	-	3	-	6	-
AUC <sub>0-12</sub> (ng/mLx h)	86,9	-	22,6	-	122,8	-	16,5	-	54,4	-	1184,0	-
t <sub>1/2</sub> (h)	2,3	-	2,8	-	3,2	-	3,7	-	0,5	-	11,2	-
Ke (h <sup>-1</sup> )	0,30	-	0,25	-	0,22	-	0,19	-	1,3	-	0,06	-

#### 6.4. Plasma y saliva

La monitorización de los fármacos en la saliva, se describe en los últimos años como una alternativa a la sangre, después de demostrar una correlación entre las concentraciones del fármaco en plasma y en saliva. Por ello presentaremos también los resultados de la saliva comparados con el plasma (Tabla 12).

Como se ve en la tabla 11, de los 3 niños que tomaban 40 mg/día de ATX (pacientes 1,2 y 3), los dos primeros tomaban una dosis de ATX semejante por kilo de peso y día (0,89 y 0,69 respectivamente), siendo la posología del paciente 3, casi el doble (1,38mg/kg/día) comparándola con la de los dos anteriores.

La niña de 14 años (paciente 1) alcanzó la concentración máxima de ATX en plasma de 350 ng/ml a las 2h de su administración, con concentraciones en saliva del 1-2% de las de plasma (7,8 ng/ml). La concentración máxima de 4-OH-ATX en plasma fue de 4,4 ng/ml con concentraciones en saliva de 5 veces más bajas. La razón saliva/plasma de ATX fue de 1-10%. El paciente 2 que tomaba también RSP (10 mg/día), neuroléptico inhibidor del isoenzima CY2D6, presentó una razón saliva/plasma de 1-8 %. Si nos fijamos en la cinética de 4-OH-ATX, la concentración máxima en la saliva es la mitad de la encontrada en plasma. En el niño de 7 años (paciente 3), que tomaba también 40 mg/día de ATX pero con una dosis por kilo (1,38mg/kg) multiplicada por dos con respecto a los dos sujetos anteriores, presentó las concentraciones más elevadas de ATX y sus metabolitos en plasma y la concentración más elevada de ATX en saliva con respecto a los dos pacientes anteriores. De todos modos, la razón saliva/plasma fue similar a la observada en los dos pacientes anteriores (1-8%). Interesante remarcar que este último paciente, que era el paciente más joven del grupo, fue el que presentó las concentraciones de ATX y 4-OH-ATX en plasma y las concentraciones de ATX en saliva más elevadas de todo el grupo de los 6 pacientes.

Comparando la farmacocinética de los dos pacientes que tomaban 60 mg/día de ATX, un varón de 16 años (paciente 4) y una niña de 12 años (paciente 5), ambos presentaron la concentración máxima de ATX y 4-OH-ATX en plasma a las dos horas de su administración, siendo la de la niña mas elevada, tomando ésta una dosis por kilo superior a la del niño (1,79 versus 1,42 mg/kg/día) y además 900 mg/día de CBZ. La razón saliva/plasma para la ATX de estos dos pacientes, fue similar a la de los anteriores (1-8%). En el caso del paciente 4 la N-des-ATX fue el

metabolito con la concentración más baja en plasma, y como en todos los pacientes del grupo, ausente en saliva.

Se observaron unas correlaciones estadísticamente significativas para las concentraciones de ATX y 4-OH-ATX en plasma y saliva ( $r=0.66$ ,  $p<0,001$  y  $r=0,51$ ,  $p<0,001$  respectivamente) y débilmente significativa para las razones 4-OH-ATX/ATX en plasma y saliva ( $r=0,41$ ,  $p<0,001$  y  $r=0,32$ ,  $p<0,001$  respectivamente).

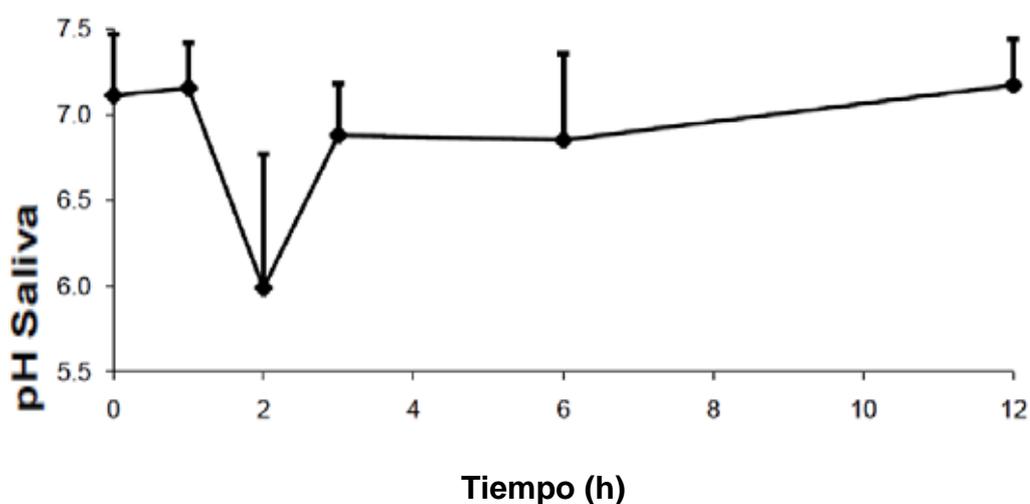
En el plasma, la  $T_{m\acute{a}x}$  de la ATX varió entre 1-2 horas, mientras que en la saliva fue de 3 horas. Para la 4-OH-ATX, la  $T_{m\acute{a}x}$  varió entre 1-3 horas en el plasma, mientras que en la saliva, la  $T_{m\acute{a}x}$  fue de 3 horas (excepto en paciente 5 que fue de 1 hora y en el paciente 6 de 6 horas).

La datos de la farmacocinética obtenidos de la ATX y sus metabolitos en plasma y saliva de los 6 pacientes, están referidos en la tabla 12. Ni la  $C_{m\acute{a}x}$  de ATX en plasma y saliva, ni la AUC, se correlaciona con la dosis administrada al día ni con la dosis administrada por kilo de peso y día. Lo mismo ocurre con respecto a los dos metabolitos en plasma y la 4-OH-ATX en saliva. Independientemente de las diferentes dosis administradas al día y las dosis administradas por kilo de peso y día, la AUC de la ATX en saliva fue el 2-5% del obtenido en plasma (no en el sujeto 4). En la saliva, la AUC de la 4-OH-ATX fue el 20% de la obtenida en plasma en los pacientes que tomaban solo ATX, mientras que fue de 56 y 89% en los pacientes 2 y 6 respectivamente, ambos con tratamiento concomitante de fármacos metabolizados por el isoenzima CYP2D6.

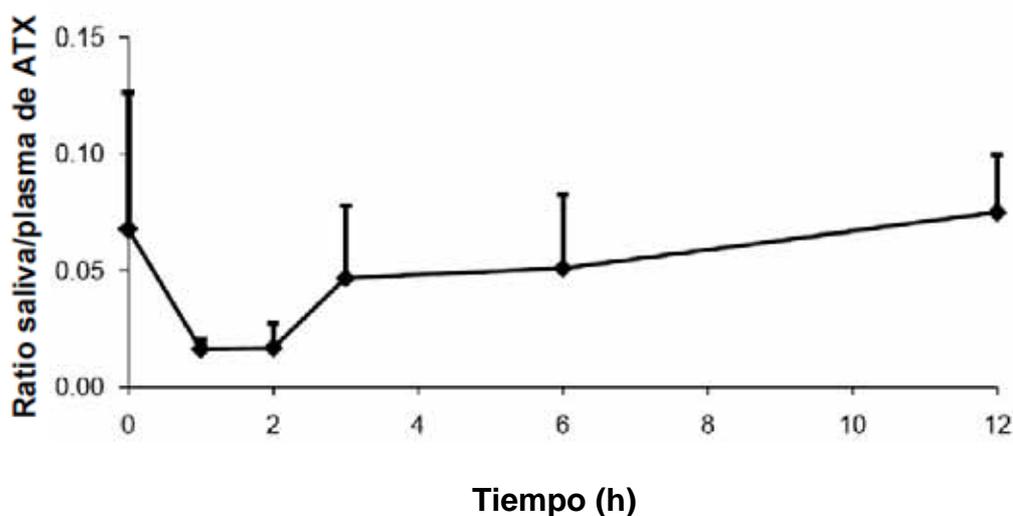
### Comparación entre la Razón saliva/plasma de las concentraciones de ATX y 4-OH-ATX con la evolución en el tiempo del pH en las muestras de saliva

La curva de la variación del pH de saliva a lo largo del tiempo en los 6 pacientes estudiados tras la toma de ATX (Figura 9) y las curvas de la razón saliva/plasma de ATX y 4-OH-ATX en el tiempo tras la administración de ATX en los 6 pacientes (Figuras 10 y 11), están representadas a continuación:

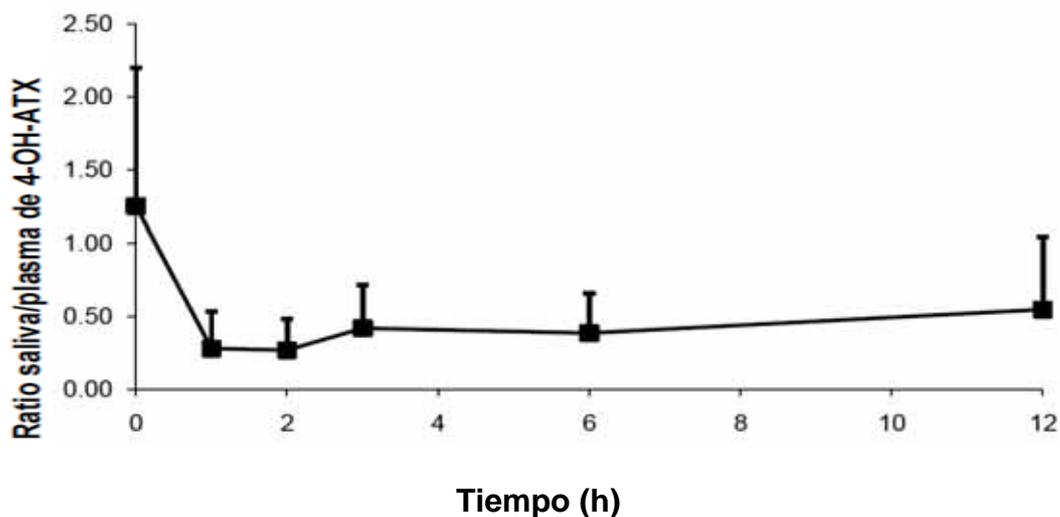
**Figura 9: Evolución del pH de la saliva a lo largo del tiempo**



**Figura 10: Evolución de la razón saliva/plasma de ATX a lo largo del tiempo**



**Figura 11: Evolución de la razón de saliva plasma de 4-OH-ATX a lo largo del tiempo**



La razón saliva/plasma para la ATX varió entre 0,02-0,07 y para la 4-OH-ATX entre 0,27-1,25 con los valores más bajos a la hora y 2 horas tras la administración en ambos casos. A pesar de la débil correlación observada entre las razones saliva/plasma de las dos sustancias y el pH de la saliva ( $r=0,35$  para ATX y  $r=0,24$  para 4-OH-ATX), ésta fue estadísticamente significativa en ambos casos ( $p<0,01$ ).

Las razones saliva/plasma de ATX y 4-OH-ATX muestran correlaciones negativas con las concentraciones plasmáticas de ambas sustancias ( $r= - 0,55$   $p<0,001$  y  $- 0,37$ ,  $p<0,001$ ). No se observó correlación entre la razón saliva/plasma de ATX y la concentración de ésta en la saliva ( $r=-0,02$   $p>0,05$ ) y sí, una débil correlación entre la razón saliva/plasma de 4-OH-ATX y su concentración en saliva ( $r=0,32$   $p<0,05$ ) aunque no fue estadísticamente significativa.

### 6.5. Cabello

Se encontró ATX en todos los segmentos de cabello de las muestras estudiadas de los seis niños,, en unas concentraciones que variaban entre 0,19 y 2,03 ng/mg de cabello. La 4-OH-ATX se encontró en la mayoría de las muestras de cabello analizadas. Sin embargo, no se encontró N-des-ATX en ninguna muestra de cabello analizada (Tabla 13).

A la vista de estos resultados (tabla 13), vemos que no hay una relación lineal entre la dosis diaria administrada de ATX, la dosis por peso y la concentración de ATX, 4-OH-ATX o su razón de concentración en los distintos segmentos de cabello, para ninguno de los sujetos estudiados. A remarcar que el paciente que presentó las mayores concentraciones de ATX (2,03 ng/mg cabello) y de 4-OH-ATX (1,04 ng/mg de cabello) en cualquier segmento de cabello estudiado, fue el niño de 7 años y no era el que recibía la dosis por peso más elevada.

La concentración de ATX fue superior a la concentración 4-OH-ATX en la mayoría de los segmentos de cabello analizados excepto en dos pacientes, que coincide que son dos adolescentes que tomaban medicación concomitante (paciente 2 que tomaba RSP y el paciente 5 que tomaba CBZ). Pero el paciente 6, que también tomaba medicación concomitante (RSP y SRT) presentó concentraciones de ATX más elevadas que las de 4-OH-ATX.

Se pudieron encontrar también, de forma cualitativa y cuantificada, los otros fármacos que tomaban de forma concomitante tres de los adolescentes: CBZ en el paciente 5, RSP en el paciente 2 y 6 y SRT en el paciente 6. Se midieron CBZ, RSP y SRT en las muestras de cabello pero no sus metabolitos.

Tabla 13: Determinación ATX y sus metabolitos en el cabello

Paciente	Segmento o cabello (cm)	Duración trat. ATX (meses)	Dosis (mg/día) (mg/kg/día)	Medicación Concomitante (mg/día)	ATX (ng/mg pelo)	4-OH-ATX (ng/mg pelo)	CBZ	Risperidona	Sertralina
1A	0-1,5	6	40	-	0,47	0,35	-	-	-
1B	1,5-3		0,89		1,39	0,36			
1C	3-4,5				0,79	0,27			
1D	4,5-6				0,28	<LOQ			
2A	0-1,5	6	40	Risperidona	0,76	0,82	-	0,27	-
2B	1,5-3		0,69	10mg	0,63	0,54		0,69	
3A	0-1,5	6	40 1,38	-	2,03	1,04	-	-	-
4A	0-1,5	6	60 1,42	-	1,20	0,69	-	-	-
5A	0-1,5	3	60	CBZ	0,30	0,46	45,96	-	-
5B	1,5-3		1,79	900mg	0,33	0,75	40,37	-	-
6A	0-1,5	6	18	Risperidona 1mg	0,90	0,49		0,64	29,81
6B	1,5-3		0,26	Sertralina 75 mg	0,28	<LOQ		0,50	13,24
6C	3-4,5				0,42	<LOQ		0,33	8,68
6D	4,5-6				0,19	<LOQ		0,37	6,54

## 6.6. Sudor

Se encontró ATX en todos los parches estudiados, en general, en concentraciones ascendentes con respecto al tiempo en que permanecieron en contacto con el cuerpo del niño. No se encontró 4-OH-ATX ni N-des-ATX en ninguno de los parches estudiados (Tabla 14).

La ATX se detectó en todos los niños desde la primera hora de su administración y hasta las 24 horas (último parche) de su administración (Figura 12).

Comparamos los pacientes 1,2 y 3 dado que recibían la misma dosis de ATX, 40 mg/día, La niña de 14 años (paciente 1) y el niño de 12 años (paciente 2), tenían una superficie corporal comparable (1,39 m<sup>2</sup> y 1,55 m<sup>2</sup>) así como la dosis administrada por kg de peso y día (0,89 y 0,69 mg/kg). Mientras que en la paciente 1, la concentración de ATX fue aumentando de forma lineal hasta 40 ng/parche (concentración de ATX en el parche retirado a las 24h), en el paciente 2, la concentración de ATX llegó solo a 3,4 ng en el parche retirado a las 6h, bajando a 2,3 ng en el parche retirado a las 24h. La paciente 2 recibía tratamiento concomitante con 10 mg/día de RSP.

El niño de 7 años (paciente 3), recibía también 40 mg/kg de ATX, pero la dosis calculada por peso y día (1,38 mg/kg/día) era mayor que la de los dos pacientes anteriores. Sin embargo, su superficie corporal era menor (0,92 m<sup>2</sup>) con respecto a los pacientes 1 y 2. Este paciente presentó las concentraciones mayores de ATX en el parche retirado a las 6 y 12 horas tras la administración del fármaco (6,9 y 6,8 ng/parche respectivamente), comparado con los dos pacientes anteriores. Pero a las 24 horas, la concentración de ATX en el parche fue de 15,9 ng, inferior a la del paciente 1.

Comparando la concentración de ATX en el sudor de los dos adolescentes tratados con 60 mg/día de ATX (el paciente 4: varón de 16 años y el paciente 5: niña de 12 años), se observó que en los dos casos, así como sucedió en los pacientes 1 y 2, la concentración de ATX en el sudor de los parches retirados hasta las 6h tras la administración del fármaco, variaba entre 2 y 3,3 ng/parche. Aunque la paciente 5 tomaba una dosis de ATX con respecto a su peso (mg/kg/día) mayor que el paciente 4 (1,79 versus 1,42 mg/kg/día), la concentración de ATX en el parche retirado a las 24h fue similar en ambos

pacientes (4,94 versus 5,63 ng/parche). La superficie corporal del paciente 5, era menor que la del paciente 4 ( 1,14 versus 1,79 m<sup>2</sup> respectivamente). Además, la paciente 5 estaba en tratamiento concomitante con CBZ (900 mg/día).

Finalmente, el varón de 16 años (paciente 6), tratado con la dosis más baja de ATX (18 mg/día) y también la dosis más baja referida al peso (0,26 mg/kg/día), presentó una elevada excreción de ATX por el sudor con una concentración máxima de 19,3 ng en el parche retirado a las 24 horas de la administración del fármaco. Este paciente tenía una superficie corporal de 1,80 m<sup>2</sup>. Estaba en tratamiento concomitante con RSP (1mg/día) y SRT (75mg/día).

**Tabla 14: Curso temporal de las concentraciones de ATX detectadas en sudor comparadas con las concentraciones ATX en plasma y orina**

**Paciente 1: Niña 12 años ATX: 40 mg/día**

	<u>SUDOR</u>	<u>PLASMA</u>	<u>ORINA</u>
Hora (h)	ATX (ng/ml)	ATX (ng/ml)	ATX (ng/ml)
1	2,0	254,8	
6	3,6	85,3	36513,75
12	2,1	10,9	
24	40,4		

**Paciente 2: Niña 12 años ATX: 40 mg/día**

	<u>SUDOR</u>	<u>PLASMA</u>	<u>ORINA</u>
Hora (h)	ATX (ng/ml)	ATX (ng/ml)	ATX (ng/ml)
1	2,53	533,5	
6	3,41	110,8	187005,12
12	2,11	22,5	
24	2,31		

**Paciente 3: Niño 7 años ATX: 40 mg/día**

	<u>SUDOR</u>	<u>PLASMA</u>	<u>ORINA</u>
Hora (h)	ATX (ng/ml)	ATX (ng/ml)	ATX (ng/ml)
1	2,37	1065,7	
6	6,96	340,8	109635,85
12	6,87	34,9	
24	15,88		

**Paciente 4: Niño 16 años ATX: 60 mg/día**

	<u>SUDOR</u>	<u>PLASMA</u>	<u>ORINA</u>
Hora (h)	ATX (ng/ml)	ATX (ng/ml)	ATX (ng/ml)
1	2,67	118,0	
6	2,72	100,4	63357,31
12	4,27	19,9	
24	4,94		

**Paciente 5: Niña 12 años ATX: 60 mg/día**

	<u>SUDOR</u>	<u>PLASMA</u>	<u>ORINA</u>
Hora (h)	ATX (ng/ml)	ATX (ng/ml)	ATX (ng/ml)
1	2,33	799,5	
6	3,32	193,9	751620,66
12	3,68	26,2	
24	5,63		

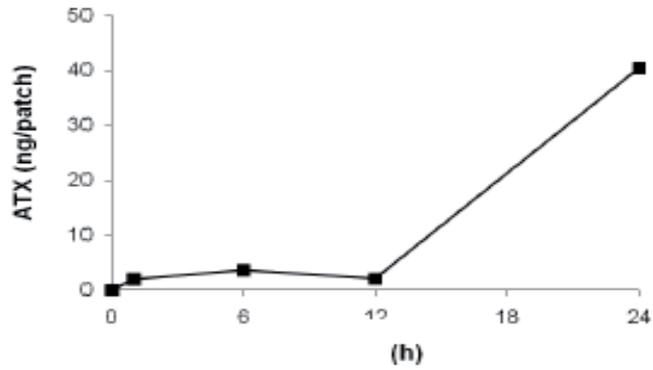
**Paciente 6: Niño 16 años ATX: 18 mg/día**

	<u>SUDOR</u>	<u>PLASMA</u>	<u>ORINA</u>
Hora (h)	ATX (ng/ml)	ATX (ng/ml)	ATX (ng/m)
1	1,86	701,2	
6	7,95	474,9	356872,73
12	10,96	164,7	
24	19,13		

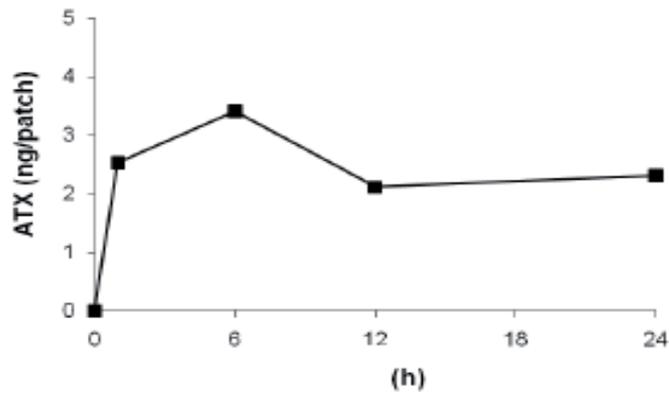
Figura 12: Curso de eliminación temporal de la ATX por el sudor

Figura 12.1: Pacientes 1,2 y 3 que recibían 40 mg/día de ATX

Paciente 1



Paciente 2



Paciente 3

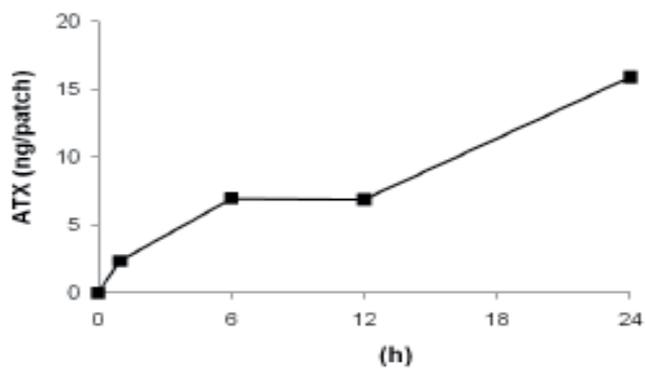
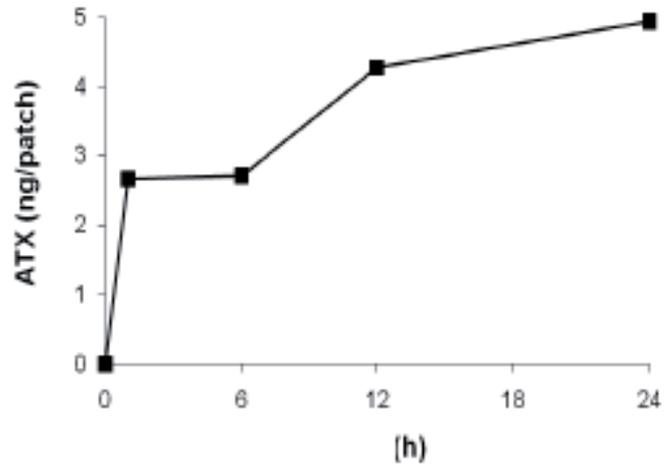
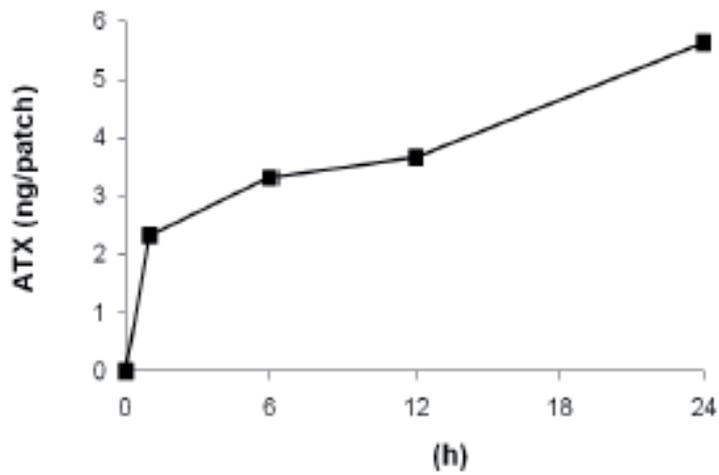


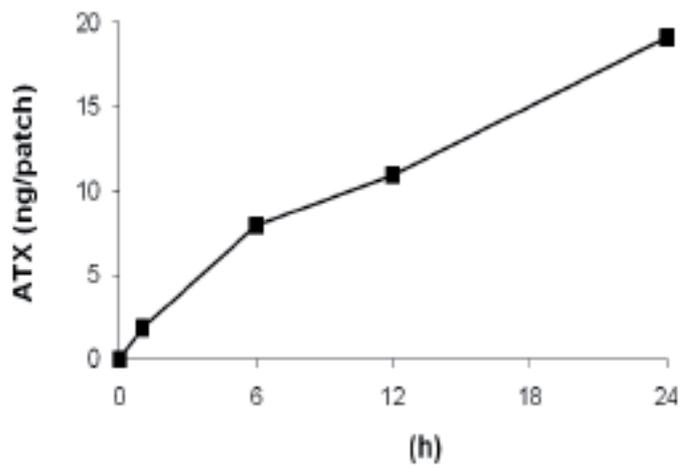
Figura 12.2: Pacientes 4 y 5 que recibían 60 mg/día de ATX

Paciente 4



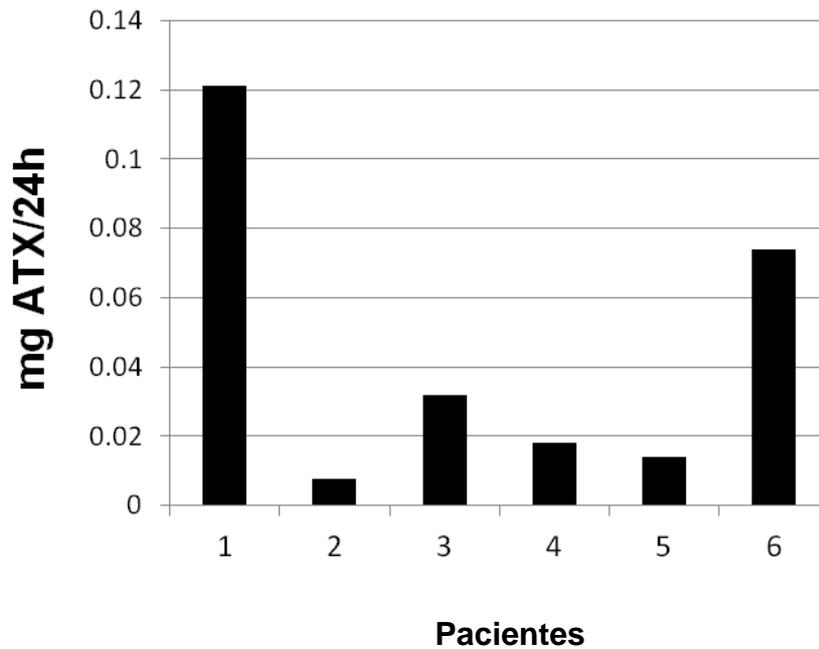
Paciente 5



**Figura 12.3: Paciente 6 que recibía 18 mg/día de ATX****Paciente 6**

La cantidad total de fármaco excretado en el sudor en las primeras 24h fue estimado usando las concentraciones de ATX detectada en los parches que se retiraron a las 24h de la administración y la razón entre el área del parche y la superficie corporal de cada paciente. La excreción total de ATX en el sudor después de la administración de la ATX, según las distintas pautas de dosificación de cada paciente, variaron entre 0,01 y 0,12 mg (Figura 13).

**Figura 13. Cantidad de ATX excretada por el sudor a las 24h post administración**





## **7. DISCUSIÓN**



La monitorización de fármacos, sobre todo para aquellos que actúan a nivel del sistema nervioso central o tienen márgenes terapéuticos estrechos, es de gran utilidad en la práctica clínica. Concretamente en el caso del TDAH, la sintomatología debida a la dosificación inadecuada de los fármacos utilizados para este trastorno, pueden confundir al clínico con la aparición de trastornos comórbidos del TDAH, muy frecuentemente asociados (Warikoo N y col., 2013).

Sin embargo, existen pocos estudios de monitorizaciones de fármacos estandarizadas en pediatría y además la mayoría de matrices biológicas validadas son invasivas (sangre, líquido céfalo-raquídeo,..) por lo que son rechazadas por los niños, creando también cierta incomodidad en sus progenitores o cuidadores.

Las matrices biológicas no convencionales, sobretodo la saliva, cabello y sudor, han ganado importancia en los últimos años en los estudios de cumplimiento y de toxicología forense (Phillips, M y col., 1980; Dolan K y col., 2004; Bosker WM y col., 2009; Kalusz G y col., 2006).

La saliva y el sudor son dos matrices biológicas no convencionales que nos informaran del consumo agudo de ese fármaco o droga, ofreciendo la saliva una buena correlación con el plasma y el sudor una ventana de detección más amplia que la que nos ofrece la orina (Marchei E y col., 2012; Marchei E y col., 2010). En cambio el cabello, matriz no convencional de fácil obtención, nos puede informar de forma retrospectiva en el tiempo del consumo de sustancias de uso o abuso o de envenenamiento en casos de criminología. Los análisis segmentarios del cabello nos informaran de forma más detallada del consumo mes a mes de esa sustancia (Klusz G y col., 2006:80). Pero existen pocos estudios que utilicen el cabello para valorar la adherencia al tratamiento, sino más bien se ha utilizado para objetivar posibles efectos secundarios de fármacos o justificar posibles intoxicaciones en un individuo (Lendoiro E y col., 2013).

Sin embargo, existen pocos estudios usando matrices biológicas no convencionales para la monitorización de fármacos o sustancias en niños, y la mayoría, son estudios de investigación, es decir, no aplicados a la práctica clínica. Concretamente de la ATX existen solo los estudios realizados por nuestro grupo y de ahí la importancia de esta aportación (Papaseti E y col., 2013; Marchei E y col., 2013; Papaseit E y col., 2012).

La mayoría de resultados que hemos obtenido de la determinación de ATX y sus metabolitos en plasma, son similares a los descritos por el único estudio previo existente de farmacocinética de ATX en niños (Witcher JW y col., 2003), que evalúa 21 niños de edades comprendidas entre 7 y 14 años (ver apartado 1.3.13). Comparando los pacientes que estaban ya en tratamiento con ATX mínimo durante las 11 semanas previas (múltiples dosis) del estudio de Witcher, con los nuestros. (Tabla 15), por ser grupos más semejantes, observamos lo siguiente. Las concentraciones de ATX en plasma fueron muy superiores comparadas con las de 4-OH-ATX y estas a su vez superiores a las de N-des-ATX, como ocurrió en nuestros pacientes. Probablemente sea debido a la rápida glucuronización de la 4-OH-ATX y la oxidación de la N-des-ATX que sufren estos dos metabolitos en plasma (Sauer JM y col., 2003).

La concentración máxima de ATX (174-1221 ng/ml; media: 537ng/ml) se encontró entre la 1-2 horas post administración del fármaco, como en nuestro estudio. La semivida de eliminación de la ATX fue de 3,28h y en nuestro estudio de 2,45h. La AUC fue inferior comparada con nuestro estudio (2250 ng/mL frente a 3366,6 ng/mL, respectivamente).

La concentración máxima de 4-OH-ATX (9,98 ng/mL) fue semejante a la hallada en nuestro estudio (7,55 ng/mL) y se alcanzó a las 2h como en nuestros pacientes. La AUC fue también semejante en ambos grupos.

La concentración de N-des-ATX máxima (22,67 ng/mL) se alcanzó a las 2h, mientras que en nuestro grupo de pacientes, se alcanzó a las 3h. El AUC fue superior en nuestro grupo (247,86 ng/mL) frente a 113,7 ng/mL del estudio de Witcher.

El perfil farmacocinético que ellos encuentran en sus pacientes es semejante a los estudios previos realizados en adultos (Farid NA y col., 1985; Sauer JM y col., 2003). Por ello consideran que la actividad del CYP2D6 en estas edades (7-14 años) es semejante a la del adulto.

**Tabla 15. Comparación del perfil farmacocinético de la ATX y sus metabolitos del estudio de Witcher JW y col. (2003) con nuestros resultados.**

	<b>Witcher JW y col., 2003</b>	<b>Nuestros resultados</b>
<b>Dosis (mg/día)(mg/kg/día)</b>	40-90 / 0,48-1,62	18-60 / 0,26-1,79
<b>ATX</b>		
- C <sub>max</sub> (ng/mL)	537	659,01
- T <sub>max</sub> (h)	1,73	1,66
- t <sub>1/2</sub> (h)	3,28	2,45
- AUC (ng/mL x h)	2250	3366,6
<b>4-OH-ATX</b>		
- C <sub>max</sub> (ng/mL)	9,98	7,55
- T <sub>max</sub> (h)	2	2,3
- AUC (ng/mL x h)	71,7	60,48
<b>N-des-ATX</b>		
- C <sub>max</sub> (ng/mL)	22,67	30
- T <sub>max</sub> (h)	2	3
- AUC (ng/mL x h)	158	247,86

Al analizar nosotros los pacientes por separado (Witcher presentó los resultados en promedios de todo el grupo de pacientes), vemos que el niño más pequeño de nuestra muestra, el paciente 3 de 7 años, que tomaba 40 mg/día de ATX (1,38 mg/kg/día), fue el que presentó los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y AUCs de ATX y sus metabolitos en plasma, más elevados. No solo con respecto a los que se encontraron en los dos pacientes que tomaban la misma dosis diaria como él al día (40 mg/día), sino también con respecto a los dos adolescentes tratados con dosis superiores (60 mg/día) y con mayor dosis referida al peso y día (pacientes 4 y 5). La explicación puede ser debida al bajo peso del paciente y a la distinta función de los enzimas hepáticos.

Y viceversa, en el caso del paciente 6, tratado con la dosis más baja de ATX de esta muestra (18mg/día) y con la dosis por peso y día también más baja (0,26 mg/kg/día), las concentraciones de ATX así como la AUC, fueron considerablemente superiores con respecto a la dosis administrada y con respecto a los valores obtenidos en los otros pacientes. E incluso la N-des-ATX en plasma fue alrededor de 10 veces superior a las halladas en los otros sujetos, con a la vez las concentraciones más bajas de 4-OH-ATX. Este paciente recibía tratamiento concomitante con RSP (1mg/día) y SRT (75 mg/día), dos fármacos psicotrópicos que son metabolizados también por el citocromo CYP2D6. Todo ello sugiere una posible inhibición de la vía metabólica por el isoenzima CYP2D6 a favor de la vía metabólica por el isoenzima CY2D19, por la que se forma N-des-ATX en los individuos tratados con inhibidores del CYP2D6 (Samer CF y col., 2013). Como el estudio genético del CYP2D6 no se realizó en estos sujetos, la posibilidad de que el paciente 6 fuera un metabolizador lento, no puede excluirse, y podría explicar este hecho. Aunque también cabría pensar en que fue el único paciente que tomaba dos medicaciones concomitantes a la ATX (RSP y SRT) y ambas actúan compitiendo con el CYP2D6, actuando como inhibidoras de la actividad enzimática de este enzima, lo cual también podría explicar el perfil farmacocinético de este paciente (Mannheimer B y col., 2010).

Existe una amplia variabilidad interindividual en cuanto a la actividad enzimática del enzima CYP2D6. Este enzima interviene en el 25% del metabolismo de varios fármacos entre los que se encuentran la mayoría de antidepresivos y antipsicóticos (Samer CF y col., 2013). Por ello, en los pacientes en tratamiento

con ATX, que reciben de forma concomitante tratamiento con otros fármacos que se metabolizan también por la vía del isoenzima CYP2D6, la dosis de ATX requiere un ajuste cuidadoso para evitar efectos adversos. En estos casos, sería más aconsejable el uso de la superficie corporal para el cálculo de la dosis, dado que resulta más exacto que el uso del peso corporal (Kirchheiner J y col., 2009).

En la orina la excreción de ATX fue inferior a la de 4-OH-ATX, siendo este metabolito de la ATX el que se encontró en mayor concentración en todos los pacientes estudiados. Probablemente sea debido a que es el metabolito más abundante de la ATX en plasma y que rápidamente sufre una glucuronización y es eliminado por la orina (Sauer JM y col., 2003). El paciente 3, el niño de 7 años, fue el que presentó los niveles más elevados de 4-OH-ATX en orina, pues fue también el que presentó las concentraciones más elevadas en plasma de ATX de todo el conjunto de pacientes estudiados.

Fue el paciente 6, el adolescente de 16 años, el que presentó la eliminación mayor de N-des-ATX por la orina, la mayor de todo el grupo. La causa más probable sea que fue el que presentó la concentración mayor de N-des-ATX en plasma, metabolito que es oxidado en plasma para ser eliminado por la orina (Sauer JM y col., 2005).

En cuanto a los estudios realizados en saliva, lo más importante a remarcar es que tanto la ATX como su metabolito activo, la 4-OH-ATX, pudieron encontrarse en la saliva, aunque en concentraciones muchos más bajas con respecto al plasma. Debido a que la ATX es una base débil ( $pK_a$ : 9,2) y la saliva es más ácida que la sangre, cabría esperar que encontráramos mayor concentración de ATX en la saliva que en el plasma. La ATX pasaría por difusión pasiva del plasma a la saliva y se ionizaría más en la saliva, de modo que sería más difícil que volviera a atravesar la membrana para retornar al plasma. Y eso es lo que ocurre con otros fármacos también con pH básico como es el MPH. Pero la diferencia es que la ATX presenta una fuerte unión a las proteínas plasmáticas (98%) a diferencia del MPH (15%), y por ello existe poca fracción libre del fármaco para pasar del plasma a la saliva, por lo que las concentraciones en saliva son muy inferiores a las que encontramos en plasma (Sauer JM y col., 2005; Dolan K y col., 2004).

Sin embargo el metabolito activo de la ATX, la 4-OH-ATX, presenta una razón

saliva/plasma superior a la de la ATX. Esto es debido probablemente a que su unión a proteínas plasmáticas es menor (66,6%) y por ello existe más fracción libre de 4-OH-ATX que de ATX para pasar a la saliva.

La N-des-ATX no se encontró en saliva, según nuestros LOQ (0,5ng/ml). La explicación más probable sea que la N-des-ATX se encuentra en plasma a una concentración inferior a la ATX, y como ésta, presenta una fuerte unión a proteínas plasmáticas (99%).

De nuestros resultados se desprende que se encontraron unas correlaciones estadísticamente significativas para las concentraciones de ATX y 4-OH-ATX en plasma y saliva. Ello nos indica que podríamos utilizar la saliva con la misma validez que nos otorga el plasma para la monitorización de la ATX, como avalan otros estudios con respecto a otras drogas o fármacos, y con la ventaja de obtenerse por un medio no invasivo (Li PW y col., 2007; Bosker WM y col., 2009). La desventaja, son los bajos niveles que presentan estas dos sustancias en saliva, que motivarían variaciones en el método para poder detectar concentraciones más bajas, y más estudios para corroborar esta afirmación.

En cuanto al cabello, el hecho de haber encontrado ATX en todos los segmentos de cabello analizados, así como la medicación concomitante que tomaban tres de los niños de la muestra, nos sirve para afirmar que el tratamiento lo estaban realizando de forma continuada. La no detección del metabolito 4-OH-ATX en los segmentos distales del cabello de dos de los pacientes pero si de ATX, creemos puede explicarse por estar este metabolito en menor concentración en el cabello que la ATX y probablemente no ser los LOQ establecidos por nuestro método, lo suficientemente bajos. La N-des-ATX no se encontró en ningún segmento de cabello analizado. La causa más probable es que sus concentraciones en plasma fueron las más bajas y además presenta una fuerte unión a proteínas plasmáticas.

Como la mayoría de estudios en el cabello, no hemos encontrado correlación entre la dosis administrada y la concentración del fármaco en el cabello, a pesar de que algún autor si la ha encontrado realizando estudios muy controlados, y no extrapolables a la práctica clínica habitual (Musshoff F y col., 2005).

Las variaciones interindividuales de las concentraciones de ATX y 4-OH-ATX que hemos encontrado en el cabello, pueden ser debidas a la variabilidad de las

concentraciones en plasma, dado que para que se acumule ATX en el cabello, primero debe pasar a la circulación sistémica. Las fluctuaciones de las concentraciones en plasma de los pacientes que recibían la misma dosis diaria, pueden ser explicadas por las diferencias interindividuales en el metabolismo, incluyendo el debido al polimorfismo genético del CYP2D6 (metabolizadores lentos versus metabolizadores rápidos). Estas fluctuaciones también podrían explicarse por la toma concomitante de otras medicaciones.

El análisis de las muestras de plasma y saliva, recogidas a la vez que las de cabello, podría ayudar a clarificar los datos que hemos obtenido, aunque una mala adherencia al tratamiento en las semanas previas, no puede ser excluido.

Las variaciones en la estructura, porosidad y crecimiento que puede tener el cabello, así como el contenido en melanina, han mostrado tener un efecto significativo en la concentraciones de fármacos o drogas que se depositan en el cabello (Dolan K y col., 2004; Marchei E y col., 2008). Es conocido que la estabilidad de las drogas o fármacos en el cabello estará influido por el estado del pelo (Jurado y col., 1997).

Además, el sudor y la grasa que bañan al cabello, así como diferentes sustancias utilizadas para el cuidado y la higiene capilar, podrían haber influido en estas variaciones. El cabello se va dañando con la edad, pero también por el uso de cosméticos o por las radiaciones ultravioletas.

Aunque ya sabemos que el cumplimiento del tratamiento con ATX es esencial y se necesitan varias semanas para lograr un efecto terapéutico significativo, los adolescentes con TDAH y muchas veces con comportamientos oposicionistas, muestran una tendencia no despreciable a rechazar los tratamiento farmacológicos, mostrando la adherencia al tratamiento como un síntoma específico de la enfermedad. Otras veces son los padres o cuidadores quienes rechazan la cronicidad del tratamiento, y por los costes que supone la toma continuada, suprimen sin comunicárselo al médico responsable, la toma del fármaco durante los meses de vacaciones, provocando un empeoramiento de la sintomatología.

Por nuestro conocimiento, basado en este estudio, con la limitación del número de pacientes estudiados, podemos afirmar que el cabello sigue siendo una buena matriz para detectar la adherencia o no al tratamiento, en mayor o menor tiempo

en función del número de segmentos de cabello analizados. No ha sido útil para correlacionar la dosificación con las concentraciones halladas del fármaco en el cabello, pero a pesar de no existir relación entre la dosis administrada y la concentración, la monitorización de la ATX y las medicaciones concomitantes comúnmente administradas a pacientes con TDAH, pueden ser cruciales para verificar a largo plazo, la historia del cumplimiento del tratamiento farmacológico prescrito.

En cuanto al sudor, los resultados muestran por primera vez que la ATX (dosis entre 18 y 60 mg/día) se excreta en el sudor en las primeras 24 horas tras su administración. Los fármacos ingeridos por vía oral, son generalmente incorporados al sudor por difusión pasiva desde el plasma, debido al gradiente de concentración, en el cual solo la fracción libre del fármaco difunde a través de la membrana lipídica del plasma hacia el sudor. Y según nuestros resultados, podemos afirmar que la ATX puede detectarse en el sudor ya desde la primera hora post administración (Marchei E y col., 2012; Marchei E y col., 2013).

Como ya hemos dicho anteriormente, la ATX es una base débil con un pKa alrededor de 9,2. En condiciones normales el sudor (pH: 6,3), como la saliva, es más ácido que el plasma. Por ello la fracción libre de la ATX, difundirá al sudor de forma pasiva, donde se ionizará, de forma que será difícil que retorne al plasma (Kidwell D y col., 1998). Es decir, que se irá acumulando en el sudor conforme pase el tiempo como vimos sucedió en 5 de los 6 pacientes de nuestra muestra, obteniéndose los valores de concentración más elevados a las 24h post administración de la ATX. Sólo hubo una paciente que mostró un pico de concentración máxima en el parche retirado a las 6h (paciente 2), pero la concentración que presentaba fue solo discretamente superior a la del parche retirado a las 24h. Probablemente la causa sea la variación en el volumen de sudoración.

La razón sudor/plasma teórica, calculada según la ecuación modificada de Henderson-Hasselbalch (concentración en sudor/concentración en plasma =  $1+10^{(pKa-pH \text{ sudor})}$  /  $1+10^{(pKa-pH \text{ plasma})}$ ) es alrededor de 12, indicando un acúmulo del fármaco en el sudor. Pero esta hipótesis no pudo ser verificada en nuestro estudio, pues los parches, durante el tiempo que estuvieron colocados, perdieron agua por evaporación, no permitiendo calcular el volumen ni el pH de forma

exacta. Por ello, los sujetos del estudio, presentaron una amplia variabilidad en cuanto a la concentración de ATX encontrada en el parche, aun tomando la misma dosis. Lo que si podemos afirmar, es que las concentraciones más elevadas de ATX en el sudor se encontraron en la mayoría de pacientes (excepto en el paciente 2) a las 24h, lo que apoya el efecto acumulativo de la ATX en el sudor.

Comparando las excreciones de ATX en el sudor, hay que remarcar que los paciente 3 y 6 presentaron una eliminación elevada de ATX en el sudor así como dos de las concentraciones más elevadas de ATX en plasma y saliva, tras la toma de 40 y 18 mg de ATX respectivamente. Dadas las características de estos pacientes y la dosis que tomaban, probablemente las razones de estas elevadas concentraciones no sean las mismas. De hecho el paciente 3, que era el niño de 7 años, fue el que mostró las concentraciones más elevadas de ATX en plasma y saliva, no solo con respecto a los otros dos pacientes que tomaban la misma dosis al día, sino con respecto también a los dos adolescentes (pacientes 4 y 5) que tomaban una dosis diaria de ATX superior (60 mg/día), y esa podría ser la explicación de tener una de las concentraciones más elevadas en sudor. El caso del paciente 6, varón de 16 años, que era el sujeto tratado con la dosis más baja de ATX al día (18 mg/día) y también la más baja con respecto al peso (0,26 mg/kg/día), la explicación es diferente pues este paciente, recibía también tratamiento farmacológico concomitante con dos fármacos psicótopos (RSP y SRT). Estos fármacos se sabe que compiten con el enzima CYP2D6, inhibiéndolo (Samer CF y col., 2013). Este enzima es el más importante en el metabolismo de la ATX, por lo que la alta concentración de ATX en el sudor refleja la alta concentración también de ATX en el plasma, que estaría en este paciente aumentada por estar disminuido su metabolismo. (Garnock-Jones KP y col., 2009). También estos dos paciente (3 y 6) mostraron las concentraciones más elevadas de ATX en orina (recogida de las 0-6h post administración del fármaco), hecho que podría contribuir, para considerar al sudor, como una matriz donde la ATX se acumula, como ocurre en la orina.

Hubiese sido interesante, dejar los parches de recogida del sudor colocados durante más tiempo, para así conocer la ventana de excreción de ATX por el sudor.

Así como han propuesto otros autores que han estudiado otras sustancias, el sudor es una matriz que nos ofrece datos semejantes a la orina pero con la ventaja de proporcionar una ventana más amplia de detección que la orina (Dolan K y col., 2004), poder dar información detallada en tiempos determinados y ser su recolección más sencilla y no invasiva.

Curiosamente la paciente que mostró la concentración de ATX más elevada a las 24h (el doble que el paciente 3 y 6) fue la paciente 1 (niña de 14 años). Esta paciente no mostró concentraciones elevadas de ATX en plasma, ni tomaba medicación concomitante. Posibles explicaciones serían que se hubiese dejado el parche colocado más tiempo del indicado (el último parche fue retirado por los cuidadores a la mañana siguiente del estudio), que le hubieran administrado una dosis extra de ATX o que tuviese una sudoración mucho más profusa que el resto de pacientes, dado que las concentraciones en plasma de ATX en esta paciente no fueron elevadas.

En realidad, las variaciones inter individuales de las concentraciones de ATX en el sudor observadas también en los otros pacientes estudiados, pueden ser debidas no solo a diferente ratio de sudoración y volumen de sudor, sino también a la variabilidad de concentración del fármaco en plasma, dado que para llegar las drogas al sudor deben pasar primero por la circulación sistémica.

La ATX se excreta por el sudor ya desde la primera hora post administración, además se va acumulando en las primeras 24 horas tras su administración con ciertas variabilidades interindividuales en cuanto a la cantidad excretada. Teniendo en cuenta estas primeras observaciones y teniendo en cuenta el total de la cantidad excretada por el sudor en relación con la superficie corporal, la excreción no insignificante de ATX en el sudor debe postularse como una monitorización no invasiva en pacientes tratados con este fármaco.

Como ya hemos comentado antes, las fluctuaciones en las concentraciones de ATX en el plasma de estos pacientes, pueden ser explicadas por las diferencias interindividuales en el metabolismo incluidas las debidas al polimorfismo genético del CYP2D6 (Trzepacz P y col., 2008; Ring BJ y col., 2002) o por la toma concomitante de medicación psicotrópica metabolizada por los mismos isoenzimas (Samer CF y col., 2013; Witcher JW y col., 2003). Además no hay que olvidar que la ATX está fuertemente unida a las proteínas plasmáticas (98%) y

tiene un bajo volumen de distribución (Vd): 0,85L/kg, lo que se traduce por un bajo depósito en tejidos (Patel Ch y col., 2007) y por ello las relativamente bajas concentraciones de ATX medidas en la saliva, cabello y sudor de los pacientes del estudio.

Aunque éste es un estudio preliminar realizado con un número limitado de pacientes, los resultados obtenidos son útiles para asegurar con clara evidencia que incluso una simple administración de ATX puede ser detectada en el sudor y en la saliva ya desde las primeras horas post administración. El cabello, como se ha demostrado con otras sustancias, nos es útil para demostrar la toma continuada del fármaco es decir, la adherencia al tratamiento.



## **8. LIMITACIONES**



Una limitación de este estudio fue el bajo número de pacientes estudiados, seis en total, pero hay que tener en cuenta que es habitualmente un número suficiente para realizar un estudio farmacocinético y que no existen muchos pacientes afectados de TDAH en tratamiento con ATX, dado que la ATX no es el tratamiento de elección de esta enfermedad, sino que es el MPH. Además, no todos los pacientes que estaban en tratamiento con ATX cumplían los criterios de inclusión y exclusión para poder proponerles el estudio, y a los que se les propuso realizar este estudio por cumplirlos, no todos quisieron participar, por razones personales, por suponer estar todo un sábado en el laboratorio y por someterse a extracciones de sangre y recogida del resto de las muestras biológicas para el estudio. Fueron 3 pacientes los que rehusaron participar en el estudio a pesar de cumplir los criterios de inclusión y exclusión. Hay que tener en cuenta que solo existe un estudio previo en el 2003 de ATX en matrices biológicas convencionales (plasma) en niños. Nuestros pacientes tenían distintos rangos de edad y distintas pautas de posología de la ATX, lo cual ha hecho que no sea una muestra homogénea de cara a los resultados. Además el 50% tomaba medicación concomitante que creemos pudo afectar en la cinética de la ATX, pero ha sido interesante apreciar esta variabilidad y conocer la afectación de la cinética de la ATX cuando se toma medicación concomitante.

Creemos que estos resultados son relevantes dado que ha sido el primer estudio de ATX realizado en matrices biológicas no convencionales, además el provenir de una muestra real, y no de un ensayo clínico controlado, ha permitido establecer unos resultados más próximos a la práctica clínica habitual. No se han encontrado, en algunas matrices, determinados metabolitos de ATX. Aunque los métodos analíticos tuvieron una sensibilidad adecuada (LOQ de 0,5ng/ml), es posible que con instrumentación más sensible se hubieran podido detectar en concentraciones muy bajas.

Por razones éticas y razones presupuestarias, el número de pacientes estudiados fue sólo de seis. A pesar de ello, se obtuvieron resultados muy interesantes analizando las concentraciones del fármaco en saliva, cabello y sudor y el efecto de los tratamientos concomitantes en la farmacocinética del fármaco, lo cual puede ser confirmado y verificado en una población más amplia.



## **9. CONCLUSIONES**



1. El análisis de los resultados obtenidos en este trabajo permite afirmar que podemos determinar la ATX y sus metabolitos principales en matrices biológicas convencionales y no convencionales.
  - 1.1. Se han encontrado ATX y sus dos metabolitos principales (4-OH-ATX y N-des-ATX) en sangre y orina con un perfil farmacocinético de la ATX en plasma semejante al único estudio publicado previamente en niños.
  - 1.2. Nuestro estudio proporciona los primeros datos acerca de la excreción de la ATX y sus metabolitos en matrices biológicas no convencionales: saliva, cabello y sudor, de niños reclutados de una consulta clínica.
    - 1.2.1. La ATX y su metabolito 4-OH-ATX se encuentran en saliva, no así la N-des-ATX
    - 1.2.2. La ATX y su metabolito 4-OH-ATX pueden ser determinados en el cabello, no así la N-des-ATX.
    - 1.2.3 La ATX se encuentra en sudor, pero no sus metabolitos 4-OH-ATX y N-des-ATX.
  
2. En cuanto a valorar el uso de las matrices biológicas no convencionales (saliva, cabello y sudor) en vez de las matrices biológicas convencionales (plasma y orina) para monitorizar la ATX en pediatría:
  - 2.1. Se ha podido establecer una correlación entre las concentraciones de ATX y 4-OH-ATX en plasma y las concentraciones de ATX y 4-OH-ATX en saliva.
  - 2.2. El cabello es una matriz alternativa útil para evaluar la adherencia al tratamiento con ATX.
  - 2.3. No se ha podido establecer una correlación entre las concentraciones de ATX en plasma y las concentraciones de ATX en sudor .

3. En referencia a relacionar las concentraciones de ATX y sus metabolitos encontrados en saliva, cabello y sudor con la posología/dosificación de la ATX:
  - 3.1. No se ha podido establecer una correlación entre la posología/dosificación de la ATX y las concentraciones halladas de ésta y sus metabolitos en la saliva en ninguno de los seis pacientes estudiados.
  - 3.2. No se ha podido establecer una correlación entre la posología /dosificación de la ATX y las concentraciones halladas de ésta y sus metabolitos en los distintos segmentos de cabello analizados.
  - 3.3. No se ha podido establecer una correlación entre la posología /dosificación de la ATX y las concentraciones halladas de ésta y sus metabolitos en el sudor en ninguno de los seis pacientes estudiados.
  
4. Como conclusión final, la monitorización de la ATX en matrices biológicas no convencionales puede ser de utilidad en la práctica clínica, para optimizar la dosis de este fármaco de forma no invasiva y sencilla y así, evitar efectos secundarios por dosis excesivas o tener pacientes infra dosificados, lo cual puede favorecer el abandono del tratamiento.

## **10. BIBLIOGRAFÍA**



Aman MG, Smith T, Arnold LE, Corbett-Dick P, Tumularia R, Hollway JA, et al. A review of atomoxetine effects in young people with developmental disabilities. *Res Dev Disabil.* 2014;35(6):1412-24.

Appel DI, Bryan Brinda B, Markowitz JS, Newcorn JH, Zhu HJ. A liquid chromatography/tandem mass spectrometry assay for the analysis of atomoxetine in human plasma and in vitro cellular samples. *Biomed Chromatogr.* 2012;26(11):1364-70.

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). American Academy of Child and adolescent 2011. Disponible en: <http://eguideline.guidelinecentral.com/i/55268> (consultado en Junio 2014).

Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. Long-acting medications for the treatment of hyperkinetic disorders- a systematic review and European Treatment guidelines. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006;15(8):476-95.

Bangs ME, Tauscher-Wisniewski S, Polzer J, Zhang S, Acharya N, Desai D, et al. Meta-analysis of suicide-related behavior events in patients treated with atomoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47(2):209–18.

Belle DJ, Ernest CS, Sauer JM, Smith BP, Thomasson HR, Witcher JW. Effect of potent CYP2D6 inhibition by paroxetine on atomoxetine pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(11):1219-27.

Biederman J, Faraone S. Attention-deficit and hiperactivity disorder. *Lancet.* 2005;366(9481):237-48.

Biederman J, Wilens T, Mick E, Faraone SV, Weber W, Curtis S, et al. Is ADHD a risk factor for psychoactive substance use disorders? Findings from a four-year prospective follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(1):21-9.

Biederman J, Heiligenstein JH, Faries DE, Galil N, Dittmann R, Emslie GJ, et al. Efficacy of atomoxetine versus placebo in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2002;110(6):1-7.

Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;50(10):991-1000.

Block SL, Kelsey D, Coury D, Lewis D, Quintana H, Sutton V, et al. Once-daily atomoxetine for treating pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: comparison of morning and evening dosing. *Clin Pediatr (Phila).* 2009;48(7):723-33.

Bosker WM, Huestis MA. Oral fluid testing for drugs of abuse. *Clin Chem.* 2009;55(11):1910-31.

Bushe CJ, Savill NC. Systematic review of atomoxetine data in childhood and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder 2009-2011: focus on clinical efficacy and safety. *J Psychopharmacol.* 2014; 28(3):204–11.

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.

Caballero J, Nahata MC. Atomoxetine hydrochloride for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Ter.* 2003;25(12):3065-83.

Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Development trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA.* 2002;288(14):1740-8.

Chalon S, Desager JP, Desante KA, Frye RF, Witcher J, Long AJ, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of atomoxetine and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(3):178-91.

Cheng JY, Chen RY, Ko JS, Ng EM. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology*. 2007;194(2):197–209.

Christman AK, Fermo JD, Markowitz JS. Atomoxetine, a novel treatment for attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pharmacotherapy*. 2004;24(8):1020-36.

Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med*. 2001;365(20):1896–904.

Cui YM, Teng CH, Pan AX, Yuen E, Yeo KP, Zhou Y, et al. Atomoxetine pharmacokinetics in healthy Chinese subjects and effect of the CYP2D6\*10 allele. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(4):445-9.

Cyr M, Brown CS. Current drug therapy recommendations for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Drugs* 1999;56(2):215-23.

De Giovanni N, Fucci N. The current status of sweat testing for drugs of abuse: a review. *Curr Med Chem*. 2013;20(4):545-61.

Dickson RA, Maki E, Gibbins C, Gutkin SW, Turgay A, Weiss MD. Time courses of improvement and symptom remission in children treated with atomoxetine for attention deficit/hyperactivity disorder: analysis of Canadian open-label studies. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2011;5:14.

Dolan K, Rouen D, Kimber J. An overview of the use of urine, hair, sweat and saliva to detect drug use. *Drug Alcohol Rev.* 2004;23(2):213-7.

Donnelly C, Bangs M, Trzepacz P, Jin L, Zhang S, Witte M, et al. Safety and tolerability of atomoxetine over 3 to 4 years in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48(2):176–85.

Ercan ES, Akyol Ardic U, Kabukcu Basay B, Ercan E, Basay O. Atomoxetine response in the inattentive and combined subtypes of attention deficit/hyperactivity disorder: a retrospective chart review. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2013;5(4):377–85.

Faraone SV. Using Meta-analysis to Compare the Efficacy of Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youths. *P T.* 2009;34(12):678–94.

Faraone S.V, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry.* 2003;2(2):104-13.

Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed.* 2006;8(4):4.

Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(6):754-63.

Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57(11):1313-23.

Farid NA, Bergstrom RF, Ziege EA, Parli CJ, Lemberger L. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of tomoxetine in normal subjects. *J Clin Pharmacol*. 1985;25(4):296-301.

Feldman HM, Reiff MI. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2014;370(9): 838-46.

Forns J, Fort M, Casas M, Cáceres A, Guxens M, Gascon M, et al. Exposure to metals during pregnancy and neuropsychological development at the age of 4 years. *Neurotoxicology*. 2014;40:16-22.

Garnock-Jones KP, Keating GM. Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatr Drugs*. 2009;11(3):203-26.

Goulé JP, Kintz P. A new tool for biological study: hair analysis. Value in medical practice. *Rev Med Interne*. 1996;17(10):826-35.

Greenhill LL, Cooper T, Solomon M, Fried J, Cornblatt B. Methylphenidate salivary levels in children. *Psychopharmacol Bull*. 1987;23(1):115-9.

Guo W, Li W, Guo G, Zhang J, Zhou B, Zhai Y, Wang C. Determination of atomoxetine in human plasma by a high performance liquid chromatographic method with ultraviolet detection using liquid-liquid extraction. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007;854(1-2):128-34.

Hammerness P, McCarthy K, Mancuso E, Gendron C, Geller D. Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009;5:215-26.

Hazell PL, Kohn MR, Dickson R, Walton RJ, Granger RE, Wyk GW. Core ADHD symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: a direct comparison meta-analysis. *J Atten Disord.* 2010;15(8):674-83.

Herfst MJ, Edelbroek PM, de Wolff FA. Determination of 8-methoxypsoralen in suction-blister fluid and serum by liquid chromatography. *Clin Chern.* 1980;26(13):1825-8.

Houghton GW, Richens A, Toseland PA, Davidson D, Falconer. Brain concentrations of phenytoin, phenobarbitone and primidone in epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1975; 9(1):73-8.

Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(2):147-58.

Jurado C, Kintz P, Menéndez M, Repetto M. Influence of the cosmetic treatment of hair on drug testing. *Int J Legal Med.* 1997;110(3):159-63.

Kadesjö B, Gillberg C. The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *J Child Psychol Psychiatry.* 2001;42(4):487-92.

Klausz G, Kass K, Sótonyi P, Róna K. Hair analysis of abused and therapeutic drugs in forensic toxicology. *Orv Hetil.* 2006;147(45):2181-6.

Kaplan G, Newcorn JH. Pharmacotherapy for child and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(1):99-120.

Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, Coury DL, Quintana H, Saylor KE, 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(1):e1-8.

Kidwell DA, Holland JC, Athanaselis S. Testing for drugs of abuse in saliva and sweat. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1998;713(1):111–35.

Kim CH, Hahn MK, Joung Y, Anderson SL, Steele AH, Mazei-Robinson MS, et al. A polymorphism in the norepinephrine transporter gene alters promoter activity and is associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103(50):19164–9.

Kintz P, Tracqui A, Mangin P, Edel Y. Sweat testing in opioid users with a sweat patch. *J Anal Toxicol.* 1996;20(6):393-7.

Kirchheiner J, Rodriguez-Antona C. Cytochrome P450 2D6 genotyping: potential role in improving treatment outcomes in psychiatric disorders. *CNS Drugs.* 2009;23(3):181-91.

Kratochvil CJ, Bohac D, Harrington M, Baker N, May D, Burke WJ. An open-label trial of tomoxetine in pediatric attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2001;11(2):167-70.

Kratochvil CJ, Egger H, Greenhill LL, McGough JJ. Pharmacological management of preschool ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(1):115-8.

Kratochvil CJ, Milton DR, Vaughan BS, Greenhill LL. Acute atomoxetine treatment of younger and older children with ADHD: a meta-analysis of tolerability and efficacy. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2008;2(1):25.

Lendoiro E, González-Colmenero E, Concheiro-Guisán A, de Castro A, Cruz A, López-Rivadulla M, et al. Maternal hair analysis for the detection of illicit drugs, medicines, and alcohol exposure during pregnancy. *Ther Drug Monit.* 2013;35(3):296-304.

Li PW, Wang YJ, Liu JF. Analysis on the abused drugs in saliva and correlation of saliva drugs concentrations with blood concentrations. *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2007;23(4):309-11, 315.

Liu H, Delgado MR. Therapeutic drug concentration monitoring using saliva samples. Focus on anticonvulsants. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36(6):453-70.

Ludolph AG, Udvardi PT, Schaz U, Henes C, Adolph O, Weigt HU, et al. Atomoxetine acts as an NMDA receptor blocker in clinically relevant concentrations. *Br J Pharmacol*. 2010;160(2):283-91.

Luer MS, Hatton J. Vancomycin administration into the cerebrospinal fluid: a review. *Ann Pharmacother*. 1993;27(7-8):912-21.

Mannheimer B, Wettermark B, Lundberg M, Pettersson H, von Bahr C, Eliasson E. Nationwide drug-dispensing data reveal important differences in adherence to drug label recommendations on CYP2D6-dependent drug interactions. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(4):411-7.

Marchei E, Muñoz JA, Garcia-Algar O, Pellegrini M, Vall O, Zuccaro P, et al. Development and validation of a liquid chromatography–mass spectrometry assay for hair analysis of methylphenidate. *Forensic Sci Int*. 2008;176(1):42-6.

Marchei E, Farre M, Pardo R, Garcia-Algar O, Pellegrini M, Pacifici R, et al. Usefulness of sweat testing for the detection of methylphenidate after fast- and extended-release drug administration: a pilot study. *Ther Drug Monit.* 2010;32(4):508-11.

Marchei E, Papaseit E, García-Algar O, Bilbao A, Farrè M, Pacifici R, et al. Sweat testing for the detection of atomoxetine from paediatric patients with attention deficit/hyperactivity disorder: application to clinical practice. *Drug Test Anal.* 2013;5(3):191-5.

Marchei E, Papaseit E, García-Algar O, Farrè M, Pacifici R, Pichini S. Determination of atomoxetine and its metabolites in conventional and non-conventional biological matrices by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal.* 2012;60:26-31.

Maurer HH. Role of gas chromatography–mass spectrometry with negative ion chemical ionization in clinical and forensic toxicology, doping control, and biomonitoring. *Ther Drug Monit.* 2002;24(2):247–54.

Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, 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):1896-901.

Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, 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):1-9

Michelson D, Read HA, Ruff DD, Witcher J, Zhang S, McCracken J. CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(2):242-51.

Milberger, S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J. ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(1):37–44.

Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*.2008;121(2):e358-65

Misri S, Sivertz K. Tricyclic drugs in pregnancy and lactation: a preliminary report. *Int J Psychiatry Med*. 1991;21(2):157-71.

Montañés-Rada F, Gangoso-Fermoso AB, Martínez-Granero MA. Drugs for attention déficit hyperactivity disorder. *Rev Neurol*. 2009;48(9):469-81.

Montoya A, Hervas A, Cardo E, Artigas J, Mardomingo MJ, Alda JA, et al. Evaluation of atomoxetine for first-line treatment of newly diagnosed, treatment-naïve children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(11):2745–54.

Moore CM, Biederman J, Wozniak J, Mick E, Aleardi M, Wardrop M, et al. Differences in brain chemistry in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Psychiatry.* 2006;163(2):316-8.

MTA Cooperative Group. Moderators and mediators of treatment response for children with attention deficit/hyperactivity disorder: the Multimodal Treatment Study of children with Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(12):1088-96.

MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004;113(4):754-61.

Murphy MG, Peck CC, Conner DP, Zamani K, Merenstein GB, Rodden D. Transcutaneous theophylline collection in preterm infants. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;47(4):427-34.

Musshoff F, Lachenmeier K, Wollersen H, Lichtermann D, Madea B. Opiate concentrations in hair from subjects in a controlled heroin-maintenance program and from opiate-associated fatalities. *J Anal Toxicol.* 2005;29(5):345-52.

Navarro M, Pichini S, Farré M, Ortuño J, Roset PN, Segura J, et al. Usefulness of saliva for measurement of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its metabolites: correlation with plasma drug concentrations and effect of salivary pH. *Clin Chem.* 2001;47(10):1788-95.

Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry.* 2008;165(6):721–30.

NICE guidelines. Attention deficit hyperactivity disorders. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Published date: September 2008.

Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG72/chapter/Introduction>  
(consultado en Mayo 2014).

Pacifici GM, Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet.* 1995;28(3):235-69.

Papaseit E, Marchei E, Farré M, García-Algar O, Pacifici R, Pichini S. Concentrations of atomoxetine and its metabolites in plasma and oral fluid from paediatric patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *Drug Test Anal.* 2013;5(6):446-52.

Papaseit E, Marchei E, Mortali C, Aznar G, García-Algar O, Farré M, et al. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for hair analysis of atomoxetine and its metabolites: Application in clinical practice. *Forensic Sci Int.* 2012;218(1-3): 62–7.

Patel C, Patel M, Rani S, Nivsarkar M, Padh H. A new high performance liquid chromatographic method for quantification of atomoxetine in human plasma and its application for pharmacokinetic study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007;850(1-2):356-60.

Phillips M. An improved adhesive patch for long-term collection of sweat. *Biomater Med Devices Artif Organs.* 1980;8(1):13-21.

Pichini S, Altieri I, Zuccaro P, Pacifici R. Drug monitoring in nonconventional biological fluids and matrices. *Clin Pharmacokinet.* 1996;30(3):211-28.

Pliszka S, 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(7):894- 921.

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(6):942–8.

Polzer J, Bangs ME, Zhang S, Dellva MA, Tauscher-Wisniewski S, Acharya N, et al. Meta-analysis of aggression or hostility events in randomized, controlled clinical trials of atomoxetine for ADHD. *Biol Psychiatry*. 2007;61(5):713-9.

Pons G, Rey E, Matheson I. Excretion of psychoactive drugs into breast milk. Pharmacokinetic principles and recommendations. *Clin Pharmacokinet*. 1994;27(4):270-89.

Pujadas M, Pichini S, Civit E, Santamariña E, Perez K, de la Torre R. A simple and reliable procedure for the determination of psychoactive drugs in oral fluid by gas chromatography-mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*. 2007;44(2):594-601.

Ring BJ, Gillespie JS, Eckstein JA, Wrighton SA. Identification of the human cytochromes P450 responsible for atomoxetine metabolism. *Drug Metab and Dispos*. 2002;30(3):319-23.

Rollins DE, Klaassen CD. Biliary excretion of drugs in man. *Clin Pharmacokinet*. 1979;4(5):368-79.

Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther*. 2013;17(3):165–84.

Sauer JM, Ponsler GD, Mattiuz EL, Long AJ, Witcher JW, Thomasson HR, et al. Disposition and metabolic fate of atomoxetine hydrochloride: the role of CYP2D6 in human disposition and metabolism. *Drug Metab Dispos*. 2003;31(1):98–107.

Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(6):571-90.

Schelleman H, Bilker WB, Strom BL, Kimmel SE, Newcomb C, Guevara JP, et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics*. 2011;127(6):1102–10.

Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorders: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2):174-87.

Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Ann Pharmacother*. 2014;48(2):209-25.

Shier AC, Reichenbacher T, Ghuman HS, Ghuman JK. Pharmacological treatment of Attention Deficit Hyperactivity disorder in children and adolescents: Clinical Strategies. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2012;5:1-17.

Society of Hair Testing. Recommendations of hair testing in forensic cases. *Forensic Sci Int.* 2004;145(2-3):83-4.

Somani P, Shapiro RS, Stockard H, Higgins JT. Unidirectional absorption of gentamicin from the peritoneum during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacol Ther.* 1982;32(1):113-21.

Spencer T, Biederman J, Wilens T, Prince J, Hatch M, Jones J, et al. Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry.* 1998;155(5):693-5.

Spencer T, Biederman J, Heiligenstein J, Wilens T, Faries D, Prince J, et al. An open-label, dose-ranging study of atomoxetine in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2001;11(3):251-65.

Spencer T, Heiligenstein JH, Biederman J, Faries DE, Kratochvil CJ, Conners CK, 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):1140-7.

Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities and neurobiology. *J Pediatr Psychol.* 2007;32(6):631-42.

Spencer T, Biederman M, Coffey B, Geller D, Wilens T, Faraone S. The 4-year course of tic disorders in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(9):842-7.

Steinhausen HC, Drechsler R, Foldenyi M, Imhof K, Brandeis D. Clinical course of attention-deficit/hyperactivity disorder from childhood toward early adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003;42(9):1085-92.

Stillwell PC, Kearns GL, Jacobs RF. Endotracheal tobramycin in gram-negative pneumonitis. *Drug Intell Clin Pharm.* 1988;22(7-8):577-81.

Suzuki S, Inoue T, Hori H, Inayama S. Analysis of methamphetamine in hair, nail, sweat, and saliva by mass fragmentography. *J Anal Toxicol.* 1989;13(3):176-8.

Svanborg P, Thernlund G, Gustafsson PA, Hägglöf B, Poole L, Kadesjö B. Efficacy and safety of atomoxetine as add-on to psychoeducation in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in stimulant-naïve Swedish children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2009;18(4):240-9.

Tanaka Y, Rohde LA, Jin L, Feldman PD, Upadhyaya HP. A meta-analysis of the consistency of atomoxetine treatment effects in pediatric patients with Attention-deficit/hyperactivity disorder from 15 clinical trials across four geographic regions. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(4):262-70.

Trzepacz PT, Williams DW, Feldman PD, Wrishko RE, Witcher JW, Buitelaar JK. CYP2D6 metabolizer status and atomoxetine dosing in children and adolescents with ADHD. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(2):79-86.

Upadhyaya HP, Desai D, Schuh KJ, Bymaster FP, Kallman MJ, Clarke DO, et al. A review of the abuse potential assessment of atomoxetine: a nonstimulant medication for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;226(2):189-200.

Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;61(12):1361-9.

Van Haeringen NJ. Secretion of drugs in tears. *Curr Eye Res*. 1985;4(4):485-8.

Vaughan B, Fegert J, Kratochvil CJ. Update on atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(4):669-76.

Ventura M, Pichini S, Ventura R, Zuccaro P, Pacifici R, de la Torre R. Stability studies of principal illicit drugs in oral fluid: preparation of reference materials for external quality assessment schemes. *Ther Drug Monit.* 2007;29(5):662-5.

Warikoo N, Faraone SV. Background, clinical features and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(14):1885-906.

Wennig R. Potential problems with the interpretation of hair analysis results. *Forensic Sci Int.* 2000;107(1-3):5-12.

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.

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(5):485–92.

Witcher JW, Long A, Smith B, Sauer JM, Heiligenstein J, Wilens T, et al. Atomoxetine pharmacokinetics in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2003;13(1):53-63.

Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, Earls M, Feldman HM et al. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Steering Committee on Quality Improvement and Management. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007-22.

Wong GA, Pierce TH, Goldstein E, Hoeprich PD. Penetration of antimicrobial agents into bronchial secretions. *Am J Med*. 1975;59(2):219-23.

Zhu HJ, Wang JS, Donovan JL, DeVane CL, Gibson BB, Markowitz JS. Sensitive quantification of atomoxetine in human plasma by HPLC with fluorescence detection using 4-(4,5-diphenyl-1H-imidazole-2-yl) benzoyl chloride derivatization. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2007;846(1-2):351-4.