

# Lisdexanfetamina

**ELVANSE®** (Shire)

## TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (TDAH)

Se trata de una patología neuropsiquiátrica heterogénea con bases neurobiológicas y un fuerte componente genético que presenta una serie de síntomas conductuales en torno a 3 áreas concretas: la hiperactividad, el déficit de la atención y el control de la impulsividad, que pueden estar o no presentes simultáneamente. Es un trastorno muy prevalente que afecta al 5-10% de la población infanto-juvenil, siendo unas tres veces más frecuente en varones, sin que se hayan demostrado diferencias entre diversas áreas geográficas, grupos culturales o niveles socioeconómicos. Representa entre el 20 y el 40% de las consultas en los servicios de psiquiatría infanto-juvenil.

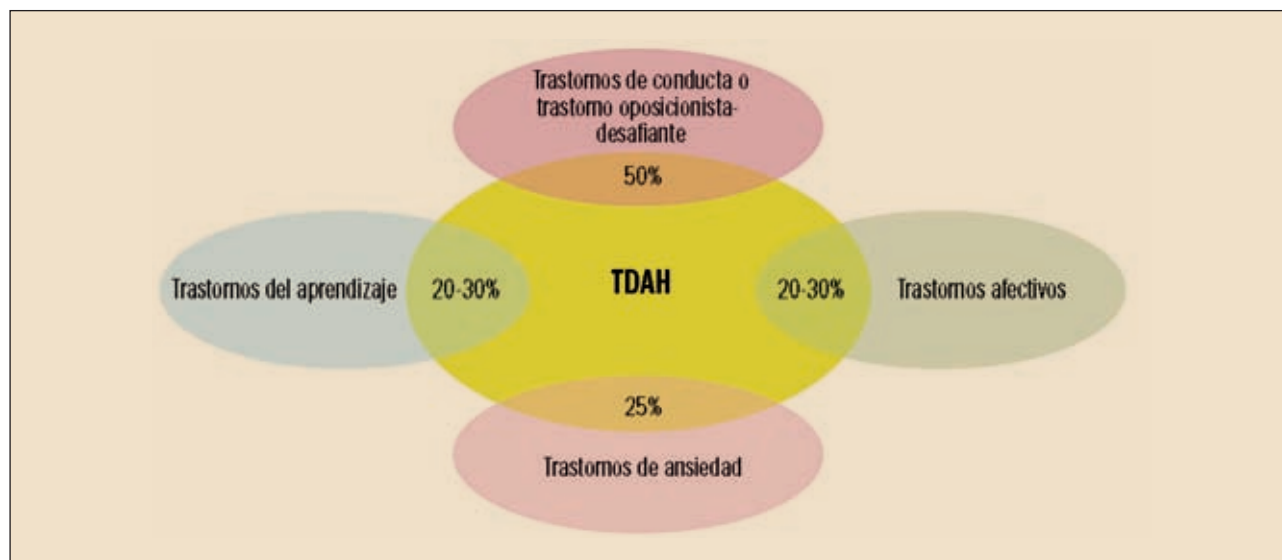
Esta disfunción neurobiológica es de carácter crónico, ya que persiste y se manifiesta más allá de la adolescencia. Los estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que un 60- 75% de los niños con TDAH continúa presentando los síntomas hasta la vida adulta. El TDAH se acompaña habitualmente de otros cuadros comórbidos (figura 1) que pueden empeorar el estado del paciente y dificultar su correcto diagnóstico y tratamiento. Entre ellos, los más frecuentes son los trastornos de conducta, del estado de ánimo (depresión), ansiedad y de aprendizaje. Se asocian también con relativa frecuencia alteraciones perceptivas motrices (trastorno de tics y síndrome de Gilles de la Tourette) y del sueño (Alarcón, 2012).

En la **etiología** del TDAH se han hallado factores ambientales y sociales, genéticos y alteraciones neuroanatómicas y neuroquímicas; en concreto, una disfunción dopaminérgica y noradrenérgica en los circuitos frontoestriales.

Diversas lesiones en las áreas cerebrales asociadas con la regulación de la conducta, como la corteza prefrontal media o la región orbital frontal, se han asociado con un alto riesgo de presentar el TDAH. Entre los posibles factores

causales estaría la hipoxia perinatal y neonatal, infecciones intrauterinas, parasitarias, meningitis, encefalitis, deficiencia nutricional y/o exposición a tóxicos (tabaco, plomo, alcohol) durante el embarazo o después del parto. El síndrome alcohólico fetal, provocado por el abuso del alcohol durante el embarazo, está considerado como un importante factor de riesgo. El tratamiento con ciertos fármacos anticonvulsivantes (fenitoína y fenobarbital) igualmente se ha asociado con un aumento de las manifestaciones clínicas del TDAH, como inatención e hiperactividad. La ingesta de aditivos alimentarios, por ejemplo, colorantes, conservantes, potenciadores del sabor, etc., ha sido objeto también de diversos estudios sin resultados concluyentes.

Algunos ensayos han intentado valorar el papel de ciertas dietas en la etiología de este trastorno. Aunque no hay datos definitivos, la leche de vaca, la harina de trigo y los cítricos constituyen los alimentos que, con mayor frecuencia, empeorarían la conducta. Del mismo modo, aunque los factores psicosociales no se consideran actualmente como la principal causa



del TDAH, las disfunciones familiares existentes en niños con esta patología pueden desempeñar un importante papel en el desarrollo de las manifestaciones clínicas y, por lo tanto, en el diseño de los tratamientos. Finalmente, factores como la pobreza, relaciones hostiles padre-hijo y una vida familiar desordenada parecen influir en la génesis y perpetuación del problema generando, con mayores probabilidades, un trastorno disocial en la etapa adulta. Un cuidado maternal anómalo, falta de atención, y una afectividad inadecuada son factores de riesgo importantes para desencadenar y/o mantener el problema.

Los antecedentes genéticos constituyen otro de los factores etiológicos de mayor relevancia, hasta el punto de que el TDAH cada vez se entiende más como una patología del neurodesarrollo, en el que múltiples genes contribuyen a su fenotipo (trastorno de herencia poligénica). Estudios genéticos familiares y gemelares recientes han documentado un elevadísimo índice de heredabilidad, que alcanza hasta un 60-75% en algunos tipos de TDAH, cifras muy superiores a las de otros trastornos psiquiátricos. Una gran mayoría de investigaciones genéticas se ha focalizado en la dopamina, especialmente en el gen del transportador de dopamina (DAT1) y en los genes para los receptores D4 y D5 de la dopamina (DRD4), además de otros (DRD3, DRD5, SLC6A3). La implicación de otros genes asociados a la neurotransmisión noradrenérgica también ha sido estudiada (ADRA2A, SLC6A2). Actualmente, se ha puesto de manifiesto un aumento en la tasa de anomalías cromosómicas estructurales submicroscópicas, denominadas *variantes del número de copia* (CNV), que afectan a la neurotransmisión glutamatérgica en individuos con TDAH. Dichas CNV participan en la génesis de trastornos del desarrollo neurológico, entre ellos la discapacidad intelectual.

La dopamina y la noradrenalina participan en la regulación de numerosos procesos cognitivos, como son la atención, alerta o la

función ejecutiva, la cual engloba un conjunto de habilidades cognitivas que posibilita la anticipación y el establecimiento de metas, el diseño de planes y programas, el inicio de las actividades y de las operaciones mentales, la autorregulación y la monitorización de las tareas, la selección precisa de los comportamientos y las conductas, la flexibilidad en el trabajo cognoscitivo y su organización en el tiempo y en el espacio. Una desregulación de los niveles de ambos neurotransmisores en las áreas corticales y subcorticales, sobre todo en los lóbulos frontal y prefrontal, condicionaría una alteración en las funciones ejecutivas, afectando además a la atención y a la memoria. Por su parte, el tono dopaminérgico estaría incrementado a nivel estriatal, lo que se correlacionaría con la “hiperactividad” de los pacientes con TDAH. Adicionalmente, se han involucrado otros sistemas de neurotransmisión en la fisiopatología del TDAH, como el serotoninérgico –muy relacionado con los trastornos en el control de los impulsos y la agresividad–, el glutamatérgico y el gabaérgico.

El TDAH combina 3 **síntomas fundamentales o nucleares**:

- **Déficit de atención.** La atención es la focalización de la conciencia, su función es seleccionar datos y utiliza filtros para dejar de lado estímulos que no son relevantes. En los TDAH falla la atención selectiva y sostenida.
- **Hiperactividad.** Se asocia a un rasgo de conducta desorganizada y caótica.
- **Impulsividad.** Se ha diferenciado una impulsividad cognitiva, caracterizada por la dificultad para reflexionar generando decisiones precipitadas, mientras que la impulsividad motora se asocia a una falta de control motriz por la búsqueda de gratificación inmediata definida por la impaciencia y conductas agresivas.

Según el síntoma dominante, tradicionalmente se divide a la TDAH

en varios subtipos. El más común es el que combina los trastornos de la atención con hiperactividad e impulsividad (60%), mientras que los subtipos puros son menos frecuentes (déficits atencionales, 30%; hiperactividad e impulsividad, 10%); actualmente, también se delimitan los criterios diagnósticos y de tratamiento en función de la edad: preescolares (4-5 años), edad escolar (6-11 años) y adolescentes (12-18 años). Los pacientes con TDAH deben ser además evaluados de otros trastornos que pueden coexistir con el TDAH, tales como el trastorno negativista desafiante, trastornos afectivos y de ansiedad. En definitiva, en la actualidad, se consideran los siguientes subtipos del TDAH:

- *Tipo predominantemente desatento.* También se lo distingue como “trastorno por déficit de atención con hiperactividad con predominio del déficit de atención” o “trastorno por déficit de atención”. Es el más difícil de diagnosticar, puesto que el componente conductual y motor del síndrome está minimizado y la presencia de una deficiente atención es el síntoma principal.
- *Tipo con predominio hiperactivo-impulsivo.* Los pacientes presentan una incapacidad para inhibir las respuestas y tener un adecuado control de la conducta.
- *Tipo combinado.* Es una combinación de los dos tipos anteriores.

El **tratamiento** es complejo y multidisciplinar, e incluso es preciso obtener información de los padres, los profesores y otros profesionales o cuidadores que estén implicados en los cuidados del niño. Los objetivos del tratamiento son, principalmente: el control de los síntomas del TDAH, y tratar la comorbilidad asociada y la repercusión sobre el entorno familiar, escolar y social del paciente, utilizando tanto medidas farmacológicas como no farmacológicas, sin olvidar el abordaje familiar y el pedagógico,

fundamentado en la información exhaustiva a padres y profesores; de hecho, en los pacientes en edad preescolar la primera línea de tratamiento consiste la intervención con los padres y con los profesores.

El **tratamiento farmacológico** maneja fundamentalmente agente de tipo psicoestimulante, como el **metilfenidato**, un derivado anfetamínico que actualmente constituye la primera opción terapéutica, siempre combinándolo con rehabilitación cognitiva, intervención psicológica, pedagógica y familiar. Actúa inhibiendo la recaptación presináptica de noradrenalina y dopamina, aumentando la liberación de estas aminas al espacio extraneuronal. Mejora la capacidad de atención y la hiperactividad sin objetivo, así como la motivación, la capacidad de aprendizaje y el control inhibitorio. Los efectos secundarios más frecuentes son la pérdida de apetito y el retraso en la conciliación del sueño y, en algunos casos, cefalea o gastralgia, que suelen desaparecer reduciendo la dosis, aunque generalmente disminuyen con el tiempo. La elección entre una formulación de liberación inmediata o prolongada se establece en función del paciente y de la duración deseada del efecto.

Por su parte, la **atomoxetina**, es un antidepresivo no psicoestimulantes que actúa como un inhibidor selectivo de la recaptación presináptica de noradrenalina, al bloquear su transportador presináptico, incrementando las concentraciones sinápticas de este neurotransmisor en diversas localizaciones cerebrales. Carece prácticamente de actividad sobre los transportadores presinápticos de otros neurotransmisores, como serotonina o dopamina, así como sobre receptores pre o postsinápticos de cualquier tipo de neurotransmisor. Uno de los metabolitos de la atomoxetina, la 4-hidroxiatomoxetina, tiene un efecto significativo sobre la recaptación de serotonina, aunque dado que se trata de un producto minoritario del metabolismo del fármaco

(menos del 1% de la dosis), su efecto global sobre las concentraciones sinápticas de serotonina carecen de relevancia clínica (*Cuéllar, 2007*).

La atomoxetina actúa fundamentalmente sobre las funciones básicas de mantenimiento de los sistemas de atención, memoria, aprendizaje y tono vasomotor. Los efectos adversos más frecuentes son digestivos: náuseas, epigastralgia e hiporexia. Está especialmente indicado en pacientes con riesgo de abuso, tics, ansiedad comórbida o trastornos del sueño. Al igual que otros antidepresivos, no consigue un efecto farmacoterapéutico óptimo hasta pasadas 3 o 4 semanas, pero presenta un efecto continuo en el tiempo, a diferencia de los psicoestimulantes.

Aunque se han ensayado otros fármacos, por el momento, no están oficialmente indicados en la TDAH. Cabe citar entre ellos al **bupropión** (antidepresivo con efecto agonista indirecto dopaminérgico y noradrenérgico, utilizado predominantemente en el tratamiento del TDAH del adulto) y los **antidepresivos tricíclicos** (amitriptilina, imipramina, clomipramina y nortriptilina), que presentan la ventaja de tener una larga semivida media que permite flexibilizar las tomas, disminuir su número y minimizar el riesgo de abuso.

El **tratamiento no farmacológico** puede recomendarse como único tratamiento si los síntomas de TDAH son leves o no producen deterioro significativo, si el diagnóstico de TDAH es incompleto o parcial (no cumple todos los criterios), si los padres rechazan el empleo de medicación o si existe una notable discrepancia entre los padres o entre éstos y los profesores.

En términos generales, no se considera que la **psicoterapia** por sí sola mejore significativamente los síntomas nucleares del TDAH, pero sí puede servir para intervenir sobre la sintomatología asociada a los trastornos comórbidos que interfieren en el funcionamiento normal del paciente. En muchos casos, es necesaria en momentos

puntuales del proceso de intervención, o debe llevarse a cabo más intensivamente. Éste es el caso de los pacientes diagnosticados de TDAH tardíamente.

El **tratamiento conductual** busca obtener un aumento de atención y una mejora del rendimiento académico, un mejor autocontrol de la actividad motora excesiva y un progreso de la interacción social, como consecuencia del control de la impulsividad. Por su parte, el **tratamiento cognitivo** se pretende actuar sobre la conducta para ayudar al niño a ser autónomo e incrementar su autocontrol.

En la actualidad, están siendo considerados **tratamientos dietéticos** específicos a base de suplementos de ácidos grasos esenciales poliinsaturados (eicosapentaenoico, docosahexaenoico y  $\gamma$ -linolénico). Sin embargo, hay pocas pruebas de que la administración de suplementos con dichas ácidos grasos esenciales proporcione efectos beneficiosos para los síntomas del TDAH en niños y adolescentes, aunque algunos datos limitados muestran una ligera mejoría con la administración de suplementos de omega-3 y omega-6 combinados (*Gillies, 2012*).

## ACCIÓN Y MECANISMO

La lisdexanfetamina es un fármaco inactivo de la dextroanfetamina, autorizado como parte de un programa de tratamiento integral para el trastorno por déficit de atención – hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años, cuando la respuesta al tratamiento previo con metilfenidato se considere clínicamente inadecuada. Actúa, como el resto de las anfetaminas, inhibiendo la recaptación presináptica de noradrenalina y dopamina, aumentando la concentración de estos neurotransmisores en el espacio sináptico. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo molecular de su acción sobre el trastorno por déficit de atención

– hiperactividad, a nivel clínico mejora la capacidad de atención y la hiperactividad sin objetivo, así como la motivación, la capacidad de aprendizaje y el control inhibitorio de los pacientes.

## ASPECTOS MOLECULARES

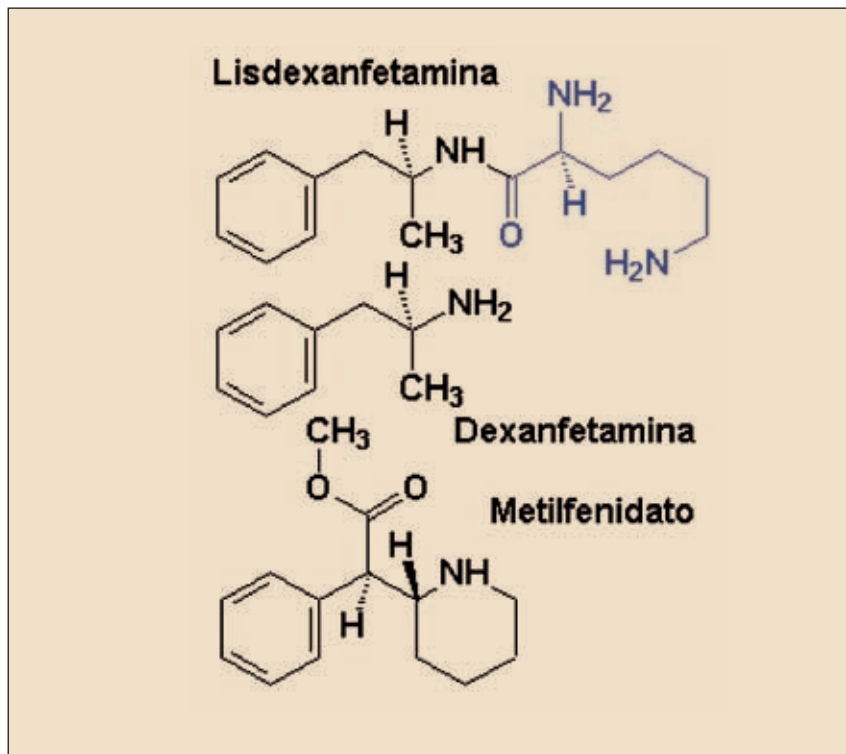
La lisdesanfetamina es un conjugado del aminoácido L-lisina con D-anfetamina, farmacológica y toxicológicamente inactivo. Tras la rápida absorción de la lisdesanfetamina en el aparato digestivo ( $T_{m\acute{a}x} = 1$  h), es lentamente metabolizada por enzimas hidrolíticas de los eritrocitos en L-lisina y D-anfetamina ( $T_{m\acute{a}x} = 3,5$  h).

La utilización de un profármaco inactivo de dextroanfetamina se justifica por dos motivos relevantes: permite obtener un efecto más gradual y persistente que la propia dextroanfetamina, lo que determina una mejor respuesta clínica en esta indicación, y además limita su potencial de abuso, al retardar y amortiguar el efecto euforizante ligado con una rápida elevación de los niveles sanguíneos de dextroanfetamina. Obviamente, guarda una estrecha relación estructural y farmacológica con el metilfenidato.

## EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y seguridad clínica han sido adecuadamente contrasta en la indicación autorizada mediante ensayos clínicos controlados con placebo y con comparador activo (metilfenidato). El ensayo clínico principal es un estudio aleatorizado, doblemente ciego de fase III (confirmatorio de eficacia y seguridad), controlado con placebo y comparador activo, de grupos paralelos, con dosis optimizadas, multicéntrico y multinacional, con 48 centros en 10 países europeos (Soutullo, 2013).

El estudio distribuyó aleatoriamente a 336 niños (6-12 años)



y adolescentes (13-17 años) en cada uno de los grupos paralelos de tratamiento: una dosis diaria por vía oral de placebo, o dosis previamente optimizadas de lisdesanfetamina (30, 50 o 70 mg/día) o de metilfenidato (18, 36 o 54 mg, con sistema osmótico de liberación oral, OROS®: *Osmotic Release Oral System*) durante 7 semanas; finalizaron el estudio 196 (58,3%). Los niños y adolescentes reclutados para el estudio debían estar diagnosticados de acuerdo con el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4ª ed.), que tuvieran una puntuación mínima de 28 en la *ADHD Rating Scale IV* (ADHD-RS-IV), que mide los síntomas fundamentales del trastorno por déficit de atención-hiperactividad. En este sentido, la puntuación media basal (inicial) de los pacientes en los diferentes grupos de tratamiento fue de 40,7 (lisdesanfetamina), 41,0 (placebo) y 40,5 (metilfenidato-OROS).

Como variable primaria de eficacia de determinó el cambio medio en la puntuación ADHD-RS-IV desde el inicio al final del tratamiento (media de mínimos cuadrados); asimismo se determinó

el porcentaje de respondedores, definiéndose como respondedor a todo paciente que experimentase una reducción de al menos un 30% en su puntuación ADHD-RS-IV basal. También se determinó la tasa de respondedores utilizando la Escala de Impresión Clínica Global de Mejoría (*Clinical Global Impression-Improvement*, CGI-I), considerando como respondedores a aquellos pacientes con nivel 1 (gran mejoría clínica) o 2 (importante mejoría clínica).

Los resultados mostraron una variación de la puntuación ADHD-RS-IV basal de -5,7 (placebo), -24,3 (lisdesanfetamina) y -18,7 (metilfenidato-OROS), siendo las diferencias de mínimos cuadrados entre lisdesanfetamina y metilfenidato-OROS de -5,6 ( $IC_{95\%}$  -8,4 a -2,7;  $p < 0,001$ ), mientras que las diferencias entre lisdesanfetamina y placebo eran de -18,6 ( $IC_{95\%}$  -21,5 a -15,7;  $p < 0,001$ ), y las de metilfenidato-OROS y placebo de -13,0 ( $IC_{95\%}$  -15,9 a -10,2;  $p < 0,001$ ). La diferencia entre lisdesanfetamina y metilfenidato-OROS en el porcentaje de pacientes con puntuación 1 o 2 en la escala CGI-I al final del tratamiento fue



de 17,4 puntos ( $IC_{95\%}$  5,0 a 29,8 -15,7;  $p < 0,05$ ), con un número necesario para tratar (NNT) de 6, mientras que la diferencia en el porcentaje de pacientes que tuvieran una reducción de al menos un 30% en su puntuación *ADHD-RS-IV* basal fue de 18,3 ( $IC_{95\%}$  5,4 a 31,3;  $p < 0,05$ ; NNT= 6). Asimismo, diferencia entre lisdexanfetamina y metilfenidato-OROS en el porcentaje de pacientes con puntuación *ADHD-RS-IV* igual o menor a la media para cada grupo de edad fue de 14,0 ( $IC_{95\%}$  0,6 a 27,4;  $p = 0,05$ ).

Además de este estudio clínico comparativo, se han llevado otros diversos controlados con placebo en niños y adolescentes, tanto de breve (cuatro semanas) como de larga duración (un año). El más relevante de ello es un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doblemente ciego y de grupos paralelos, realizado en Estados Unidos (*Biederman, 2007*) sobre un conjunto de 290 niños de 6 a 12 años (201 niños y 89 niñas; media de 9,1 años), de los que completaron 230 (79%), y con una puntuación *ADHD-RS-IV* basal de 42,4 a 45,1. Los niños recibieron durante cuatro semanas una dosis oral diaria de lisdexanfetamina (30, 50 o 70 mg) o placebo. Al final del tratamiento, las diferencias con respecto al placebo fueron de -15,6 puntos con la dosis de 30 mg ( $IC_{95\%}$  -20,8 a -10,4), de -17,2 con 50 mg ( $IC_{95\%}$  -22,3 a -12,1) y de -20,5 con 70 mg ( $IC_{95\%}$  -25,6 a -15,4).

Otro estudio doblemente ciego, aleatorizado y controlado comparó la lisdexanfetamina (30, 50 o 70 mg/día) con placebo en un conjunto de 314 pacientes adolescentes (13-17 años) con puntuaciones *ADHD-RS-IV* basales  $> 28$  puntos, durante cuatro semanas de tratamiento (*Findling, 2011*). Los resultados mostraron unas variaciones de los mínimos cuadrados de puntuación de -18,3 (30 mg), -21,1 (50 mg) y -20,7 (70 mg), mientras que con placebo fueron de -12,8; las diferencias entre todas las dosis de lisdexanfetamina y placebo fueron estadísticamente significativas

( $p < 0,008$ ). Considerando Escala de Impresión Clínica Global de Mejoría (*Clinical Global Impression-Improvement, CGI-I*), la tasa de respondedores que experimentaron una mejoría grande o importante (grados 1 o 2) fue del 69,1% con lisdexanfetamina y del 39,5% con placebo.

El mantenimiento de la eficacia y la seguridad de la lisdexanfetamina han sido contrastadas en periodos de hasta un año de duración, tanto en niños (*Findling, 2008*) como en adolescentes (*Findling, 2013*).

El perfil toxicológico de la lisdexanfetamina recuerda abiertamente – como es obvio – al de las anfetaminas, siendo los eventos adversos más comunes entre los niños de 6 a 12 años la reducción del apetito (39% on lisdexanfetamina vs. 4% con placebo), insomnio (19 vs. 3%), dolor abdominal (12 vs. 6%), cefalea (12 vs. 10%), irritabilidad (10 vs. 0%), vómitos (9 vs. 4%), reducción de peso (9 vs. 1%), náusea (6 vs. 3%) y sequedad de boca (5 vs. 0%). Por lo que respecta a los pacientes adolescentes (13-17 años), los eventos adversos más comunes fueron reducción del apetito (34 vs. 3%), insomnio (13 vs. 4%), reducción de peso (9 vs. 0%) y sequedad de boca (4 vs. 1%).

Los datos procedentes de los estudios de larga duración indican que los niños (6-12 años) tratados durante un año con lisdexanfetamina experimentaron un enlentecimiento de su crecimiento, asociado a la reducción del apetito y del peso, efectos que fueron máximos a los 4-5 meses, disminuyendo después. Los aumentos de la presión arterial y del ritmo cardíaco fueron en general leves y no afectaron significativamente a los registros electrocardiográficos.

La incidencia de eventos adversos graves asociados al tratamiento fue del 3,7% con lisdexanfetamina vs. 2,2 con placebo. Por otro lado, la tasa de suspensiones del tratamiento por eventos adversos fue del 9% (vs. 1% con placebo) en niños de 6 a 12 años, y del 4% (vs. 1%) en adolescentes de 13 a 17 años.

## ASPECTOS INNOVADORES

La lisdexanfetamina es un profármaco inactivo de la dextroanfetamina, autorizado como parte de un programa de tratamiento integral para el trastorno por déficit de atención – hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años, cuando la respuesta al tratamiento previo con metilfenidato se considere clínicamente inadecuada. Actúa, como el resto de las anfetaminas, inhibiendo la recaptación presináptica de noradrenalina y dopamina, aumentando la concentración de estos neurotransmisores en el espacio sináptico. Obviamente, guarda una estrecha relación estructural y farmacológica con el metilfenidato, considerando como referencia del grupo en esta indicación.

La eficacia de la lisdexanfetamina ha sido contrastada tanto frente a placebo como con relación al metilfenidato (formulado como sistema OROS®, *Osmotic Release Oral System*), con diferencias estadísticamente significativas, si bien la comparación con metilfenidato solo se hizo en tratamiento de 7 semanas. Desde el punto de vista toxicológico, la lisdexanfetamina presenta un perfil típicamente anfetamínico, con efectos comunes de tipo estimulante (anorexia, insomnio, cefalea, etc.), superponible con el del metilfenidato, aunque éste parece producir insomnio y reducción de peso algo menos frecuentemente que la lisdexanfetamina.

En cualquier caso, supone una aportación de cierto interés para aquellos pacientes que no responden satisfactoriamente al metilfenidato, aunque con un perfil toxicológico similar (incluso con una incidencia ligeramente mayor de anorexia e insomnio) que obliga a mantener un control de peso y altura en los niños y adolescentes. La utilización de un profármaco inactivo de dextroanfetamina se ha justificado por facilitar un efecto más gradual y persistente que la dextroanfetamina y limitar su potencial de abuso, al retardar y amortiguar el efecto euforizante ligado con una rápida elevación de los niveles sanguíneos de dextroanfetamina.

## BIBLIOGRAFIA

- **Alarcón de la Lastra Romero C.** Terapéutica de otros trastornos del sistema nervioso. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso*. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 407-36.
- **Biederman J, Krishnan S, Zhang Y, McGough JJ, Findling RL.** Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP-104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. *Clin Ther.* 2007; 29(3): 450-63.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **Cuéllar Rodríguez S.** Atomoxetina (Strattera), en trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Panorama Actual Med.* 2007; 31(306): 822-30.
- **De Sousa A, Kalra G.** Drug therapy of attention deficit hyperactivity disorder: current trends. *Mens Sana Monogr.* 2012; 10: 45-69. doi: 10.4103/0973-1229.87261.
- **Dupaul GJ, Weyandt LL, Rossi JS, Vilardo BA, O'Dell SM, Carson KM, Verdi G, Swentosky A.** Double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in college students with ADHD. *J Atten Disord.* 2012; 16(3): 202-20. doi: 10.1177/1087054711427299.
- **Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, Squires L.** Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011; 50(4): 395-405. doi: 10.1016/j.jaac.2011.01.007.
- **Findling RL, Childress AC, Krishnan S, McGough JJ.** Long-term effectiveness and safety of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Spectr.* 2008; 13(7): 614-20.
- **Findling RL, Cutler AJ, Saylor K, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, Childress AC.** A long-term open-label safety and effectiveness trial of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013; 23: 11-21. doi: 10.1089/cap.2011.0088.
- **Gillies D, Sinn J, Lad S, Leach M, Ross M.** Ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012 Issue 10. Art. No.: CD007986. DOI: 10.1002/14651858.CD007986
- **Soutullo C, Banaschewski T, Lecendreux M, Johnson M, Zuddas A, Anderson C, Civil R, Higgins N, Bloomfield R, Squires LA, Coghill DR.** A post hoc comparison of the effects of lisdexamfetamine dimesylate and osmotic-release oral system methylphenidate on symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *CNS Drugs.* 2013; 27(9): 743-51. doi: 10.1007/s40263-013-0086-6.

## VALORACIÓN

## LISDEXANFETAMINA

## ► ELVANSE® (Shire)

**Grupo Terapéutico (ATC):** N06BA. SISTEMA NERVIOSO. Psicoanalépticos. psicoestimulantes usados en el síndrome de déficit de atención con hiperactividad y nootropos: simpaticomiméticos de acción central.

**Indicaciones autorizadas:** Como parte de un programa de tratamiento integral para el trastorno por déficit de atención – hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años, cuando la respuesta al tratamiento previo con metilfenidato se considere clínicamente inadecuada.

**Condiciones de conservación y dispensación:**

- R: Requiere receta médica
- INSNS: Incluido en la oferta del SNS
- C: Caducidad inferior a cinco años.

**VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA.** Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.



**Novedad clínica:** Mejora la eficacia clínica del tratamiento farmacológico estándar



## FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Metilfenidato	Rubifen	Rubio	1983
Atomoxetina	Strattera	Irisfarma	2008

## COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	Dosis (DDD)	Coste
Lisdexanfetamina	30 mg/día	1.418,76 €