

FACTORES ASOCIADOS A LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH): REVISIÓN PRELIMINAR

CESAR A. SOUTULLO¹, FUNLOLA ARE¹, STACI SCHIELD-GRANT²

¹The University of Texas (UT) Health–Houston. Louis A. Faillace MD Department of Psychiatry & Behavioral Sciences Houston. ²Department of Behavioral Health, Shriner’s Children’s Hospital, Houston. Texas, EE.UU.

Resumen **Introducción:** El tratamiento del TDAH es seguro y eficaz, pero con frecuencia existen bajos niveles de adherencia al tratamiento. En este artículo describimos factores asociados a la adherencia descritos en la literatura disponible. **Métodos:** Realizamos una búsqueda bibliográfica no sistemática sobre artículos recientes sobre la adherencia a la medicación en niños y adolescentes con TDAH. **Resultados:** Hay factores asociados al propio trastorno, al paciente, al sistema de salud, factores socio-económicos, a la medicación y al entorno que pueden reducir o aumentar la adherencia a la medicación. Algunos factores que mejoran la adherencia incluyen: el conocimiento sobre el TDAH, la medicación y sus beneficios y efectos adversos potenciales. Regímenes de medicación sencillos, una vez al día y de liberación prolongada. Edad del paciente menor de 12 años y sexo femenino. Menos barreras de acceso al sistema de salud. Actitud positiva y proactiva de los padres respecto al TDAH y el uso de medicación. **Discusión:** Se podría optimizar la adherencia y por lo tanto mejorar el pronóstico a largo plazo del TDAH reforzando estos factores que aumentan la adherencia, y reduciendo los sesgos y desconocimiento sobre el TDAH.

Palabras clave: TDAH, Adherencia, Medicación, niños y adolescentes

Abstract **Factors associated with adherence to pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): preliminary review**

Introduction: ADHD treatment is safe and effective, but often, adherence to treatment is suboptimal. We studied factors associated to adherence to treatment in ADHD described in the literature. **Methods:** We conducted a non-systematic bibliographic search on recent articles on medication adherence in children and adolescents with ADHD. **Results:** There are factors associated with the disorder itself, the patient, the health system, socio-economic factors, the medication and the environment that can reduce/improve medication adherence. Some factors that improve adherence include: knowledge about ADHD, medication and its benefits and potential adverse effects. Simple, once-daily, extended-release medication regimens. Age of the patient less than 12 years and female sex. Fewer barriers to access the health system. Positive and proactive attitude of parents regarding ADHD and the use of medication. **Discussion:** Adherence could be optimized and therefore the long-term prognosis of ADHD improved by reinforcing factors that increase adherence, and reducing biases and ignorance about ADHD.

Key words: ADHD, Adherence, Medication, children and adolescents

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es un trastorno del neurodesarrollo que afecta al cerebro, con origen altamente genético y alta prevalencia (5%)^{1,2}. Las guías clínicas actuales recomiendan un abordaje del tratamiento del TDAH como el de cualquier trastorno crónico pediátrico³. El tratamiento del TDAH está muy bien descrito desde hace años, como combinación de 1) psicoeducación a los padres⁴ y entrenamiento en el manejo conductual⁵, 2) apoyo académico/trabajo con

profesores^{6,7}, y 3) medicación^{1,8}. Las medicaciones aprobadas con seguridad y eficacia demostrada en el TDAH⁸ son: 1) los estimulantes metilfenidato y dex-anfetamina⁹, que bloquean del transportador presináptico de dopamina (DA) (dex-anfetamina además aumenta la liberación de DA presináptica); y 2) los no estimulantes atomoxetina⁸ (bloqueador de recaptación de noradrenalina), los agonistas alfa adrenérgicos⁸ guanfacina y clonidina, y el nuevo inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina, la viloxicina.

A pesar de la alta prevalencia del trastorno, las conocidas consecuencias negativas de no tratarlo correctamente^{9,10}, y la alta eficacia y buena tolerabilidad del tratamiento farmacológico^{8,11}, las tasas de adherencia al tratamiento suelen ser muy bajas¹², especialmente después de los

Dirección postal: Cesar A. Soutullo MD, PhD. The University of Texas (UT) Health - Houston. Louis A. Faillace MD Department of Psychiatry & Behavioral Sciences 1941 East Road | BBSB 2.100. Houston, Texas 77054, USA.

e-mail: Cesar.A.Soutullo@uth.tmc.edu

primeros meses de tratamiento¹³. Esto genera complicaciones, recaídas y un curso más tórpido del trastorno^{1, 9}.

La adherencia, concepto más moderno que el anterior de “cumplimiento”, se define como el grado en el que el comportamiento del paciente se acerca al plan previamente acordado con y el equipo tratante, médico/profesional de la salud (psicología, enfermería, terapia, trabajo social etc.)^{14, 15}. Abarca la asistencia a consultas/terapia, medicación, dieta, ejercicio, abstención del abuso de sustancias, hábitos de vida saludables, etc. La adherencia a la medicación mide “directamente” contando las pastillas que el paciente usa en 1 mes, o indirectamente con cuestionarios, o preguntándole al paciente (o sus padres) con diarios/registros o en consulta. También puede medirse la “persistencia”, o tiempo de uso continuado de medicación. Algunos factores como beneficio percibido, barreras o efectos adversos percibidos, y gravedad percibida, pueden afectar el nivel de adherencia. Por ejemplo, en el caso de la vacuna de la Polio o la Viruela, una intervención muy eficaz, con ningún o muy pocos efectos adversos, con un coste muy bajo, para una enfermedad muy grave, tendría una adherencia muy alta. Y al contrario, si un trastorno se percibe como un inexistente, inventado, o leve, y el tratamiento se piensa que es muy poco eficaz, con efectos adversos muy peligrosos, resultará en una adherencia muy baja. Otros factores como creencias, sesgos o estigma o la percepción de la persona de que él solo puede resolver el problema, resultará en tasas más bajas de adherencia¹.

Materiales y métodos

Realizamos una revisión preliminar de artículos en los últimos 5 años y búsqueda de fuentes secundarias sobre adherencia al tratamiento farmacológico en TDAH, publicados en PubMed en inglés. Este trabajo es parte de un proyecto más amplio que estamos realizando en The University of Texas Health – Houston, Programa de Optimización del Tratamiento del TDAH y presentamos resultados preliminares.

Nuestro objetivo es estudiar factores descritos en la literatura asociados a la adherencia, y facilitar la detección temprana de estos factores en la consulta para mejorar la adherencia y el pronóstico.

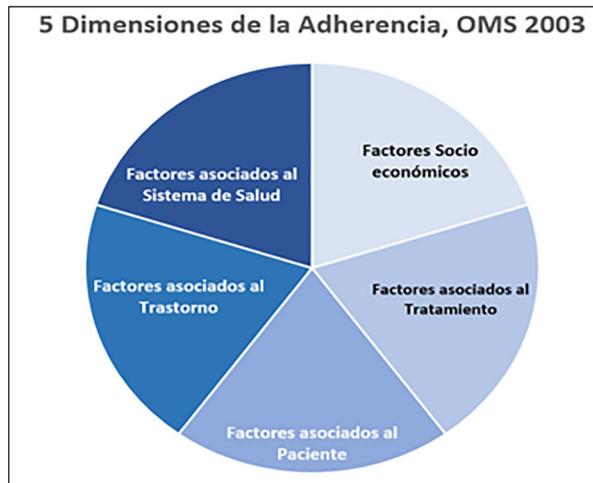
Resultados

Encontramos artículos sobre la adherencia en trastornos médicos y psiquiátricos, pero nos centraremos en algunos de los más recientes sobre adherencia farmacológica en niños y adolescentes con TDAH.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso en 2003 un “Modelo Conceptual” con 5 dimensiones asociadas a la adherencia al tratamiento¹⁶, que han sido analizados en un meta-análisis¹⁷ (Figura 1).

1) **Factores asociados al trastorno** (N = 55), entre ellos, tipos de síntomas, complicaciones, gravedad, y si

Fig. 1.– Cinco dimensiones de la adherencia en Medicina. Adaptado, OMS, 2003



hay eventos agudos o no. Por ejemplo, en el caso de la epilepsia, episodios agudos, como las convulsiones, pueden hacer que el paciente se adhiera mejor al tratamiento. Sin embargo, este tipo de eventos agudos no están presentes en el TDAH, donde el curso suele ser más gradual y crónico, aunque puede haber explosiones conductuales, o eventos puntuales como malos resultados académicos a final de curso, repetir, expulsiones, etc). También hay otros factores asociados al trastorno como déficits cognitivos (olvidos, desorganización e impulsividad en el caso del TDAH).

La literatura muestra algunas características del propio TDAH asociadas con la adherencia: pacientes con un inicio más tardío del trastorno, y con más síntomas de hiperactividad tenían peor adherencia¹⁸, mientras que un inicio más temprano, mayor gravedad de síntomas, tratamientos previos y presentación combinada tendrían mejor adherencia. Esto podría sugerir que, al iniciarse temprano, ser más grave y haber tenido tratamientos previos, y presumiblemente fallidos, los padres están entonces más preparados para mantener el tratamiento.

2) **Factores asociados al paciente** (N = 101), como miedos, creencias y sesgos, conocimientos sobre la salud, estilo de vida, y prioridades sobre la calidad de vida. Algunos de estos factores son susceptibles de mejorar con psicoeducación en TDAH.

Entre las características del paciente relacionadas con la medicación, encontramos que respecto a la **edad**, los estudios sugieren que la adherencia tiende a ser mejor en niños menores de 12 años, que en adolescentes (13-18)¹², y respecto al **sexo**, sería mejor en el sexo femenino que en los varones. Y respecto al origen racial o étnico, al menos en EE.UU. las **minorías** (afro-americanos e hispanos), puedan tener una peor adherencia¹⁹.

3) **Factores Socio-económicos** (N = 78), como barreras de lenguaje, cultura y estigma, y aspectos económicos como acceso a transporte, ingresos, educación, ocupación (por ejemplo, más difícil venir a la consulta con el hijo si tiene un trabajo por horas, comparado con un salario, o según las horas de baja por enfermedad familiar que se puedan pedir) y condiciones de vida (número de personas en la vivienda, acceso a internet, tamaño de la vivienda, etc.)¹.

4) **Factores asociados al sistema de salud** (N = 69), como características del equipo de tratante (confianza del paciente en ellos, relación con el equipo y del equipo entre ellos, habilidades comunicativas), y sobre la consulta en si (acceso, coste económico, cómo se suministra la medicación, continuidad del equipo tratante, etc.)¹.

Según el sistema de salud, en sistemas de cobertura universal, como en España, y otros países de Europa Occidental y Canadá, el coste económico de las consultas no es una barrera, pero sí lo es el sistema de derivación y cribaje desde atención primaria a especializada, y las listas de espera. En sistemas mixtos de cobertura gratuita para algunos pacientes, y a través de seguro médico en otros pacientes, como en EE.UU., el factor coste económico de la consulta puede ser limitante, así como el tipo de especialista que acepta el seguro público (*Medicaid* o *Medicare*). En el caso del estado de Texas, en EE.UU., todos los niños y adolescentes menores de 18 años, que no tengan seguro a través del trabajo de sus padres, o por tener una discapacidad, están cubiertos por el seguro público *Medicaid*, que cubre el 100% consultas y medicación al 100%, sin co-pago. Las pruebas diagnósticas como estudio neuropsicológico se realizan sin coste para la familia en los colegios públicos, aunque puede haber una lista de espera de varios meses.

Respecto a cómo se suministra la medicación, según diferentes países, algunos pacientes tienen que ir a la consulta cada mes, para recibir una receta nueva. En EE.UU. hasta la pandemia de COVID-19, estaba prohibido recetar estimulantes en consultas de telemedicina, pero eso se cambió, y ahora no hace falta una visita presencial. Sin embargo, cada mes hay que hacer una receta nueva, aunque sea la misma dosis que el mes anterior. Afortunadamente no es necesario ver al paciente en consulta o telemedicina cada mes para renovar la receta. Para los no-estimulantes, como en España, se puede hacer una receta de 1 mes con varios rellenos o *refills* en meses sucesivos, que el paciente recoge cada 30 días. En Italia, solo hay unos pocos Centros en el país autorizados a recetar estimulantes. En Reino Unido, los pediatras no pueden recetar medicaciones para el TDAH, especialmente estimulantes, y esto solo se puede hacer en las Unidades de Salud Mental de niños y adolescentes, con el consiguiente problema de listas de espera.

Los principales factores relativos al sistema de salud asociados con una peor adherencia son las barreras de

acceso, ya sea por dilatación del tiempo para ver al especialista, retrasos en la derivación y aspectos económicos como el coste de la medicación y la cobertura por seguro médico. Las barreras o filtros para acceder al especialista, siendo necesarios, también reducen la adherencia.

5) **Factores asociados a la medicación** (N = 65), como complejidad del tratamiento, prefiriéndose siempre medicaciones administradas 1 o máximo 2 veces al día, por vía oral, con posologías variadas y adaptadas a los niños que no saben tragar cápsulas, rango terapéutico (mejor si es amplio que estrecho), y tolerabilidad de la medicación o efectos adversos.

La literatura describe algunas características de la medicación, actitudes hacia ella o sus efectos, que pueden estar asociadas a mejor o peor adherencia. Cuando el paciente o los padres tenían actitudes positivas hacia la medicación, había una mejor adherencia. Por otro lado, si el paciente rechaza el tratamiento, olvida tomarlo (activa o pasivamente) o siente que la medicación cambia su forma de ser, entonces la adherencia será menor. Dosis múltiples y regímenes difíciles o complejos tienen una peor adherencia. Y medicaciones de acción prolongada tenían mejor adherencia que medicaciones de acción inmediata y duración de acción corta. La adherencia es más alta si los padres de los pacientes tienen actitudes positivas hacia el TDAH (lo ven como una enfermedad, no como un problema de mala conducta del niño, o algo de lo que los padres sean responsables [autoculpa]).

Encontramos otros factores que no están incluidos estrictamente en el modelo de la OMS sobre la adherencia, pero que puede ser importante tener en cuenta:

Factores ambientales: Algunos factores como nivel intelectual alto del padre, historia familiar de TDAH y nivel socioeconómico más alto estaban asociados a mejor adherencia¹². Es relativamente paradójico que una historia familiar de TDAH se asocie a mejor adherencia, esto puede ser por una mayor concienciación de los padres. Porque una historia familiar de TDAH también está asociada con mayor caos o menor estructura familiar, niveles educativos más bajos, y nivel económico más bajo, respecto al esperable, así como tasas más altas de divorcio, y más cambios de empleo. Sin embargo, un mejor conocimiento de la enfermedad se asocia a mejor adherencia⁴, y esto es la base que apoya la psicoeducación en TDAH.

Finalmente, en otra de revisión reciente donde estudiamos barreras e intervenciones para mejorar el compromiso y participación de los padres en el tratamiento del TDAH, Baweja, Soutullo y Waxmonsky²⁰, encontramos intervenciones que mejoraban el compromiso con el tratamiento:

1) psicoeducación sobre el TDAH, para reducir sesgos y la autoculpa de los padres,

2) integración de los Servicios de Psiquiatría infantil y adolescente en Pediatría, con un contacto más estrecho con el Pediatra de atención primaria, que conoce a la familia desde que nació en niño, y

3) facilitar el acceso a las consultas con telemedicina.

4) Además, adaptar los tratamientos del TDAH con la entrevista motivacional, y toma de decisiones compartida son intervenciones que mejoran el compromiso con el tratamiento²⁰.

Entre las barreras para un compromiso de los padres con el tratamiento de su hijo, encontramos:

1) **Barreras estructurales:** distancia a las consultas, horarios disponibles para visitas (impacto en los horarios de trabajo de los padres y en horarios escolares del niño, o de sus hermanos), disponibilidad del tratamiento (falta de profesionales, tanto médicos expertos en psicofarmacología como psicólogos o terapeutas, trabajadores sociales etc, para la terapia conductual), y falta de acceso a tratamientos basados en la evidencia (porque frecuentemente no se aplican, y hay mucha variabilidad entre profesionales)

2) **Barreras de actitud:** 2.1) **estigma** hacia la salud mental infantil –que frecuentemente se atribuye a malas prácticas de crianza de los padres, cuando éstas muchas veces son secundarias al TDAH);

2.2) **conocimientos y creencias de los padres** sobre el TDAH, con frecuentes sesgos y falta de información veraz, barreras para el tratamiento y eficacia percibida de los propios padres (si creen que no van a poder ayudar, porque han fracasado en el pasado, tendrán menos probabilidad de éxito);

2.3) **autoeficacia de los padres** para poner en marcha los tratamientos (frecuentemente debido al propio TDAH de uno de los padres, o los dos); autonomía percibida para establecer los objetivos del tratamiento y elegir el abordaje (debido a que creen que el tratamiento les es impuesto y no es consensuado, de ahí la importancia de la entrevista motivacional y toma de decisiones compartida).

2.4) Otro aspecto importante que encontramos, y que vemos con frecuencia en consulta, es la **discordancia entre los padres y el adolescente, o entre los padres entre sí**, a la hora de ponerse de acuerdo sobre el tratamiento. Muchas veces vemos padres que no consideran necesario el tratamiento, ya que, frecuentemente, pasan solo el fin de semana con el niño, cuando las expectativas son menores, el tiempo es mayor, y los horarios menos estrictos. Sin embargo, la madre/padre que tiene al niño entre semana, sufre muchas dificultades para que el chico cumpla sus rutinas, haga los deberes, siga sus horarios o esté listo por la mañana para ir al colegio. Al haber esta brecha entre los padres, el adolescente la aprovecha para no tomar el tratamiento.

Discusión

Los estudios indican que conocer la enfermedad⁴ y la sensación de autoeficacia en controlarla, pueden mejorar

la adherencia¹. Es decir, si sabemos que la enfermedad tiene consecuencias negativas, pero pensamos que nuestro comportamiento puede cambiar el resultado, estaríamos más predispuestos a seguir el tratamiento. Sería importante en programas psicoeducativos a padres y pacientes, centrarse en las consecuencias negativas del trastorno no tratado, y en los beneficios a largo plazo del tratamiento.

Debido a que la adherencia tiende a empeorar con el tiempo, y a que suele ser peor en adolescentes que en niños pequeños, es importante prevenir esta mala adherencia cuando el niño va creciendo y acercándose a la adolescencia.

Respecto a la medicación, los regímenes más sencillos, con medicación una sola vez al día, y medicaciones de liberación prolongada con un efecto todo el día, y prestar atención a los efectos adversos para reducirlos al máximo, puede mejorar la adherencia^{1,8}. Un efecto adverso muy mal tolerado parece ser el cambio en la personalidad o aplanamiento afectivo, y esto puede estar más asociado a mala adherencia en adolescentes. Hay evidencias crecientes del uso de tecnología para mejorar la adherencia.

En resumen, algunos factores que mejoran la adherencia incluyen: el conocimiento sobre el TDAH, la medicación y sus beneficios y efectos adversos potenciales. Regímenes de medicación sencillos, una vez al día y de liberación prolongada. Edad del paciente menor de 12 años y sexo femenino. Menos barreras de acceso al sistema de salud. Actitud positiva y proactiva de los padres respecto al TDAH y el uso de medicación. Se podría optimizar la adherencia y por lo tanto mejorar el pronóstico a largo plazo del TDAH reforzando estos factores que aumentan la adherencia, y reduciendo los sesgos y desconocimiento sobre el TDAH.

Declaración de Conflictos de Intereses Potenciales (2019-2023):

El **Dr Soutullo** empleado a tiempo completo en The University of Texas Health-Houston como Catedrático de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento.

Parte de su investigación está apoyada por: Texas Child Mental Health Care Consortium (Youth Depression & Suicide Research Network) y ARPA, American Recovery Plan Act.

Ha servido como Consultor / Comité Asesor Internacional para: Editorial Médica Panamericana, EUNETHYDIS, Neuro Tech Solutions Ltd, Limbix Health, Tech Innosphere Engineering, y MEDEA.

Ha dado ponencias de Educación Médica Continuada (no de productos) para, o servido en el Comité de Oradores de: Bial, Cuquerella Medical Consulting, Medice, Rubio, Tecnofarma.

Ha recibido derechos de Autor por libros o publicaciones de: Editorial Médica Panamericana.

Las Dras Are y Schield-Grant no tienen Conflictos de intereses potenciales que declarar.

Bibliografía

1. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based Conclusions about the Disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2021; 128: 789-818.
2. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* 2014; 43: 434-42.
3. Wolraich L, Hagan JF, Allan C, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2019;144(4): e20192528
4. Zheng X, Shen L, Jiang L, et al. Parent and Teacher Training Increases Medication Adherence for Primary School Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Front Pediatr* 2020; 8:486353. doi: 10.3389/fped.2020.486353.
5. Swanson J, Arnold LE, Kraemer H, et al. Evidence, interpretation, and qualification from multiple reports of long-term outcomes in the Multimodal Treatment study of Children with ADHD (MTA): part I: executive summary. *J Atten Disord* 2008; 12: 4-14.
6. Cortese S, Ferrin M, Brandeis D, et al. Cognitive training for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54:164-74. Erratum in: *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54: 433.
7. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 275-89.
8. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 727-38.
9. Pelham WE, Page TF, Altszuler AR, Gnagy EM, Molina BSG, Pelham WE. The long-term financial outcome of children diagnosed with ADHD. *J Consult Clin Psychol* 2020; 88: 160-71.
10. Ruiz-Goikoetxea M, Cortese S, Aznárez-Sanado M, et al. Risk of unintentional injuries in children and adolescents with ADHD and the impact of ADHD medications: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; Nov 18. [Epubahead of print].
11. Boland H, DiSalvo M, Fried R, et al. A literature review and meta-analysis on the effects of ADHD medications on functional outcomes. *J Psychiatr Res* 2020;123: 21-30.
12. Biederman J, Fried R, DiSalvo M, et al. Evidence of low adherence to stimulant Medication among children and youths with ADHD: an electronic health records study. *Psychiatric Services* 2019; 70, 874-80.
13. Swanson J. Compliance with stimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder: issues and approaches for improvement. *CNS Drugs* 2003; 17:117-31.
14. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliott R, Morgan M, Cribb A. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. London: NCCSDO, 2005, 40-6.
15. Feehan M, Morrison MA, Tak C. Correction: Factors predicting self-reported medication low adherence in a large sample of adults in the US general population: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2017;7: e014435corr1.
16. Burkhart PV, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh* 2003; 35: 207.
17. Peh KQE, Kwan YH, Goh H, et al. An Adaptable Framework for Factors Contributing to Medication Adherence: Results from a Systematic Review of 102 Conceptual Frameworks. *J Gen Intern Med* 2021; 36: 2784-95.
18. Huang KL, Hsu JW, Tsai SJ, Bai YM, Chen TJ, Chen MH. Factors Affecting Delayed Initiation and Continuation of Medication Use for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2021; 31: 197-204.
19. Ji X, Druss BG, Lally C, Cummings JR. Racial-ethnic differences in patterns of discontinuous medication treatment among Medicaid-insured youths with ADHD. *Psychiatric Services* 2018; 69: 322-31.
20. Baweja R, Soutullo CA, Waxmonsky JC. Review of barriers and interventions to promote engagement for pediatric ADHD. *World J Psychiatry* 2021; 11:1206-27.