

Metilfenidato en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad: ¿realizamos una práctica clínica adecuada?

J. González de Dios^a, E. Cardó^{b, c}, M. Servera^c

METHYLPHENIDATE IN THE TREATMENT OF ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER: ARE WE DOING A GOOD CLINICAL PRACTICE?

Summary. Introduction. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is the most frequent behavioural disorder in infancy and methylphenidate is the most widely used medication. Aim. To analyze if the use of methylphenidate allows a good clinical practice in ADHD in terms of efficacy, effectiveness, efficiency and safety. Materials and methods. Systematic review of the articles about therapeutic management of ADHD with methylphenidate published in secondary and primary publications and critical appraisal by means of methodology of the Evidence-Based Medicine Working Group. Results. The main secondary information is found in the Cochrane Library, but we also detect relevant articles in Pubmed, mainly published in Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry and Pediatrics. There are many randomized clinical trials with methylphenidate (immediate-release and extended-release methylphenidate) and some systematic review and/or meta-analysis, but these trials have some limitations (in relation to patients, interventions and outcomes) and publication bias. Conclusions. From the evidence-based analysis (and from the experience) we detect good scientific evidence that methylphenidate improve target outcomes in ADHD in the short and half-term in children (mainly 6-12 years). The treatment algorithm advises to start with methylphenidate (immediate or extended-release methylphenidate, in relation to cost-benefit parameters); when there is not response (between 10-30% of patients) or evidence of relevant secondary effects, we could consider the use of atomoxetine. There are many questions to solve based on better clinical trials: the efficacy and safety of methylphenidate in very young children and adolescents, long-term effects and the duration of the treatment. [REV NEUROL 2006; 43: 705-14]

Key words. Attention-deficit/hyperactivity disorder. Bibliographic databases. Critical appraisal topics. Evidence-based medicine. Methylphenidate.

INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es el trastorno de conducta más frecuente en la edad pediátrica y constituye un problema de salud pública debido a su elevada prevalencia, por ser un proceso crónico con afectación de las diferentes esferas comportamentales (familiar, escolar y social) y por su alta comorbilidad asociada. Asimismo, es un problema que tiene un gran impacto en la sociedad en términos de fuertes implicaciones en la vida familiar, educativa y en el propio desarrollo del niño, así como los elevados costes económicos asociados.

Desde la descripción inicial de Still en 1902 [1], se han empleado múltiples denominaciones diferentes (impulsividad orgánica, síndrome de lesión cerebral mínima, disfunción cerebral mínima, síndrome de hiperexcitabilidad, etc.) hasta llegar a la denominación actual de TDAH, el cual define un determinado grado de déficit de atención y/o hiperactividad-impulsividad que resulta desadaptativo e incoherente en relación con el nivel de desarrollo del niño y que debe persistir durante más de seis meses y manifestarse antes de los 7 años de edad cuando se han descartado otros problemas mentales y orgánicos.

Pese a la elevadísima documentación que podemos encontrar en la literatura biomédica respecto al TDAH, siguen persistiendo dudas respecto a la prevalencia de esta entidad, su etiología,

la utilidad y validación de las distintas exploraciones complementarias en el proceso diagnóstico, así como la utilidad de las distintas intervenciones terapéuticas [2-4]. Un correcto arsenal de pruebas complementarias permitirá una adecuada aproximación al TDAH y evitará el sobrediagnóstico (falsos positivos, con los problemas derivados del fenómeno de etiquetado y del efecto cascada por la realización de pruebas diagnósticas y tratamientos innecesarios) o el infradiagnóstico (falsos negativos, con las implicaciones pronósticas derivadas de un retraso en el abordaje del problema). En consonancia con el correcto diagnóstico, como primer paso de un abordaje adecuado al TDAH, nos enfrentamos al manejo terapéutico de estos pacientes desde un enfoque interdisciplinario y coordinado (médico, psicológico y psicopedagógico), que evite tanto el sobretratamiento como el infratratamiento.

El escenario clínico que presentamos es el de un niño (habitualmente un escolar entre 6-12 años) correctamente diagnosticado de TDAH, en el que se plantea el objetivo de analizar el papel actual del fármaco más utilizado en todos los países –metilfenidato (MF)– y si existen pruebas científicas con un adecuado nivel de evidencia para soportar una práctica clínica correcta en el TDAH. Los distintos componentes de una práctica clínica adecuada vienen reflejados en la figura 1, por lo que otra forma de plantear el objetivo de nuestro artículo es: ¿el tratamiento con MF en el TDAH resulta eficaz, eficiente, efectivo y seguro?

En los últimos años, ante la aparición en España de nuevos preparados farmacéuticos, han prodigado las reuniones y simposios sobre el TDAH, donde los profesionales médicos debemos diferenciar claramente la ‘evidencia’ derivada de la industria farmacéutica (con el potencial sesgo de los conflictos de interés) de la ‘evidencia’ derivada de una revisión estructurada de las fuentes de información bibliográfica.

Aceptado tras revisión externa: 01.09.06.

^a Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante. ^b Servicio de Neuropediatría. Hospital Son Llàtzer. ^c Departamento de Psicología. IUNICS. Universitat de les Illes Balears. Palma de Mallorca, Baleares.

Correspondencia: Dr. Javier González de Dios. Profesor Manuel Sala, 6, 3.º A. E-03003 Alicante. E-mail: gonzalez_jav@gva.es

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión exhaustiva y estructurada de las fuentes bibliográficas de información primaria y secundaria [5] (Tabla I) en noviembre de 2005. Como fuentes de información primaria se revisaron la principal base de datos bibliográfica internacional (PubMed) y nacional (Índice Médico Español). Como fuentes de información secundaria se revisaron las distintas bases de datos de la Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, NHS Economic Evaluation Database, Health Technology Assessment Database y Cochrane Central Register of Controlled Trials), los principales centros de almacenamiento de guías de práctica clínica internacionales (National Guideline Clearinghouse y CMA Infobase Clinical Practice Guidelines) y nacionales (GuiaSalud y Fisterra), así como el principal centro de almacenamiento de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (International Network of Agencies for Health Technology Assessment). Asimismo, se completó la búsqueda de información secundaria, de forma global, en TRIPdatabase, como base de datos sobre medicina basada en la evidencia y, de forma particular, en las revistas secundarias y archivos de temas valorados críticamente.

Utilizamos como palabras clave de búsqueda los términos MESH (*Medical Subject Headings methylphenidate y attention deficit disorder with hyperactivity*), que se analizaron independientemente y se relacionaron con términos booleanos, sin limitadores de tiempo ni idioma. Con ello pretendemos realizar una búsqueda con alta sensibilidad. Para hacer más específica la búsqueda, consideramos posteriormente sólo los documentos científicos pertinentes relacionados con la edad pediátrica y valoramos el tipo de estudio del que se obtienen los distintos componentes de la pregunta clínica: la eficacia se valora a partir de las mejores pruebas en intervenciones terapéuticas (*clinical trials, randomized controlled trials, systematic reviews, meta-analysis, practice guidelines*), la efectividad principalmente de árboles de decisión e investigación en resultados de salud (*decision trees, outcome assessment*), la eficiencia principalmente de los estudios de evaluación económica (*costs, cost effectiveness, cost-benefit analysis, health care costs, economic analysis*) y la seguridad de los estudios en fase III (evaluación terapéutica del ensayo clínico) y fase IV (vigilancia tras comercialización). Los términos de búsqueda se combinaron de diferentes maneras en función de la base de datos analizada. Las publicaciones relevantes objeto de la presente revisión se identificaron a partir del título y resumen, y posteriormente se obtuvo el texto completo de todos los artículos incluidos en el estudio. Además, se revisaron las citas bibliográficas de los estudios incluidos en busca de trabajos adicionales relevantes.

A partir del análisis y la clasificación de las pruebas científicas detectadas, pueden formularse recomendaciones en torno a la idoneidad de las condiciones de adopción de una intervención terapéutica. Los grados de recomendación de la calidad de la evidencia científica se clasifican en tres tipos en base a los criterios propuestos por la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria del Servicio Catalán de Salud [6]:

- Buena (grado A): existe una adecuada evidencia científica –procedente de metaanálisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) o ensayos clínicos (EC) aleatorizados de muestra grande– para recomendar o desaconsejar la adopción de la intervención terapéutica.
- Regular (grado B): existe una cierta evidencia científica, pero no concluyente (procedente de EC aleatorizados de muestra pequeña, EC no aleatorizados, estudios de cohortes y/o de casos y controles) para recomendar o desaconsejar la intervención terapéutica.
- Mala (grado C): existe una evidencia científica insuficiente (procedente de series clínicas, estudios transversales, conferencias de consenso o comités de expertos no basados en fundamentos de la metodología de la medicina basada en la evidencia) para recomendar o desaconsejar la intervención terapéutica.

RESULTADOS

Estructuramos la exposición de los resultados en el abordaje de la valoración crítica de las pruebas científicas encontradas respecto al uso farmacológico del MF en el TDAH por medio de los dos niveles de búsqueda en las fuentes de información bibliográfica [5].

Primer nivel de búsqueda: fuentes de información secundaria

En la búsqueda a través de la TRIPdatabase (por *title & text*) recuperamos un total de 19 documentos pertinentes en la sección *evidence based* [7-25],

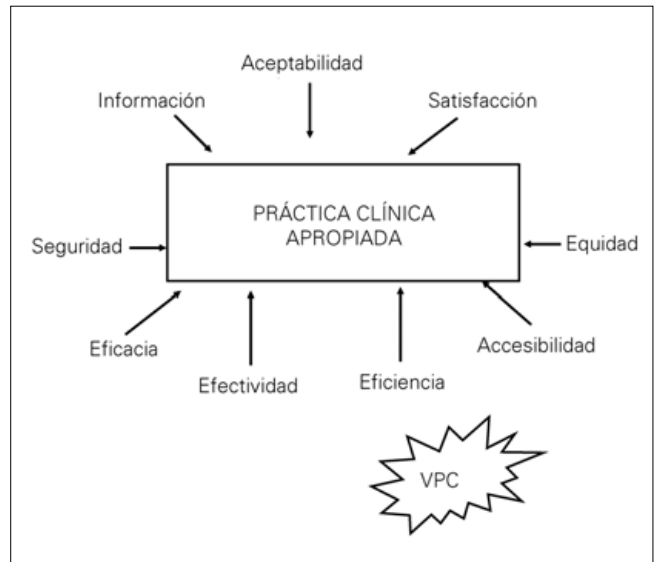


Figura 1. Componentes de la calidad asistencial necesarios para llevar a cabo una práctica clínica adecuada. Una práctica clínica adecuada conlleva intentar mejorar los tres componentes de la calidad asistencial: calidad científico-técnica (eficacia, efectividad y seguridad), calidad relacional percibida (información, aceptabilidad y satisfacción) y calidad organizativo-económica (eficiencia, accesibilidad y equidad). Y todo ello matizado por el concepto de variabilidad en la práctica clínica (VPC), en el que cabe diferenciar aquella VPC lícita (propia de considerar la medicina como un arte, que depende de la experiencia clínica del médico, así como del estado clínico y preferencia de los pacientes, y que se debe respetar) de la VPC ilícita (es decir, aquella que va en contra de las pruebas científicas y que es necesario evitar).

Tabla I. Fuentes de información bibliográfica.

Fuentes de información primaria (o ‘tradicionales’, en las que es necesario realizar la valoración crítica de los artículos, para conocer su validez, relevancia y aplicabilidad)
Libros de texto
Revistas de biomedicina
Bases de datos bibliográficas (Medline, Embase, Índice Médico Español, etc.)
Fuentes de información secundaria (nacidas al amparo de la medicina basada en la evidencia, se caracterizan por llevar implícita la valoración crítica de los documentos)
Divulgar los resultados de investigación relevante sobre un problema clínico concreto
Archivos de temas valorados críticamente
Revistas con resúmenes estructurados
Reunir y sintetizar de forma exhaustiva la información existente acerca de un problema clínico concreto
Revisión sistemática/metanálisis
Colaboración Cochrane
Reunir y sintetizar el conocimiento existente sobre todos los aspectos de un proceso clínico completo
Guías de práctica clínica
Informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias
Bases de datos de medicina basada en la evidencia (TRIP, SUMSearch, etc.)

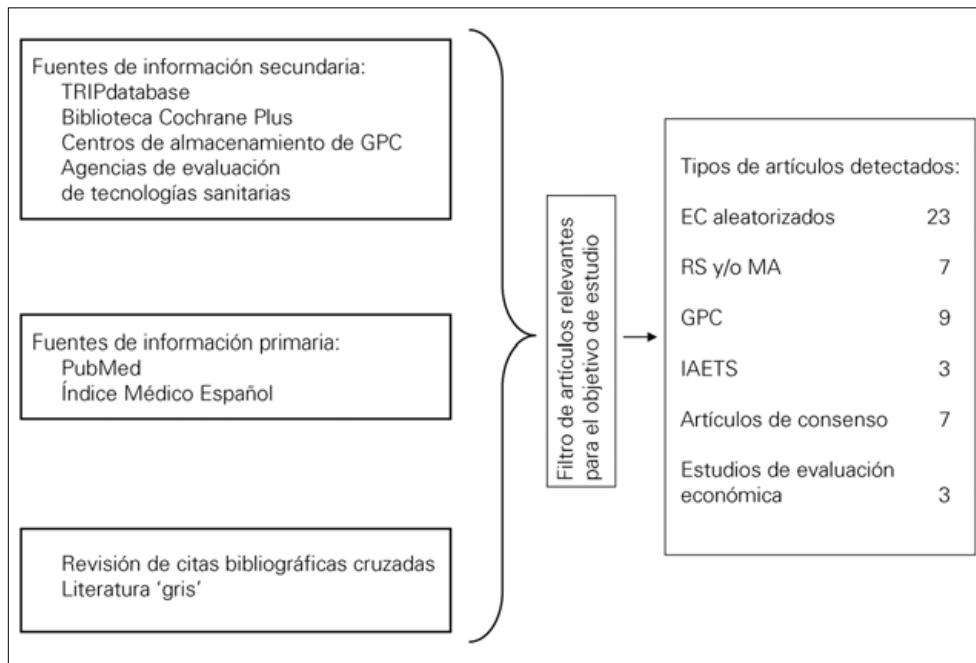


Figura 2. Diagrama de flujo de las fuentes de información bibliográfica utilizadas y los tipos de estudios detectados. EC: ensayo clínico; GPC: guía de práctica clínica; IAETS: informes de agencia de evaluación de tecnologías sanitarias; MA: metanálisis; RS: revisión sistemática.

siete documentos pertinentes en la sección *guidelines* [26-32] y dos documentos pertinentes en *query-answering* [33,34]. Aunque la TRIPdatabase realiza una búsqueda rápida en las fuentes de información secundaria, parece oportuno realizar una búsqueda más dirigida.

En relación con las RS y/o los MA, planteamos una búsqueda pormenorizada a través de la Biblioteca Cochrane Plus en español y recuperamos los siguientes documentos pertinentes en las distintas bases de datos: un documento en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (35), cuatro en la Base de Datos de Resúmenes de Revisiones de Efectividad [12,13,16,25], tres en la Base de Datos de Evaluación de Tecnología Sanitaria [24,36,37], dos en la Base de Datos de Evaluación Económica [7,11] y hasta un total de 856 EC en el Registro Cochrane de Ensayos Controlados.

En relación con las guías de práctica clínica (GPC), recuperamos cuatro en la National Guidelines Clearinghouse [26,27,32,38] y dos en la Canadian Medical Association Infobase [29,30]. No detectamos ninguna GPC en Guía Salud y Fistera.

En relación con los informes de evaluación de tecnologías sanitarias, no obtuvimos ningún documento pertinente para el objetivo de nuestro estudio.

Segundo nivel de búsqueda: fuentes de información primaria

En PubMed, mediante el término *methyphenidate* obtuvimos 3.256 referencias y con *attention deficit disorder with hyperactivity*, 9.227 referencias, que se redujeron a 1407 cuando se combinaban ambos términos MESH. Mediante la utilización del limitador de edad (*'all child: 0-18 years'*), obtuvimos 1.229 registros (fecha de última consulta: 18.11.2005). Para hacer la búsqueda más específica y con mayor calidad científica utilizamos los limitadores del tipo de publicación: con *randomized controlled trial* obtuvimos 266 documentos, cuatro con *meta-analysis* [8,15,25,39] y uno con *practice guideline* [38]. Al revisar el título y el resumen de estas referencias en PubMed, sólo un porcentaje próximo al 10% de los 266 EC se correspondía con el objetivo de nuestro estudio. Recuperamos la mayoría de los documentos encontrados en la búsqueda en fuentes de información secundaria, así como algunos artículos actuales (publicados en los últimos cinco años) de interés para analizar el tratamiento del TDAH con MF y sus derivados de liberación prolongada [40-55]. La mayoría de los artículos de interés se publican en revistas de psiquiatría (principalmente en *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*) y de pediatría (principalmente en *Pediatrics*).

En el Índice Médico Español, mediante el término 'metilfenidato' obtuvimos 25 artículos y 118 con 'déficit atención e hiperactividad' (fecha de úl-

tima consulta: 18.11.2005), de los cuales destacaban algunos artículos sobre aspectos terapéuticos publicados en los últimos cinco años en España [3,4,56-68].

De la revisión de las citas bibliográficas de los artículos de interés previamente detectados, recuperamos otros documentos relevantes en forma de GPC [69,70], conferencias de consenso [71-77], informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias [78-80], RS y/o MA [81,82], revisiones basadas en la evidencia [83-85], revisiones narrativas recientes [86-94], así como los diferentes artículos del Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (MTA) Cooperative Group [95-99], que constituye el EC más importante, desde sus primeras publicaciones realizadas en el año 1999 sobre las diferentes estrategias terapéuticas en el TDAH hasta la repercusión posterior de dicho trabajo [100,101]. También cabe destacar algún artículo publicado en literatura 'gris' (no extraíble a través de bases de datos), bien en suplementos de revistas no indexadas o en monografías [2,102-104].

En la figura 2 se representa el diagrama de flujo de las fuentes de información y los tipos de estudios detectados relevantes para el objetivo de nuestro estudio.

DISCUSIÓN

La toma de decisiones en medicina se sustenta en que el buen juicio médico logre un equilibrio entre el riesgo que comporta toda intervención diagnóstica y/o terapéutica y el beneficio esperable de dicha intervención en un paciente en concreto, lo que obliga a combinar arte y ciencia, pues no es fácil trabajar con la incertidumbre, coexistir con la yatrogenia ni admitir las limitaciones del conocimiento médico [105]. Para mejorar el cuidado de nuestros pacientes debemos fundamentar nuestra práctica clínica en las mejores pruebas científicas y realizar una toma de decisiones basadas en la evidencia científica según los pasos que propone Muir Gray [106]:

- ¿Este método de investigación es el mejor para contestar a nuestra pregunta clínica estructurada?
- ¿Esta investigación es de una calidad científica adecuada?
- ¿Cuál es la importancia clínica de los efectos beneficiosos y perjudiciales encontrados?
- ¿Son los resultados de la investigación generalizables a la población general de la que se extrajo la muestra del estudio?
- ¿Son los resultados aplicables a nuestra población?
- ¿Son los resultados relevantes para mi paciente?

Así pues, la sistemática propuesta en este artículo de búsqueda de información bibliográfica, fundamentada en el paradigma de la medicina basada en la evidencia (MBE), constituye una herramienta esencial para ayudarnos en la toma de decisiones clínicas [5,107]. Las fuentes de información secundaria nos proporcionan una síntesis de la información científica validada por medio de la valoración crítica de documentos científicos, que en

el caso de nuestro trabajo se fundamentará en artículos sobre intervenciones terapéuticas y sigue los criterios de validez (o rigor científico), relevancia (o importancia clínica) y aplicabilidad (en la práctica clínica) propuestos por el Evidence-Based Medicine Working Group [108-110] (Tabla II). De las distintas fuentes de información secundaria analizadas, detectamos una información abundante respecto al uso del MF en el TDAH (Fig. 2) en forma de GPC [26-30,32,38,69,70], artículos de consenso [71-77], informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias [78-80], RS y/o MA [7,8,17,25,39,81,82], EC [9, 22,40-55,95-99] y estudios de evaluación económica [7,11,80]. Algunos de estos estudios se analizan en las distintas bases de datos de la Cochrane Library [7,10-13,16-20,24,25,36,37] y cabe reseñar que algunos artículos relevantes se analizan desde sus distintos soportes: así, el MA de Schachter et al [8,13], el estudio de evaluación económica de Gilmore et al [11,12] y el informe de evaluación de tecnologías sanitarias de Jadad et al [15,18,19].

Sin duda, en el estudio del uso del MF en el TDAH, el diseño científico que constituye el método de referencia es el EC aleatorizado y controlado, a partir del cual se deriva la información relevante volcada en forma de GPC, RS, MA e informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Pero según se analiza en el MA de Schachter et al [8,13] sobre un total de 62 EC aleatorizados (2.897 participantes con TDAH \leq 18 años) publicados entre 1981 y 1999 (sin incluir en él los EC derivados del importante estudio del MTA Cooperative Group, publicados a partir del año 1999), se puede reconocer una serie de limitaciones de los EC sobre MF en el TDAH, que incluye aspectos relacionados con los tres elementos de una pregunta clínica estructurada (paciente, intervención y resultados) y sobre las propias características del EC en esta población (Tabla III).

Del análisis de los artículos científicos detectados en nuestra revisión estructurada de la bibliografía médica respecto al uso del MF en el TDAH, encontramos abundantes datos basados en pruebas científicas sólidas (EC, RS, MA, GPC basadas en la evidencia, informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, conferencias de consenso, etc.) [7-101], por lo que la 'experiencia' clínica (tras un uso cimentado por más de 60 años de experiencia) se ve avalada por la 'evidencia' científica, y podemos formular las siguientes recomendaciones de grado A (buena), según el criterio de clasificación utilizado [6]:

- Las medicaciones estimulantes valoradas resultan igualmente efectivas, pero en España el MF sigue siendo el de primera elección.
- El MF mejora los síntomas clave del TDAH (hiperactividad, inatención e impulsividad) a corto y medio plazo en niños escolares (pues la utilidad del MF se ha estudiado menos en preescolares y adolescentes); no existen estudios de seguridad y eficacia del MF en niños menores de 5 años para recomendar su utilización en estas edades.
- El tratamiento médico es más eficaz que cualquier intervención no farmacológica.
- El tratamiento combinado (farmacológico y no farmacológico) tiene una eficacia similar al tratamiento farmacológico exclusivo, si bien permite una posible disminución de la dosis de medicación y una mayor satisfacción de los padres; en presencia de ansiedad comórbida, la intervención combinada tiende a ser superior al programa de medicación e incluso la intervención conductual por sí sola supera al tratamiento médico en la atención primaria.
- El seguimiento y monitorización de los objetivos diana y los

Tabla II. Preguntas para una valoración crítica de artículos sobre tratamiento (según la orientación del programa CASPe [126]).

¿Son válidos los resultados del ensayo clínico? (validez)	
Preguntas de eliminación	
1.	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?
2.	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?
3.	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?
Preguntas de detalle	
4.	¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?
5.	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?
6.	Al margen de la intervención en estudio, ¿los grupos se trataron de igual modo?
¿Cuáles son los resultados? (relevancia)	
7.	¿Cómo de grande fue el efecto del tratamiento?
8.	¿Cómo es la precisión de la estimación del efecto del tratamiento?
¿Pueden ayudarnos estos resultados? (aplicabilidad)	
9.	¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?
10.	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?
11.	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?
En la mayoría de las preguntas se pueden dar tres tipos de respuesta: 'sí', 'no' y 'no sé'.	

efectos adversos se deben obtener conjuntamente de la información del niño, los padres y los profesores.

- Los antidepresivos tricíclicos se recomiendan sólo cuando el paciente es refractario a dos o más medicaciones estimulantes y/o presenta efectos adversos intolerables (si bien con la aparición de nuevos medicamentos en la farmacopea del TDAH es posible que se adopten otras alternativas).

Concretamente, ya se dispone de información sobre alguno de estos nuevos fármacos para el tratamiento del TDAH, principalmente dos: el MF de liberación prolongada y la atomoxetina. Esta nueva farmacopea implica un mayor coste derivado de los gastos en investigación y desarrollo (I+D) para el análisis de nuevas moléculas con ventajas farmacológicas, farmacocinéticas y/o farmacodinámicas sobre el MF habitualmente utilizado (de liberación inmediata). La aparición de estas nuevas moléculas ha disparado el número de cursos, reuniones y simposios tanto en los ámbitos pediátricos, como en los neurológicos y psiquiátricos, que abordan el problema del TDAH y su manejo farmacológico. El profesional médico deberá discernir el verdadero valor de estas moléculas en el tratamiento del TDAH, valorar el triángulo entre beneficios, perjuicios y costes, y buscar las mejores indicaciones para cada una de ellas para un uso racional de la medicación y una asistencia sanitaria basada en las mejores pruebas científicas.

Sobre los distintos preparados de MF de liberación prolongada, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense reconoce una primera (Ritalin-SR[®]) y una segunda generación (que son, por orden de aparición en el mercado, Concerta[®], Me-

Tabla III. Limitaciones de los ensayos clínicos sobre el metilfenidato en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Respecto a los pacientes
Pequeño tamaño muestral de los estudios (mediana de 47 pacientes y sólo un 11% utilizaba más de 80 pacientes en sus ensayos clínicos) y, por tanto, con baja potencia para detectar diferencias clínicas significativas entre las intervenciones
Principalmente realizados en población escolar (6-12 años), con pocos estudios en preescolares y adolescentes
Respecto a la intervención
Gran heterogeneidad de los estudios, con distintas pautas de tratamiento y comparaciones
Mejor definidos los ensayos clínicos sobre tratamientos farmacológicos (tipo de fármaco, dosis y duración) que sobre tratamiento conductuales
Pocos ensayos clínicos realizan una comparación entre el metilfenidato y otras alternativas farmacológicas y/o trastornos conductuales
Respecto a los resultados
Se seleccionan resultados principales (<i>end-points</i> primarios) de interés muy variable y con diferentes versiones en los mismos instrumentos de medida (tests o encuestas principalmente), lo que hace difícil la comparación de los resultados
Pocos estudios con resultados a largo plazo (la mayoría, menos de tres meses)
Respecto a las características de los ensayos clínicos
Baja puntuación de calidad de los mismos en la escala de valoración de Jadad: se detectan defectos en el método de aleatorización, enmascaramiento y efecto de arrastre (<i>carry-over</i>) en los diseños cruzados
Posibles sesgos de publicación en la valoración por métodos estadísticos y gráficos (por posibles ensayos clínicos no publicados)

tadate CD[®] y Ritalin-LA[®]). Concerta utiliza un sistema de liberación osmótico (OROS), que consiste en un comprimido con tres compartimentos osmóticamente activos: cuando pasa al tracto gastrointestinal, la capa externa de MF se disuelve y facilita la liberación inmediata del fármaco (aproximadamente un 22% del total) en las primeras 4 h y las cambiantes propiedades osmóticas permiten la liberación del resto de MF de forma controlada entre 4 y 12 h después de su administración, con un consistente y característico perfil farmacocinético (patrón ascendente de liberación). Metadate CD utiliza un sistema multiparticulado con una combinación de diferentes tipos de burbujas en cada cápsula para alcanzar niveles específicos de liberación: una mezcla de un 30% de burbujas de liberación rápida (pico inicial alrededor de 1,5 h) y un 70% de burbujas de liberación extendida (segundo pico alrededor de 4,5 h). Ritalin-LA es una cápsula de liberación bimodal que usa las propiedades de la tecnología SODAS (*spherodial oral drug absorption system*), con una mezcla de un 50% de burbujas de liberación inmediata (pico inicial alrededor de 2 h) y un 50% de burbujas de revestimiento entérico y liberación retardada (segundo pico alrededor de 6 h). Concerta es un preparado de MF de liberación prolongada que imita las tres tomas al día de las preparaciones de MF de liberación rápida, mientras que Metadate CD y Ritalin-LA se diseñaron para producir lo equivalente a dos tomas de MF de liberación rápida.

Sobre el único preparado de MF de liberación prolongada comercializado en España (Concerta) encontramos ya un buen

número de EC [9,41,43,44,50,52-55], de los que se pueden derivar algunas conclusiones preliminares:

- Tiene una eficacia similar al MF de liberación rápida respecto a los síntomas cardinales del TDAH, pero al ofrecerse sólo una vez al día, mantiene un perfil más homogéneo de los niveles plasmáticos.
- Los preparados de MF de liberación prolongada con el mecanismo de absorción osmótica OROS en España están disponibles en 18 y 36 mg, y equivalen, respectivamente, al MF de liberación rápida de 5 y 10 mg (ofrecido tres veces al día), aunque realmente la equivalencia no es directa porque algo del producto se pierde en el sistema de liberación osmótica.
- A veces, el MF de liberación prolongada tiene un inicio de acción algo más lento que el MF de liberación rápida, pues la dosis inicial que se libera por el método OROS es de un 22%, lo que hace que la cápsula de 18 mg libere inmediatamente 4 mg y la de 36 mg libere 8 mg (dosis inferiores que corresponden, en equivalencia al MF de liberación rápida, a 5 y 10 mg, respectivamente).
- No se han descrito diferencias significativas en los efectos adversos entre ambos preparados.
- Su aplicación una vez al día (sobre las dos o tres veces que se ofrece el MF de liberación rápida) suele ser preferida por los padres, lo que mejora el cumplimiento terapéutico y reduce la posible 'estigmatización' del niño que debe tomar alguna de las dosis en el colegio; debemos tener en cuenta la potencial dificultad para deglutir las cápsulas del MF de liberación prolongada OROS en los niños más pequeños.
- Un tema a considerar es la diferencia de precios de los dos preparados disponibles en el mercado español, todos ellos en envases de 30 comprimidos: Rubifén (MF de liberación rápida) de 5 mg (2,10 €), 10 mg (6,34 €) y 20 mg (5,16 €), frente a Concerta (MF de liberación prolongada) de 18 mg (57,62 €) y 36 mg (78,42 €).

Sobre la atomoxetina, detectamos un menor número de EC [111-118], que incluyen un reciente artículo de revisión en *Revista de Neurología* [119]. A partir del EC inicial de la atomoxetina en el TDAH en población adulta [111] han aparecido otros EC con estudio de una dosis al día [112], estudio de dosis-respuesta [113] y estudio de eficacia en la población pediátrica [113-116], pero todos ellos comparados con placebo. El EC de Kratochvil et al [117] ha comparado la atomoxetina con la MF en un estudio abierto y aleatorizado, en el que se estudiaron 228 niños y adolescentes con TDAH durante 10 semanas, y en el que no se demostraron diferencias entre ambos medicamentos en relación con su eficacia y seguridad. Sin embargo, el reciente EC de Starr et al [118], basado en el estudio FOCUS (Formal Observation of Concerta versus Strattera) sobre 178 niños afroamericanos, encuentra que el MF de liberación prolongada OROS demuestra una significativa mejoría global y/o en síntomas de desatención respecto a la atomoxetina, sin diferencias en los efectos adversos.

En la tabla IV se enumeran los distintos fármacos (psicoestimulantes y no psicoestimulantes) utilizados en el tratamiento médico del TDAH, la mayoría de ellos no disponibles en España. Debido a esta limitación, el algoritmo de tratamiento en nuestro medio aconseja empezar el tratamiento con MF (de liberación inmediata o de liberación prolongada OROS, en base a la deliberación entre el paciente, el médico y la familia de los posibles beneficios, perjuicios y costes de cada alternativa). Si éste no funciona (lo que se describe en un 10-30% de los pacientes) o

el niño no tolera los efectos adversos (hiporexia, insomnio, labilidad emocional, aparición o exacerbación de tics y síntomas de ansiedad), deberá plantearse el uso de la atomoxetina, que actualmente se puede solicitar por Farmacia Extranjera [119].

De nuestro estudio se concluye que las pruebas científicas obtenidas de la revisión estructurada de todas las fuentes de información bibliográfica (primarias y secundarias) nos permiten obtener robustas recomendaciones para realizar una práctica clínica adecuada (en términos de eficacia, efectividad, eficiencia y seguridad) en el manejo farmacológico del TDAH con MF en la infancia (principalmente en escolares). Quedan pendientes algunos temas de interés que pueden esquematizarse en dos apartados:

- Plantear EC que subsanen las limitaciones detectadas y que respondan a cuestiones pendientes: uso del MF en el TDAH en el preescolar y adolescente, efectos a largo plazo, duración del tratamiento farmacológico, efecto del MF en los distintos subtipos de TDAH o en TDAH con o sin patología comórbida, etc.
- Conocer la utilidad de los nuevos fármacos disponibles en España, psicoestimulantes (MF de liberación prolongada, ya comercializado) y no psicoestimulantes (atomoxetina, comercialización en breve), para plantear su uso racional en el algoritmo terapéutico del TDAH, considerando en la toma de decisiones el triángulo de argumentos (beneficios, perjuicios y costes) e implicados (paciente, médico y familia) en la práctica habitual.

No podemos concluir nuestras reflexiones sin comentar la importancia de conocer y analizar los potenciales conflictos de interés entre la investigación científica y la industria farmacéutica [120-122] en la medicina, en general, y en el tema que nos ocupa, en particular. La industria farmacéutica es clave y fundamental para llevar adelante proyectos de investigación a gran escala del tipo de EC multicéntricos, pero se deben evitar las posibles confrontaciones entre la opinión científica 'basada en la evidencia' y la 'basada en la industria farmacéutica', pues en este sentido podemos encontrar algunas limitaciones de la MBE [123]: sólo tenemos evidencia cuando alguien tiene interés de esa 'evidencia', la 'evidencia' es mucho más evidente cuando favorece a los intereses comerciales que a los intereses de los pacientes y la 'evidencia' favorece a los fármacos rentables más que a los cambios de vida y a los fármacos huérfanos. Para lograr un verdadero uso racional de los medicamentos y que éstos puedan demostrar su valor social intrínseco como una de

Tabla IV. Tratamiento farmacológico empleado en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Fármacos psicoestimulantes
Metilfenidato y derivados
Metilfenidato (Rubifén) ^a
Metilfenidato OROS (Concerta) ^a
Metilfenidato de liberación prolongada (Ritalin-SR, Metadate CD, Ritalin-LA)
D-metilfenidato (Focalin)
Anfetaminas y derivados
Dextroanfetamina (Dexedrine)
Mezcla de sales de amfetaminas (Adderall, Adderall-XR)
Pemolina magnésica (Cylert)
Modafinilo (Modiodal)
Fármacos no psicoestimulantes
Atomoxetina (Strattera) ^b
Bupropión (Wellbutrin, Zyntabac, Quemen)
Clonidina (Catapresán)
Antidepresivos tricíclicos

^a Disponibles en España; ^b Próximamente disponible en España.

las intervenciones sanitarias más efectivas en relación con el coste, los profesionales sanitarios, los gestores, las administraciones sanitarias, la industria farmacéutica y los pacientes deberán asumir cada uno su responsabilidad en la utilización correcta del medicamento y todas las actividades que giren en torno a su promoción [124], y evitar al máximo que la *evidence-biased medicine* limite los resultados de la *evidence-based medicine* [123,125].

ADENDA

Durante el período de revisión por pares del artículo se ha comercializado en España Concerta 54 mg, equivalente al MF de liberación rápida de 15 mg (ofrecido tres veces al día).

BIBLIOGRAFÍA

1. Still GF. Some abnormal psychological conditions in children. *Lancet* 1902; 1: 1008-12.
2. Hidalgo-Vicario MI, Soutullo-Esperón C. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Curso de formación continuada en psiquiatría infantil. *Pediatría Integral* 2005 (6.ª entrega): 3-25.
3. Cardo-Jalón E, Servera-Barceló M. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Una visión global. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59: 225-8.
4. Peña JA, Montiel Nava C. Trastorno por déficit de atención/hiperactividad: ¿mito o realidad? *Rev Neurol* 2003; 36: 173-9.
5. González de Dios J. Búsqueda de información en pediatría basada en la evidencia (II): fuentes de información secundarias y primarias. *Rev Esp Pediatr* 2003; 59: 259-73.
6. Jovell AJ, Navarro Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 740-3.
7. Donnelly M, Haby MM, Carter R, Andrews G, Vos T. Cost-effectiveness of desamfetamine and methylphenidate for the treatment of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Austr NZ J Psychiatry* 2004; 38: 592-601. NSH EED abstract 20021631. URL: <http://nhscrd.york.ac.uk/online/nhseed/20041130.htm>. Fecha última consulta: 18.11.2005.
8. Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001; 165: 1475-88. *Evidence-Based Mental Health* 2002; 5: 50. Fecha última consulta: 18.11.2005.
9. Pelhman WE, Gnagy EM, Burrows-Maclean L, Williams A, Fabiano GA, Morrisey SM, et al. Once-a-day concerta methylphenidate versus three-times-daily methylphenidate in laboratory and natural settings. *Pediatrics* 2001; 107: 105. *Evidence-Based Mental Health* 2002; 5: 20. Fecha última consulta: 18.11.2005.
10. Purdie N, Hattie J, Carroll A. A review of the research on interventions for attention deficit hyperactivity disorder: what works best. *Rev Edu Res* 2002; 72: 61-99. DARE abstract 20026678. URL: <http://nhscrd.york.ac.uk/online/dare/20026678.htm>. Fecha última consulta: 18.11.2005.
11. Gilmore A, Milen R. Methylphenidate in children with hyperactivity: review and cost-utility analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: 85-94. NSH EED abstract 20011358. URL: <http://nhscrd.york.ac.uk/online/nhseed/20011358.htm>. Fecha última consulta: 18.11.2005.
12. Gilmore A, Milen R. Methylphenidate in children with hyperactivity:

- review and cost-utility analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: 85-94. DARE 20011693. URL: <http://nhscrd.york.ac.uk/online/dare/2001693.htm>. Fecha última consulta: 18.11.2005.
13. Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001; 165: 1475-88. DARE 20028090. URL: <http://nhscrd.york.ac.uk/online/dare/20028090.htm>. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 14. Law SF, Schachar RJ. Do typical clinical doses of methylphenidate cause tics in children treated for attention-deficit hyperactivity disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 944-51. *Evidence-Based Mental Health* 2000; 3: 31. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 15. Jadad AR, Boyle M, Cunningham C, Kim M, Schachar R. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research (Evid Rep Technol Assess, 11); 1999. p. 341. *Evidence-Based Mental Health* 2000; 5: 179. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 16. Smith BH, Waschbusch DA, Willoughby MT, Evans S. The efficacy, safety, and practicality of treatments for adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Clin Child Fam Psychol Rev* 2000; 3: 243-67. DARE 20013548. URL: <http://agatha.york.ac.uk/online/dare/20013548.htm>. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 17. Klassen A, Millar A, Raina P, Lee SK, Olsen L. Attention-deficit hyperactivity disorder in children and youth: a quantitative systematic review of the efficacy of different management strategies. *Can J Psychiatry* 1999; 44: 1007-16. DARE 20000242. URL: <http://agatha.york.ac.uk/online/dare/20000242.htm>. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 18. Jadad AR, Boyle M, Cunningham C, Kim M, Schachar R. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research (Evid Rep Technol Assess, 11); 1999. p. 341. DARE 20008341. URL: <http://agatha.york.ac.uk/online/dare/20008341.htm>. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 19. Jadad AR, Boyle M, Cunningham C, Kim M, Schachar R. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research (Evid Rep Technol Assess, 11); 1999. p. 341. HTA 20020340. URL: <http://agatha.york.ac.uk/online/hta/20020340.htm>. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 20. Shukla VK, Otten N. Assessment of attention deficit/hyperactivity disorder therapy: a canadian perspective. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment/Office Canadien de Coordination de l'Evaluation des Technologies de la Sante (CCOHTA); 1999. HTA 998360. URL: <http://agatha.york.ac.uk/online/hta/998360.htm>. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 21. Diamond IR, Tannock R, Schachar RJ. Response to methylphenidate in children with ADHD and comorbid anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 402-9. *Evidence-Based Mental Health* 1999. Vol. 108. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 22. Gillberg C, Melander H, Von Knorring AL, Janols LO, Thimlund G, Hagglof B, et al. Long-term stimulant treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder symptoms. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 857-64. *Evidence-Based Mental Health* 1998. Vol. 86. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 23. Klein RG, Abikoff H, Klass E, Ganeles D, Seese LM, Pollack S. Clinical efficacy of methylphenidate in conduct disorder with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1073-80. *Evidence-Based Mental Health* 1998. Vol. 87. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 24. Gilmore A, Best L, Milne R. Methylphenidate in children with hyperactivity. Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development (WIHRD), 1998. HTA 988896. URL: <http://agatha.york.ac.uk/online/hta/988896.htm>. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 25. Loisier BJ, McGrath PJ, Klein RM. Error patterns on the continuous performance test in non-medicated and medicated samples of children with and without ADHD: a meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37: 971-87. DARE 973267. URL: <http://agatha.york.ac.uk/online/dare/973267.htm>. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 26. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and management of attention deficit hyperactivity disorder in primary care for school age children and adolescents. Bloomington, MN: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2005. National Guideline Clearinghouse NGC: 004071. URL: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=6498&nbr=004071. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 27. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for outpatient evaluation and management of attention deficit/hyperactivity disorder. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2004. National Guideline Clearinghouse NGC: 003647. URL: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=5334&nbr=003647. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 28. Prodigy guidance-attention deficit disorder-methylphenidate. NICE guidance. URL: [http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=ADHD%20-%20methylphenidate%20\(NICE\)](http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=ADHD%20-%20methylphenidate%20(NICE)). Fecha última consulta: 18.11.2005.
 29. Canadian Paediatric Society. The use of alternative therapies in treating children with attention deficit hyperactivity disorder. *Paediatr Child Health* 2002; 7: 710-8. CMA Infobase. URL: <http://www.cps.ca/english/statements/PP/pp02-03.pdf>. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 30. Canadian Paediatric Society. The use of stimulant medication in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Paediatr Child Health* 2002; 7: 693-6. CMA Infobase. URL: <http://www.cps.ca/english/statements/PP/pp02-02.pdf>. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 31. New Zealand Guidelines for the assessment and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. New Zealand Guidelines Group. URL: <http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0069/ADHDGuidelines.pdf>. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 32. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guidelines: treatment of the school-age child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001; 108: 1033-44. National Guideline Clearinghouse NGC: 002298. URL: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3072&nbr=002298. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 33. What is the current evidence for monitoring of Ritalin and what should we be monitoring and how often? ATTRACT, 2004. URL: http://www.attract.wales.nhs.uk/question_answers.cfm?question_id=1696. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 34. A male patient of 16 has been on Ritalin for ADHD for 14 years. What are the risks of continuing this treatment, and if he stops how should the drug be withdrawn? ATTRACT, 2003. URL: http://www.attract.wales.nhs.uk/question_answers.cfm?question_id=1383. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 35. Bjornstad G, Montgomery P. Terapia familiar para el trastorno por déficit de atención o el trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños y adolescentes (revisión Cochrane traducida). In *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 3. Oxford: Update Software Ltd; 2005. (Traducido de *The Cochrane Library*, issue 3. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.) URL: <http://www.update-software.com>. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 36. Methylphenidate, atomoxetine and desamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents including review of existing NICE guidance number 13 (Guidance on the use of methylphenidate [Rytalin, Equasym] for attention deficit/hyperactivity disorder -ADHD- in childhood)-systematic review (project). HTA 20030774. URL: <http://nhscrd.york.ac.uk/online/hta/20030774.htm>. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 37. National Institute for Clinical Excellence. Methylphenidate (Ritalin, Equasym) for attention deficit/ hyperactivity disorder (ADHD) in childhood. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2000. p. 13. HTA 20001776. URL: <http://nhscrd.york.ac.uk/online/hta/20001776.htm>. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 38. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41 (Suppl 2): S26-49. National Guideline Clearinghouse NGC: 002244. URL: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3018&nbr=002244. Fecha última consulta: 18.11.2005.
 39. Faraone SV, Biederman J, Roe C. Comparative efficacy of adderall and methylphenidate in attention-deficit/ hyperactivity disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 468-73.
 40. Pelham WE Jr, Manos MJ, Exxell CE, Tresco KE, Gnagy EM, Hoffman MT, et al. A dose-ranging study of a methylphenidate transdermal system in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 522-9.
 41. Stein MA, Sarampote CS, Walkman ID, Robb AS, Conlon C, Peral PL, et al. A dose-response study of OROS methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2003; 112: 404-13.
 42. Szobot CM, Ketzer C, Parente MA, Biederman J, Rohde LA. The acute effect of methylphenidate in Brazilian male children and adolescents with ADHD: a randomized clinical trial. *J Atten Disord* 2004; 8: 37-43.
 43. Sonuga-Barke EJ, Swanson JM, Coghill D, DeCory HH, Hatch SJ. Efficacy of two once-daily methylphenidate formulations compared across dose levels at different times of the day: preliminary indications from a secondary analysis of the COMACS study data. *BMC Psychiatry* 2004; 4: 28.
 44. Dopfner M, Gerber WD, Banaschewski T, Breuer D, Freisleder FJ, Gerber-von Muller G, et al. Comparative effect of once-a-day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate-release methyl-

- phenidate, and placebo in a laboratory school setting. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13 (Suppl 1): 93-101.
45. Hechtman L, Abikoff H, Klein RG, Greenfield B, Etcovitch J, Cousins L, et al. Children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment: impact on parental practices. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 830-8.
 46. Abikoff H, Hechtman L, Klein RG, Gallagher R, Fleiss K, Etcovitch J, et al. Social functioning in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 820-9.
 47. Hechtman L, Abikoff H, Klein RG, Weiss G, Respitc C, Kouri J, et al. Academic achievement and emotional status of children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 812-9.
 48. Abikoff H, Hechtman L, Klein RG, Weiss G, Fleiss K, Etcovitch J, et al. Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 802-11.
 49. Klein RG, Abikoff H, Hechtman L, Weiss G. Design and rationale of controlled study of long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 792-801.
 50. Swanson JM, Wigal SB, Wigal T, Sonuga-Barke E, Greenhill LL, Biederman J, et al. A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the Comacs Study). *Pediatrics* 2004; 113: 206-16.
 51. Biederman J, Quinn D, Weiss, Markabi S, Weidenman M, Edson K, et al. Efficacy and safety of Ritalin LA, a new, once daily, extended-release dosage form of methylphenidate, in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 833-41.
 52. Lopez F, Silva R, Pestreich L, Muniz R. Comparative efficacy of two daily methylphenidate formulations (Ritalin LA and Concerta) and placebo in children with attention deficit hyperactivity disorder across the school day. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 545-55.
 53. Swanson J, Gupta S, Lam A, Shoulson I, Lerner M, Modi N, et al. Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: proof-of-concept and proof-of-product studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 204-11.
 54. Greenhill LL, Findling RL, Swanson JM, and the MPH MR ADHD Study Group. A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002; 109: 39.
 55. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelma W, Swanson J, Wilens T, Palumbo D, et al. Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001; 108: 883-92.
 56. García Pérez A, Expósito Torrejón J, Martínez Granero MA, Quintana Rioja A, Bonet Serra A. Semiología clínica del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en función de la edad y eficacia de los tratamientos en las distintas edades. *Rev Neurol* 2005; 41: 517-24.
 57. Mulas F, Mattos L, Hernández Muela S, Gandía R. Actualización terapéutica en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad: metilfenidato de liberación prolongada. *Rev Neurol* 2005; 40 (Supl 1): S49-55.
 58. Cardo E, Servera M. Tratamiento del trastorno de déficit de atención e hiperactividad. *An Pediatr Contin* 2005; 3: 173-6.
 59. San Sebastián Cabasés J, Quintero Gutiérrez del Alamo FJ. Tratamiento multimodal del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 503-14.
 60. Artiga-Pallarés J. Nuevas opciones terapéuticas en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol* 2004; 38 (Supl 1): S117-23.
 61. Valdizán-Usón JR. Correlación electroclínica diagnóstica y terapéutica con metilfenidato de acción inmediata en TDAH. *Rev Esp Pediatr* 2004; 60: 181-7.
 62. Valdizán JR. Evaluación diagnóstica y bases terapéuticas del metilfenidato de liberación inmediata en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2004; 38: 501-6.
 63. Domínguez-Ortega L, Pérez-Peñate G. Diagnóstico y tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 437-8.
 64. Papazian O, Alfonso I, García V. Efecto de la discontinuación del metilfenidato al comienzo de la adolescencia sobre el trastorno por déficit de atención en la edad adulta. *Rev Neurol* 2002; 35: 24-8.
 65. Montiel-Nava C, Peña JA, Espina-Marines G, Ferrer-Hernández ME, López-Rubio A, Puertas-Sánchez S, et al. Estudio piloto de metilfenidato y entrenamiento a padres en el tratamiento de niños con trastorno por déficit de atención-hiperactividad. *Rev Neurol* 2002; 35: 201-5.
 66. Mulas F, Roselló B, Morant A, Hernández S, Pitarch I. Efectos de los psicoestimulantes en el desempeño cognitivo y conductual de los niños con déficit de atención e hiperactividad subtipo combinado. *Rev Neurol* 2002; 35: 17-24.
 67. Gracia R, Sánchez F, Herreros O. Nuevas perspectivas farmacológicas en el trastorno por déficit de atención/ hiperactividad. *Rev Psiquiatr Inf Juv* 2002; 19: 132-42.
 68. Tuchman RF. Tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2001; 33: 210-5.
 69. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guidelines: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2000; 105: 1158-70.
 70. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder-first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13 (Suppl 1): 17-30.
 71. Dulcan MK, Benson RS. AACAP Official Action. Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1311-7.
 72. NIH Consensus Development Conference. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Washington, DC: National Institutes of Health Medical Education; 1998.
 73. Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA* 1998; 279: 1100-7.
 74. Hill P, Taylor E. An auditable protocol for treating attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Dis Child* 2001; 84: 404-9.
 75. Barkley R. International consensus statement on ADHD. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2002; 5: 89-111.
 76. Kutchner S, Aman M, Brooks SJ, Buitelaar J, Van Daalen E, Fegert J, et al. International consensus statement on attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 11-28.
 77. Foy JM, Earls MF. A process for developing community consensus regarding the diagnosis and management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2005; 115: 97-104.
 78. Miller A, Lee SK, Raina P, Klassen A, Zupancic J, Olsen L. A review of the therapies for attention-deficit/ hyperactivity disorder. Ottawa, Canada: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 1998.
 79. Green M, Wong M, Atkins D, Taylor J, Feinlieb M. Diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder (Technical Review 3). Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research; 1999.
 80. Lord J, Paisley S. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate for hyperactivity in childhood. London: National Institute for Clinical Excellence; 2000.
 81. Jadad AR, Booker L, Gauld M, Kakuma R, Boyle M, Cunningham CE, et al. The treatment of attention-deficit hyperactivity disorder: an annotated bibliography and critical appraisal of published systematic review and metaanalyses. *Can J Psychiatry* 1999; 44: 1025-35.
 82. Klassen A, Miller A, Raina P, Lee SK, Olsen L. Attention-deficit/hyperactivity disorder in children and youth: a quantitative systematic review of the efficacy of different management strategies. *Can J Psychiatry* 1999; 44: 1007-16.
 83. Liu YH, Stein MT. Attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence-based diagnosis and management for primary care clinicians. *Minerva Pediatr* 2004; 56: 567-83.
 84. Guevara J, Stein MT. Evidence based management of attention deficit hyperactivity disorder. *BMJ* 2001; 323: 1232-5.
 85. Brown RT, Amler RW, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Feldman HM, et al. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics* 2005; 115: 749-57.
 86. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41 (Suppl 2): S26-49.
 87. Soutullo C. Diagnóstico y tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 222-6.
 88. Stein MT, Perrin JM. Diagnosis and treatment of ADHD in school-age children in primary care settings: a synopsis of the AAP practice guidelines. *Pediatr Rev* 2003; 24: 92-8.
 89. Dopfner M, Rothenberger A, Sonuga-Barke E. Areas for future investment in the field of ADHD: preschooler and clinical networks. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13 (Suppl 1): 130-5.
 90. Sergeant J. EUNETHYDIS –searching for valid aetiological candidates of attention-deficit hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13 (Suppl 1): 43-9.
 91. Rappley MD. Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 2005; 352: 165-73.

92. Biederman J, Faraone SV. Attention deficit-hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366: 237-48.
93. Lillienfeld SO. Scientifically unsupported and supported interventions for childhood psychopathology: a summary. *Pediatrics* 2005; 115: 761-4.
94. Wolraich ML, Wibbelsman CJ, Brown TE, Evans SW, Gotlieb EM, Knight JR, et al. ADHD among adolescents: a review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. *Pediatrics* 2005; 115: 1734-46.
95. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073-86.
96. Wells KC, Pelham WE, Kotkin RA, Hoza B, Abikoff HB, Abramowitz A, et al. Psychosocial treatment strategies in the MTA study: rationale, methods, and critical issues in design and implementation. *J Abnorm Child Psychol* 2000; 28: 483-505.
97. Swanson JM, Arnold LE, Vitiello B, Abikoff HB, Wells KC, Pelham WE, et al. Response to commentary on the multimodal treatment study of ADHD (MTA): mining the meaning of the MTA. *J Abnorm Child Psychol* 2002; 30: 327-32.
98. The MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of Children with ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004; 113: 754-61.
99. The MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of Children with ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics* 2004; 113: 762-9.
100. Swanson J, Lerner M, March J, Gresham F. Assessment and intervention for ADHD in the schools: lessons from the MTA study. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 993-1009.
101. Boyle MH, Jadao AR. Lessons from large trials: the MTA study as a model for evaluating treatment of childhood psychiatric disorder. *Can J Psychiatry* 1999; 44: 991-8.
102. Mulas F, Roselló B, Smeyers P, Hernández S. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad: actualización diagnóstica y terapéutica. In: *Actualidad en TDAH*, 2. Madrid: Lab. Rubió/Jarpyo; 2002.
103. Cornellà Canals J, Llusent Guillaumet A. Trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad. *Ped Integral*, 2003; 7: 571-82.
104. Carlson GA. Nuevas alternativas en el tratamiento farmacológico del TDAH. *Jornada Internacional: el TDAH y su comorbilidad*. Libro de ponencias. Barcelona; 2004.
105. Barsky AJ. The paradox of health. *N Engl J Med* 1988; 318: 414-8.
106. Muir Gray JA. Evidence-based healthcare. How to make health policy and management decisions. 2 ed. London: Churchill Livingstone; 2003.
107. González de Dios J. Búsqueda de información en Pediatría basada en la evidencia (I): 'inforxación' e Internet. *Rev Esp Pediatr* 2003; 59: 246-58.
108. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. User's guide to the medical literature. II. How to use an article about therapy of prevention. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1993; 270: 2598-601.
109. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. User's guide to the medical literature. II. How to use an article about therapy of prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271: 59-63.
110. González de Dios J. Revisión crítica de publicaciones sobre tratamiento. *Pediatr Integral* 2002; 6: 455-62.
111. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Prince J, Hatch M, Jonrd J, et al. Effectiveness and tolerability of atomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 693-5.
112. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Duna 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: 1896-901.
113. 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: 83.
114. 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: 1140-7.
115. Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer TJ, Zuddas A, et al. Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 896-904.
116. 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 behaviour: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2004; 114: 1-8.
117. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 776-84.
118. Starr HL, Kemner J. Multicenter, randomized, open-label study of OROS methylphenidate versus atomoxetine: treatment outcomes in African-American children with ADHD. *J Natl Med Assoc* 2005; 97 (Suppl 12): S11-6.
119. Velásquez-Tirado JD, Peña JA. Evidencia actual sobre la atomoxetina. Alternativa terapéutica para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Rev Neurol* 2005; 41: 493-500.
120. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, Nichols MG, Hoey J, Hojgaard L, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *N Engl J Med* 2001; 345: 825-7.
121. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002; 287: 612-7.
122. González de Dios J, Paredes C. Bioética, conflicto de intereses, industria farmacéutica y ensayos clínicos en Pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 223-9.
123. Peiró S. Limitaciones y autolimitaciones de la medicina basada en la evidencia para la práctica clínica y la atención sanitaria. *Med Clin (Barc)* 2002; 118 (Supl 3): 49-56.
124. Soto J, Olivella P. ¿Son los medicamentos una inversión económicamente rentable para el sistema nacional de salud en España? *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 622-4.
125. Peiró S. La construcción de la evidencia basada en la medicina. *Gestión Clínica y Sanitaria* 2005; 7: 131-8. URL: <http://www.iiss.es/gc/gestion26.pdf>. Fecha última consulta: 15.01.2006.
126. Programa de lectura crítica CASPe. Entendiendo la evidencia sobre la eficacia clínica. 11 preguntas para dar sentido a un ensayo clínico. CASP española. URL: <http://redcaspe.org/herramientas/lectura/1ensayo.pdf>. Fecha última consulta: 07.07.2005.

METILFENIDATO EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD: ¿REALIZAMOS UNA PRÁCTICA CLÍNICA ADECUADA?

Resumen. Introducción. El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es el trastorno de conducta más frecuente en la infancia y el metilfenidato es el fármaco más utilizado en su tratamiento. Objetivo. Analizar si el uso del metilfenidato permite una práctica clínica adecuada en el TDAH, en relación con su eficacia, efectividad, eficiencia y seguridad. Materiales y métodos. Revisión sistemática de los artículos sobre el metilfenidato en el TDAH publicados en fuentes de información secundaria y primaria, y valoración crítica por medio de la metodología del Evidence-Based Medicine Working Group. Resultados. Detectamos la principal información secundaria en la Cochrane Library, pero también encontramos relevantes artículos en Pubmed, principalmente publicados en Journal of the American Academy of Child

METILFENIDATO NO TRATAMENTO DA PERTURBAÇÃO POR DÉFICE DE ATENÇÃO E HIPERACTIVIDADE: REALIZAMOS UMA PRÁTICA CLÍNICA ADEQUADA?

Resumo. Introdução. A perturbação por défice de atenção/hiperatividade (PDAH) é a alteração de conduta mais frequente na infância. O fármaco mais prescrito na sua terapêutica é o metilfenidato. Objectivo. Analisar a eficácia, efectividade, eficiência e segurança do metilfenidato como agente terapêutico na PDAH. Materiais e métodos. Revisão sistemática de artigos referentes à utilização clínica do metilfenidato na PDAH publicados em fontes de informação secundária e primária, e respectiva avaliação crítica pela metodologia do Evidence-Based Medicine Working Group. Resultados. A principal fonte de informação secundária foi a Cochrane Library. Foram também revistos artigos na Pubmed, nomeadamente artigos publicados no Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry e na Pediatrics. Existem muitos

and Adolescent Psychiatry y en Pediatrics. *Hay muchos ensayos clínicos con metilfenidato (de liberación rápida y liberación prolongada) y algunas revisiones sistemáticas o metanálisis, pero estos ensayos clínicos tienen limitaciones (relacionadas con los pacientes, las intervenciones y los resultados) y sesgo de publicación. Conclusiones. La evidencia (y la experiencia) científica confirma que existen robustas pruebas científicas de que el metilfenidato mejora los síntomas clave del TDAH a corto y medio plazo en escolares (6-12 años). El algoritmo terapéutico aconseja empezar con metilfenidato (de liberación inmediata o prolongada en función de la relación de los posibles beneficios, perjuicios y costes); si éste no funciona (entre el 10-30% de los pacientes) o el niño no tolera los efectos adversos, deberá plantearse el uso de atomoxetina. Quedan cuestiones por resolver con mejores ensayos clínicos: utilidad del metilfenidato en preescolares y en adolescentes, efectos a largo plazo y duración del tratamiento. [REV NEUROL 2006; 43: 705-14]*

Palabras clave. Fuentes de información bibliográfica. Medicina basada en la evidencia. Metilfenidato. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Valoración crítica de documentos.

ensaios clínicos com metilfenidato (de libertação rápida e libertação prolongada) e algumas revisões sistemáticas e/ou meta-análises. Porém estes ensaios clínicos têm limitações (relacionadas com os doentes, com as intervenções e com os resultados) e enviesamento de publicação. Conclusões. A evidência (e a experiência) científica confirma que existem fortes argumentos científicos que sustentam a eficácia do metilfenidato na terapêutica sintomática da PDAH a curto e médio prazo em idades escolares (6-12 anos). O algoritmo terapêutico considera o metilfenidato como o fármaco de primeira linha (de libertação imediata ou prolongada em função da relação benefício/risco e custos financeiros). Nos casos refractários à terapêutica com metilfenidato (10-30% dos doentes) ou quando a criança não tolera os efeitos adversos, está recomendada a utilização de atomoxetina. Alguns aspectos do metilfenidato aguardam ainda evidência científica adequada: utilidade em idades pré-escolares e em adolescentes, efeitos a longo prazo e duração da terapêutica. [REV NEUROL 2006; 43: 705-14]

Palavras chave. Avaliação crítica de documentos. Fontes de informação bibliográfica. Medicina baseada na evidência. Metilfenidato. Perturbação por défice de atenção e hiperactividade.