



universidad
de león



Facultad de
Ciencias de la Salud

GRADO EN ENFERMERÍA

Curso Académico 2019-2020

TRABAJO DE FIN DE GRADO

TÍTULO: **Eficacia y seguridad del metilfenidato y de la atomoxetina en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad.**

Efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine on the treatment of attention deficit hyperactivity disorder.

ALUMNO: Lucía Gutiérrez Areces

TUTOR: Juan José García Viéitez

León, junio de 2020

ÍNDICE

1. ÍNDICE DE ABREVIATURAS	2
2. RESUMEN	3
3. INTRODUCCIÓN	4
3.1. Definición y epidemiología del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH):	4
3.2. Diagnóstico:	5
3.3. Comorbilidad:	6
3.4. Etiología:	7
3.5. Tratamiento:	9
4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	14
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
6.1. Estudio de eficacia:	16
6.1.1. Evaluación de la eficacia global del metilfenidato y atomoxetina	16
6.1.2. Evaluación de la eficacia por grupos de edad.....	19
6.1.3. Evaluación de la eficacia por forma farmacéutica	21
6.2. Estudio de seguridad:.....	22
6.2.1. Evaluación de seguridad del metilfenidato	22
6.2.2. Evaluación de seguridad de la atomoxetina.....	23
7. CONCLUSIONES	24
8. BIBLIOGRAFÍA	25

1. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAP: American Academy of Pediatrics (Asociación Americana de Pediatría).

ADHD-RS: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale (Escala de Calificación del TDAH).

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

ATX: Atomoxetina.

CGI-I: Clinical Global Impressions-Improvement (Escala de impresión clínica global de mejoría).

CGI-S: Clinical Global Impressions-Severity (Escala de impresión clínica global de gravedad).

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales).

EDAH: Evaluación del trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

FDA: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos).

LI: Liberación inmediata.

LM: Liberación modificada.

LP: Liberación prolongada.

MTF: Metilfenidato.

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence (Instituto Nacional de la Excelencia para la Salud y la Atención).

NIDA: National Institutes on Drug Abuse (Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas).

OROS: Osmotic Release Oral System (Sistema oral de liberación osmótica prolongada).

SDQ: The Strengths and Difficulties Questionnaire (Cuestionario de capacidades y dificultades).

SNAP-IV: Escala abreviada de Swanson, Nolan y Pelham.

TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

2. RESUMEN

Introducción. El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) consiste en una alteración del neurodesarrollo de etiología multifactorial y diagnóstico complejo con una prevalencia cercana al 20% según los últimos estudios. Se caracteriza por una triada de síntomas nucleares, la inatención y/o hiperactividad-impulsividad, que pueden prolongarse hasta la edad adulta impactando en diversas áreas de la vida de la persona.

El tratamiento farmacológico es una parte imprescindible del plan terapéutico individualizado del TDAH. En la actualidad, este tratamiento se limita a dos grandes grupos terapéuticos: los fármacos estimulantes y los no estimulantes.

Objetivo. El presente trabajo tiene como objetivo realizar una evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico de primera línea, con metilfenidato (MTF) y atomoxetina (ATX), en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños y adultos.

Método. Se realizó una revisión bibliográfica mediante una búsqueda -en diversas bases de datos como PubMed, Web of Science, Scielo o Google Académico- de los artículos publicados entre 2002 y 2019.

Resultados: A través del análisis de los artículos seleccionados se ha visto que, tanto el metilfenidato (MTF) como la atomoxetina (ATX), tienen una eficacia comparable, mostrándose el metilfenidato en forma de sistema oral de liberación osmótica prolongada (MTF-OROS), como la forma farmacéutica más eficaz. Aunque son dos fármacos seguros para el tratamiento del TDAH, ambos presentan su propia lista de efectos adversos; la mayor parte de ellos leves o moderados y de carácter transitorio.

Conclusiones. El tratamiento farmacológico de primera línea para el TDAH en niños y adultos es eficaz en la mejora de los síntomas y de uso seguro.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Definición y epidemiología del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH):

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es una alteración del neurodesarrollo de etiología multifactorial y diagnóstico complejo, que tiene inicio en la niñez y puede persistir en la vida adulta impactando en diferentes áreas como la académica, la social o la laboral^{1,2}.

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM V) lo define como un “patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo”. Estos síntomas nucleares se manifiestan con una intensidad variable en cada paciente pudiendo, incluso, mostrarse de forma independiente. Por esta razón, el DSM V diferencia tres subtipos: presentación predominante con falta de atención, presentación predominante hiperactiva/impulsiva y presentación combinada³.

El porcentaje de personas que presenta este trastorno ha ido aumentando con el paso del tiempo ya que, hace unos años, se estimaba una prevalencia entre el 4-6% y los últimos estudios epidemiológicos muestran cifras cercanas al 20%⁴. Se manifiesta más en varones que en mujeres^{1,5}, con una proporción de 3:1 y se ha demostrado, según el estudio descrito por *Biederman et al.*⁶ en el año 2002, que los síntomas nucleares presentan diferentes patrones de comportamiento según el género, ya que las niñas tienden a mostrar mayor inatención y, los niños, más síntomas de hiperactividad-impulsividad.

A su vez, ha ido disminuyendo la edad a la que puede ser diagnosticado y, en muchas ocasiones, el TDAH comienza a manifestarse antes de los 7 años. Se trata de una patología que padece entre un 3 y un 7% de la población infantil, con carácter crónico y en la que se estima que entre el 60-85% de los niños continuarán presentando problemas en la adolescencia, y entre el 30-65%, en la edad adulta^{1,5}.

En Castilla y León, **Rodríguez et al.**⁷ realizaron un estudio en el año 2009 para determinar la tasa de prevalencia y comorbilidad del TDA con o sin hiperactividad en escolares de 6 a 16 años de la comunidad. Los resultados indican una prevalencia global del 6,66%, en la que el sexo masculino (8,97%) es mucho más prevalente que el sexo femenino (4,17%). Además, el 71% de los casos de TDAH presenta algún trastorno comórbido, por lo que, Castilla y León tiene una prevalencia de TDAH cercana a la media mundial, con una alta comorbilidad y una importante afectación en el rendimiento académico.

3.2. Diagnóstico:

El NICE ha publicado una guía de práctica clínica de gran repercusión mundial para el diagnóstico y el tratamiento del TDAH. Esta guía menciona que el diagnóstico solo debe ser realizado por un profesional de la salud debidamente cualificado, con formación y experiencia en el diagnóstico del TDAH⁸.

Para el diagnóstico, se debe realizar una entrevista clínica, tanto al paciente como a sus cuidadores, para valorar comportamientos y síntomas en diferentes dominios; se precisan también informes procedentes de los diferentes entornos y del estado mental de la persona. Es importante descartar el uso de algunos medicamentos, como los antipsicóticos y anticonvulsivantes, que pueden causar hiperactividad y déficit de atención⁸.

Además, deben cumplirse los criterios establecidos en el CIE 10 y DSM V, las dos clasificaciones más reconocidas a nivel mundial y que incluyen este trastorno. Este último es el sistema de clasificación de trastornos mentales más utilizado internacionalmente^{1,8}.

Aunque el diagnóstico pueda resultar complicado por la presencia de comorbilidades y síntomas característicos del TDAH en otras entidades diagnósticas, es importante mencionar la existencia de las escalas de evaluación. Estas escalas tienen como objetivo facilitar el diagnóstico clínico; las más utilizadas son la Escala de Conners para Padres y Profesores y la ADHD Rating Scale-IV, aunque existen otras de gran importancia como la EDAH, el SNAP-IV y cuestionario SDQ^{1,9}.

En la actualidad, no existen pruebas psicológicas o biológicas que establezcan el diagnóstico, pero las herramientas de evaluación (cuestionarios, entrevistas, escalas) completan y aportan información fundamental para que el profesional establezca el diagnóstico^{1,9}.

La detección precoz, un diagnóstico y plan terapéutico adecuados, serán imprescindibles para la prevención y manejo de los problemas asociados al trastorno determinando, en gran medida, la evolución del mismo¹.

3.3. Comorbilidad:

Como ya se ha mencionado anteriormente, la diagnosis del TDAH es compleja, no solo por la existencia de trastornos que presentan síntomas comunes, sino también, por la posibilidad de que le acompañe una comorbilidad.

El NIDA describe “comorbilidad” o “morbilidad asociada” como “dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona y que pueden suceder al mismo tiempo o uno después del otro”¹⁰.

Los trastornos comórbidos son muy frecuentes; de hecho, se ha demostrado que aproximadamente un 50% de los niños y adolescentes que han sido diagnosticados de TDAH, presenta, al menos, un trastorno comórbido, dificultando su tratamiento y empeorando su pronóstico¹¹.

Algunas características incrementan la probabilidad de padecer una comorbilidad. Algunos factores son: las **características del paciente**, como el hecho de ser adolescente, diagnóstico en edad avanzada, trastornos del aprendizaje, bajo cociente intelectual o un escaso nivel cultural, los **antecedentes familiares** o las **características del TDAH**, según se trate del tipo combinado, inicio precoz, larga evolución, etc¹².

Los trastornos comórbidos más frecuentes son^{13,14}:

- Trastornos disruptivos: más del 50% presenta un trastorno oposicionista desafiante y, entre un 30 a un 50%, trastorno de conducta.
- Trastornos de ansiedad: se da en el 25% de los niños.

- Trastornos del humor: son frecuentes las depresiones, entre un 20 y un 30% y la bipolaridad entre un 18-25%.
- Trastorno de aprendizaje: más de un 20 % evidencian problemas en lectura, escritura o matemáticas.
- Trastorno por tics / síndrome de Tourette: suelen presentarse en un 18%.
- Trastornos generalizados del desarrollo y del espectro autista.
- Trastornos del desarrollo de la coordinación: estos niños tienen un riesgo 4 veces mayor de sufrir accidentes y lesiones graves.
- Trastorno obsesivo compulsivo.
- Retraso mental.

Es importante recalcar que, entre un 25 y un 40% de los adolescentes y adultos, presentan conductas delictivas o personalidad antisocial y, entre un 10 y un 25%, abusan de drogas^{13,14}.

3.4. Etiología:

Las causas del TDAH no se conocen con certeza, pero sí se sabe que este trastorno tiene un origen multifactorial, con una base neurobiológica en la que interactúan factores genéticos y ambientales^{1,11,15,16}.

Entre las hipótesis sobre las causas del déficit de atención e hiperactividad podemos encontrar los siguientes factores:

Factores genéticos conductuales. Estos factores pueden predisponer a padecer este trastorno, aunque no obligatoriamente. En diversos estudios realizados se ha observado una mayor prevalencia de TDAH y otros trastornos psiquiátricos en los familiares de estos pacientes; se ha visto que la tasa de prevalencia de TDAH en padres biológicos es mucho más alta (18%) que la tasa en padres adoptivos (6%) y la población normal (3%). En estudios gemelares, los síntomas del TDAH concuerdan en un 55% en gemelos monocigóticos y un 33% en dicigóticos, con una heredabilidad aproximada al 80%.

Factores biológicos adquiridos. Durante los periodos prenatal, perinatal y postnatal puede adquirirse TDAH por una exposición intrauterina a la nicotina,

altos niveles de hormona tiroidea, alcohol o incluso ciertos fármacos como las benzodiazepinas o los anticonvulsivantes; también puede darse por prematuridad o bajo peso al nacer, alteraciones cerebrales, hipoglucemia, hipoxia o la exposición a altos niveles de plomo en la infancia. Además, también se ha asociado con ciertas alergias alimentarias, aunque se necesitan más investigaciones.

Factores neuroanatómicos y neurofisiológicos. Gracias a las técnicas de neuroimagen se ha podido ver que en los niños con TDAH:

- ✓ Hay una alteración de las áreas encargadas de regular la atención: el córtex prefrontal y los ganglios basales.
- ✓ Existe una reducción -que puede ser permanente o transitoria- en el tamaño de ciertas áreas cerebrales como el cuerpo caloso, el núcleo caudado y el cerebelo e, incluso, del volumen cerebral. Las diferencias de tamaño se relacionan con la gravedad del TDAH y, sin embargo, no hay relación con el tratamiento farmacológico ni con la morbilidad.
- ✓ En el lóbulo frontal, córtex parietal, striatum y cerebelo se produce una reducción del metabolismo/flujo sanguíneo; sin embargo, aumenta el flujo y la actividad eléctrica en el córtex sensoriomotor y se produce la activación de otras redes neuronales y déficit en la focalización neuronal.

Factores neuroquímicos. En este trastorno se observa un déficit en la acción reguladora de dos neurotransmisores: la norepinefrina (noradrenalina) y la dopamina, los cuales participan transportando información desde el lóbulo frontal al resto del cerebro y viceversa, favoreciendo una respuesta cognitiva y un control de impulsos adecuado.

Factores genéticos moleculares. Se ha visto la existencia de mutaciones en diversos genes implicados en la neurotransmisión que influyen en el TDAH. Estos genes son los que codifican para los transportadores y receptores de la dopamina y el gen del transportador de la norepinefrina.

Factores psicosociales y ambientales. Estos factores pueden influir y modular la severidad y expresión de los síntomas del TDAH. Algunos de ellos son:

inestabilidad familiar, problemas con amigos/padres, trastornos psiquiátricos en los padres, crianza inapropiada, niños que viven en instituciones sin ningún vínculo familiar, adopciones y bajo nivel socioeconómico. También se consideran la mala alimentación, el alcoholismo y el abuso de los videojuegos.

3.5. Tratamiento:

El TDAH es un trastorno muy heterogéneo en lo que respecta a la gravedad de sus síntomas, la comorbilidad del paciente y los factores etiológicos, por lo que su tratamiento, al igual que su diagnóstico, resultan muy complejos.

El abordaje terapéutico del TDAH debe ser multimodal y abarcar medidas preventivas, pedagógicas, psicosociales y farmacológicas; de esta manera, logramos un mayor resultado que con la suma de cada una de las partes¹⁷.

En el **tratamiento no farmacológico** se recomiendan las terapias cognitivo-conductuales y la reeducación psico-pedagógica para mitigar los efectos negativos del TDAH y mejorar el aprendizaje en los niños, así como un programa de entrenamiento conductual para los padres¹.

Gracias a las investigaciones llevadas a cabo por el pediatra Charles Bradley, en los años 40, se obtuvieron las primeras evidencias del efecto de ciertos fármacos en la conducta hiperactiva-inatenta y en la mejoría del rendimiento académico¹⁸. En la actualidad, el **tratamiento farmacológico** del TDAH se limita a dos grandes grupos terapéuticos: estimulantes y no estimulantes.

Fármacos estimulantes:

Los fármacos psicoestimulantes han sido los más estudiados y los más empleados para tratar el TDAH, con unas tasas de respuesta del 65-85% de los pacientes. Los principales son el metilfenidato (MTF), la dextroanfetamina y el pemoline de magnesio y, tienen como función, incrementar la disponibilidad de norepinefrina (noradrenalina) y dopamina en el espacio intersináptico^{17,19}.

El metilfenidato es el único estimulante disponible en España indicado para el tratamiento de niños de más de 6 años y adolescentes diagnosticados de TDAH, siendo el fármaco de primera elección desde su comercialización en 1981. Su

mecanismo de acción no se conoce con certeza, pero se cree que actúa inhibiendo la recaptación de dopamina y norepinefrina (noradrenalina), uniéndose a la proteína presináptica que transporta dopamina y norepinefrina e impidiendo su recaptación^{17,19}.

Muchos estudios respaldan al metilfenidato como el psicoestimulante con más efectos destacados sobre las actividades mentales que sobre las motoras, mejorando la atención, impulsividad cognitiva, memoria a corto plazo y aprendizaje de material verbal y no verbal, la agresividad y el rendimiento académico. Además, se ha demostrado que esta mejoría depende de la dosis del fármaco y que en los niños con sintomatología más grave se produce una mejor respuesta al metilfenidato¹⁹.

Está disponible en varias formas farmacéuticas que permiten un ajuste individualizado de la dosis para cada paciente²⁰:

A) Metilfenidato de liberación inmediata (MTF-LI):

Las formas de liberación inmediata (LI) están disponibles en comprimidos que liberan metilfenidato (MTF) de absorción muy rápida, que alcanzan un pico plasmático al cabo de 1-2 h y tienen una semivida de 1 a 4 horas. En España, se han autorizado y comercializado 2 medicamentos, el primero en 2003 y el segundo en 2007, disponibles en forma de comprimidos en los cuales el fármaco se encuentra a las dosis 5, 10 y 20 mg por comprimido.

En lo que respecta a la posología, el tratamiento debe iniciarse con la dosis más baja, 5 mg. A causa de su semivida, debe pautarse una o dos veces al día, evitando su administración dentro de las 4 horas antes de la hora de acostarse para que el niño no tenga ninguna alteración del sueño y se debe ir subiendo 5-10 mg/semana en función de la tolerancia y la eficiencia observadas hasta 60 mg/día como dosis máxima.

B) Metilfenidato de liberación modificada (MTF-LM):

En España hay disponibles 3 medicamentos registrados entre los años 2007 y 2019, en los cuáles, el metilfenidato se encuentra disponible en forma de cápsulas con un contenido que oscila entre los 5 y los 60 mg por cápsulas.

Estos medicamentos contienen dos tipos especiales de cápsulas, denominadas cápsulas de liberación modificada 50:50, en dos de ellos y, cápsulas de liberación modificada 30:70, en uno de ellos.

Las cápsulas de liberación modificada 50:50, son formas farmacéuticas que llevan en su interior dos tipos de gránulos: el 50% son gránulos de liberación inmediata (LI) y otro 50% de liberación prolongada (LP). En cambio, en las cápsulas de liberación modificada 30:70, un 30% de los gránulos se liberan inmediatamente (LI) y un 70%, en las 8 horas siguientes (LP). La parte de liberación prolongada se diseña para evitar tomar otra dosis al mediodía ya que los niveles terapéuticos se mantienen en sangre alrededor de 8 horas.

En general, la posología debe iniciarse con la dosis más baja. Se recomiendan dosis de 5 mg/día a 20 mg/día e ir subiendo 5-10 mg/semana en función de la tolerancia y la eficiencia hasta una dosis máxima de 60 mg/día a 80 mg/día. Los adultos pueden requerir dosis diarias mayores que la de los niños o los adolescentes teniendo en cuenta su peso corporal.

C) Metilfenidato de liberación prolongada (MTF-LP):

En España, la forma de la liberación prolongada (LP) del metilfenidato se presenta como un sistema oral de liberación osmótica prolongada (MTF-OROS), comercializado en 6 medicamentos entre los años 2003 y 2019.

El metilfenidato de liberación osmótica se encuentra disponible en forma de comprimidos, con un contenido que oscila entre los 18 y los 54 mg por comprimido. Su estructura consiste en un comprimido recubierto de varias capas de MTF en las que se libera, de forma gradual, el fármaco a lo largo de 8-12 h tras una única toma.

En cuanto a la posología, el tratamiento debe iniciarse con la dosis más baja, 18mg/día, e ir subiendo semanalmente en incrementos de 18 mg -según la respuesta de la persona- hasta alcanzar una dosis máxima de 54 mg/día.

Farmacocinéticamente, tras la administración oral se produce una absorción rápida obteniéndose una concentración máxima de principio activo al cabo de 1-2 h, cuyo efecto se mantiene aproximadamente 12 h. A causa de su semivida, basta con una única dosis diaria, dando mayor comodidad tanto al paciente como a su familia y asegurando un mejor cumplimiento.

El grado de absorción de MTF-OROS una vez al día es similar al de las preparaciones convencionales de LI, pero, produce menos reacciones adversas, por lo que la mayoría de las guías de práctica clínica lo ubican como la opción preferente.

De forma general, en pacientes de edad avanzada y niños menores de 6 años con TDAH, no es adecuado comenzar el tratamiento con ninguna de las formas farmacéuticas de metilfenidato ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia en estos grupos de edad.

Es importante recalcar que el uso de metilfenidato no está exento de padecer algún efecto indeseado. Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran la anorexia, insomnio, cefalea, pérdida de peso y gastralgia, mientras que los tics y la labilidad o irritabilidad emocional son menos frecuentes ^{16,19}.

La mayoría son transitorias aunque, algunas veces, continúan por más tiempo e incluso pueden ser tan molestas que es necesario hacer cambios en el tratamiento. Es conveniente que el médico realice un seguimiento del peso y la talla y considere alternativas en caso de que el niño se encuentren por debajo del peso o la talla esperados.

Fármacos no estimulantes:

Las alternativas a los psicoestimulantes pueden ser otros fármacos como la atomoxetina, guanfacina y clonidina de acción prolongada y el bupropión. Los tres primeros están aprobados por la FDA para el tratamiento del TDAH; el

bupropión, sin embargo, no está aprobado por la FDA, pero ha sido utilizado en algunos ensayos²¹.

En España, el primer fármaco no psicoestimulante indicado para el tratamiento de niños, adolescentes y adultos diagnosticados de TDAH es la atomoxetina (ATX). Hasta el momento, se han autorizado y comercializado 5 medicamentos; el primero en 2008 y el más reciente en 2019, en los cuales la atomoxetina (ATX) se encuentra disponible en forma de cápsulas duras a dosis comprendidas entre los 10 y los 100 mg por cápsula²⁰.

Se ha demostrado que la eficacia y seguridad de la atomoxetina (ATX) es similar a la de los fármacos estimulantes, aunque la guía NICE lo sitúa como fármaco de segunda opción a excepción de aquellos niños en los que el MTF no se tolera bien (tics, alteraciones del sueño, comorbilidades, etc.) o en pacientes con alto riesgo de abuso de sustancias^{17,22}.

Su mecanismo de acción consiste en inhibir el transportador presináptico de norepinefrina (noradrenalina), por lo que activa los niveles de norepinefrina y dopamina en la corteza prefrontal, pero no en las regiones corticales relacionadas con el desarrollo de tics o de riesgo de abuso de sustancias^{16,22}.

En relación a su posología, el tratamiento puede administrarse en una única dosis por la mañana, 0,5 mg/kg/día en pacientes pediátricos y 40 mg/día en adultos, o puede pautarse dos veces al día en aquellos pacientes que no tengan una respuesta clínica satisfactoria, hasta un máximo de 1,2 mg/kg/día en pacientes pediátricos y 100 mg/día en adultos. La ATX se absorbe rápidamente tras su administración oral, alcanzando un pico plasmático máximo al cabo de 1 o 2 horas tras su administración.

En pacientes mayores de 65 años no se ha evaluado sistemáticamente el uso de ATX. En niños menores de 6 años no se debe utilizar ATX ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Generalmente la atomoxetina se tolera bien pero, al igual que el metilfenidato presenta algunas reacciones adversas. Éstas suelen presentarse al comienzo del tratamiento, ser de carácter leve y, fundamentalmente, son síntomas

digestivos: náuseas, epigastralgia, anorexia, pérdida de peso... aunque también puede darse, somnolencia diurna, tos y fatiga. Existe cierta polémica sobre el riesgo de que la atomoxetina aumente las ideas suicidas; menos del 1% de los niños tienen ideas de este tipo y, aunque no se constate ningún suicidio, es importante tener este síntoma en cuenta^{17,23}.

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El tratamiento farmacológico es una parte imprescindible del plan terapéutico individualizado de tratamiento del TDAH.

Por esta razón, nos hemos planteado como objetivo general evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico de primera línea (metilfenidato y atomoxetina) en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños y adultos. Este objetivo pretendemos alcanzarlo mediante la consecución de los siguientes objetivos específicos:

- Evaluar la eficacia global del metilfenidato y la atomoxetina.
- Evaluar la eficacia por grupos de edad.
- Evaluar la eficacia por forma farmacéutica.
- Evaluar la seguridad del metilfenidato y la atomoxetina.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo es una revisión bibliográfica realizada a partir de una serie de ensayos clínicos y meta-análisis que tienen como tema principal la eficacia y seguridad del metilfenidato y la atomoxetina tanto en niños como en adultos.

Para recabar la información se ha realizado una búsqueda de artículos científicos con las siguientes bases de datos: PubMed, Web of Science, Scielo y Google Académico como metabuscador. También se han consultado distintos protocolos de abordaje del TDAH, guías de práctica clínica de ámbito mundial como la del [Instituto Nacional de la Excelencia para la Salud y la Atención](#) (NICE⁸) o la de la [Asociación Americana de Pediatría](#) (AAP²⁴), y las fichas técnicas de fármacos comercializados en la [Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios](#) (AEMPS²⁰).

Como palabras clave para la búsqueda de información se han utilizado: "ADHD treatment", "methylfenidate", "atomoxetine", "children", "adults", "efficacy", "safety". Además, se incluyeron solo aquellos artículos publicados en los últimos 17 años (2002- 2019), en inglés y en castellano. En esta búsqueda inicial se encontraron 327 artículos.

Finalmente, se seleccionaron 24 artículos después de aplicar los siguientes criterios de inclusión: ensayos clínicos que compararan la eficacia de alguno de los dos fármacos con el placebo y estudios que compararan la eficacia/seguridad de ambos fármacos entre sí, tanto en niños o adultos diagnosticados de TDAH. También estudios que valorasen la eficacia/seguridad de alguno de los dos fármacos en niños o adultos con TDAH y una patología comórbida, además de meta-análisis sobre la eficacia/seguridad de la atomoxetina o el metilfenidato en niños o adultos diagnosticados de TDAH.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Después de la lectura y análisis de los 24 artículos seleccionados para esta revisión bibliográfica hemos elegido los resultados más destacados que reflejamos a continuación y que hemos ordenado según los criterios de eficacia y seguridad.

6.1. Estudio de eficacia:

6.1.1. Evaluación de la eficacia global del metilfenidato y atomoxetina

La eficacia del metilfenidato y de la atomoxetina ha sido evaluada, en los ensayos clínicos y meta-análisis seleccionados, mediante el uso de diferentes herramientas de evaluación, principalmente escalas. Las más utilizadas como indicadores de eficacia fueron:

- La **Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS)** es una escala destinada a padres y profesores con el fin de valorar la frecuencia de los 18 síntomas de TDAH definidos en el DSM IV. Esta escala está compuesta por dos subescalas: inatención, los ítems impares e hiperactividad-impulsividad, los pares. Para completarla, se pide a los padres/profesores que seleccionen una respuesta para cada ítem, aquella que describa mejor la frecuencia con la que se da el comportamiento exhibido por el niño durante los últimos 6 meses²⁵. Una puntuación menor en esta escala indica una disminución de la frecuencia de los síntomas y, por tanto, un aumento de la eficacia.
- Las **escalas de Connors** también están dirigidas a padres y profesores y, están compuestas por 10 ítems. En un principio estaban destinadas a evaluar los cambios conductuales que se producían en los niños con TDAH al ser sometidos a tratamiento farmacológico pero, actualmente, también se usan para evaluar los cambios conductuales que se producen con un cambio en el tratamiento farmacológico, con intervención psicoterapéutica o teniendo en cuenta factores ambientales²⁶. Una disminución en la puntuación de esta escala indica una disminución de los síntomas y, por tanto, un aumento de la eficacia.

- La **escala Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S)** comprende 7 ítems y su finalidad es evaluar la gravedad de los síntomas de TDAH del sujeto en relación con la experiencia pasada de los investigadores con sujetos diagnosticados de TDAH²⁷.

Una disminución en la puntuación de esta escala indica una disminución de la gravedad de los síntomas y, por tanto, un aumento de la eficacia.

- La **escala Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I)**, comprende 7 ítems y se utiliza para evaluar cuánto mejoró o empeoró la enfermedad del paciente desde el inicio del tratamiento.

Una disminución en la puntuación de esta escala indica una disminución de los síntomas, que se traduce en una mejoría de la enfermedad y, por tanto, un aumento de la eficacia.

Generalmente la puntuación de la escala CGI-I está muy relacionada con la puntuación de la escala CGI-S, de tal manera, que la mejora en una de ellas sigue a la otra. Sin embargo, los ítems de puntuación son bastante diferentes, y el CGI-I se basa en cambios desde el inicio del tratamiento en contraste con los cambios desde la semana anterior. En consecuencia, es posible que, a veces, se puedan disociar las dos puntuaciones de CGI de tal manera que un médico puede notar cambios en la CGI-I en relación con la línea de base a pesar de que no haya cambios recientes en la puntuación de gravedad general de CGI o viceversa²⁷.

De forma general, ambos fármacos son eficaces ya que la puntuación obtenida, al final de los ensayos clínicos, en las escalas de Connors y ADHD-RS, disminuyó con respecto al punto de inicio. Además, también se observó una mayor reducción de los síntomas de TDAH, según lo evaluado por el cambio medio desde el valor basal hasta el punto final CGI-S y la mejora media de CGI-I en el punto final.

También nos ha parecido interesante analizar los resultados en relación a la eficacia mostrada por ambos fármacos frente a un placebo y a la comparación de esta actividad entre ellos mismos. Estas situaciones las señalamos a continuación.

A través de la revisión de los artículos que comparan la efectividad de metilfenidato con placebo y los que comparan la atomoxetina con el placebo, vemos que, en ambos grupos, existe una mayor reducción de los síntomas del TDAH con el fármaco que en el tratamiento con placebo (**tabla 1**).

Tabla 1. Estudios que comparan la eficacia del metilfenidato/atomoxetina con el placebo.

AUTOR	MTF/ATX	INDICADORES DE EFICACIA	RESULTADOS
Goodman et al. ²⁸	MTF	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluación primaria de eficacia: Escala AISR. ▪ Evaluación secundaria de la eficacia: La escala CGI-S y escala CGI-I. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mejora de los síntomas del TDAH con MTF-OROS > placebo (cambio estadísticamente significativo en la puntuación ADHD-RS). ▪ En general, los sujetos tratados con MTF-OROS > mejoría que los sujetos con placebo en medidas secundarias de frecuencia de síntomas, función cognitiva, productividad laboral y calidad de vida.
Adler et al. ²⁹	MTF	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluación primaria de la eficacia: Escala ADHD-RS. ▪ Otras evaluaciones: Escala CGI-I. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mejora de los síntomas del TDAH con MTF-OROS > placebo, como lo demuestra un cambio medio de mínimos cuadrados estadísticamente significativamente menor al valor inicial en la puntuación total de la escala ADHD-RS. ▪ Los sujetos que recibieron MTF-OROS también tuvieron un puntaje mínimo de cuadrados mínimos significativamente más bajo en la escala CGI-I.
Asherson et al. ³⁰	ATX	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Escala Connors revisada. ▪ Escala CGI-S. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ A través de la escala de Connors, con ATX se logró una reducción media significativamente mayor en los síntomas de TDAH que con placebo ▪ Basándose en la escala CGI-S, hubo una mejoría de la gravedad de los síntomas en los pacientes tratados con ATX.
Biederman et al. ³¹	ATX	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eficacia primaria: escala ADHD-RS. ▪ Eficacia secundaria: escala de Connors para padres y escala CGI-S. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mejora de los síntomas del TDAH con ATX > placebo, como lo demuestra una disminución estadísticamente significativamente mayor en su puntaje total de ADHD-RS.

Si tenemos en cuenta los artículos que comparan la efectividad de ambos fármacos entre sí, los resultados obtenidos sugieren que, en general, la atomoxetina y el metilfenidato tienen una eficacia comparable y son igual de aceptados en el tratamiento del TDAH. Sin embargo, como veremos más adelante, una forma farmacéutica de metilfenidato resulta más efectiva que la atomoxetina (**tabla 2**).

Tabla 2. Estudios que comparan la eficacia del metilfenidato y la atomoxetina.

AUTOR	INDICADORES DE EFICACIA	RESULTADOS
Rezaei et al. ³²	<ul style="list-style-type: none">▪ Escala T-DSM-IV-S.▪ Escala ADHD-RS.	<ul style="list-style-type: none">▪ No hay diferencia significativa en la eficacia entre MTF y ATX.▪ DME a favor del MTF-OROS en comparación con la ATX.▪ El MTF-LI no muestra una eficacia superior a la atomoxetina.
Hanwella et al. ³³	<ul style="list-style-type: none">▪ Escala ADHD-RS-IV para padres.	<ul style="list-style-type: none">▪ No hay diferencia significativa en la eficacia entre MTF y ATX.▪ DME a favor del MTF-OROS en comparación con la ATX.▪ El MTF-LI no muestra una eficacia superior a la atomoxetina.
Newcorn et al. ³⁴	<ul style="list-style-type: none">▪ Evaluación primaria de la eficacia: Escala ADHD-RS.▪ Evaluación secundaria de la eficacia: Escala CGI-S y escala de Conners y Cuestionario de salud infantil.	<ul style="list-style-type: none">▪ Las tasas de respuesta tanto para ATX (45%) como para MTF (56%) fueron notablemente superiores a las de placebo (24%).▪ La respuesta al MTF-OROS fue superior a la de ATX▪ De los 70 sujetos que no respondieron al MTF, 30 (43%) respondieron posteriormente a la ATX.▪ Asimismo, 29 (42%) de los 69 pacientes que no respondieron a la ATX habían respondido previamente al MTF-OROS.

6.1.2. Evaluación de la eficacia por grupos de edad

Analizando los artículos seleccionados hemos evidenciado que tanto el metilfenidato como la atomoxetina son fármacos eficaces para el tratamiento del TDAH en niños y adultos (**tabla 3**).

El metilfenidato (MTF) es el fármaco de primera opción en la terapia farmacológica del TDAH en población pediátrica ya que parece mejorar los síntomas nucleares y el comportamiento general. A pesar de que la eficacia y la seguridad del metilfenidato ha sido demostrada en población pediátrica, sigue sin estar indicado su uso en edades preescolares.

En adultos, también resultó eficaz para el tratamiento de este trastorno, ya que se observó una mejoría sintomática al tiempo que era bien tolerado y mostraba efectos secundarios mínimos.

Por su parte, la atomoxetina (ATX) también demostró su eficacia en niños y adolescentes al tiempo que era relativamente bien tolerada. En adultos tuvo, en

general, un efecto clínicamente significativo en pacientes con TDAH, tanto en las tasas de respuesta clínica como en la reducción de los síntomas centrales.

Tabla 3. Estudios que comparan la eficacia del metilfenidato/atomoxetina por grupos de edad.

AUTOR	MTF/ ATX	GRUPO DE EDAD	INDICADORES DE EFICACIA	RESULTADOS
Valdizán et al. ³⁵	MTF	Niños y adolescentes (4 a 16 años)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Escala CGI-I. ▪ Escala CGI-S. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Las puntuaciones medias de la escala CGI y del número de síntomas según el DSM-IV-TR descendieron tras 1 año de tratamiento con MTF-LI en el 59% del grupo de <6 años y en el 63% del grupo de 6-16 años, más de un 44% respecto al número de síntomas en subtipos de TDAH.
Ginsberg et al. ³⁶	MTF	Adultos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Escala ADHD-RS. ▪ Escala SDS. ▪ Escala CGI-I. ▪ Escala CGI-S. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La mejoría media en las puntuaciones totales ADHD RS y SDS al final de los 12 meses fue de 0.9 y 1.4 puntos, respectivamente; y al final de 6 meses fueron 7.2 y 4.8, respectivamente. ▪ La proporción de pacientes con mejoría en la escala CGI-S fue de 31.4% y 52.1% al final de 12 y 6 meses, respectivamente. ▪ En general, el 69,4% de los pacientes mostraron una mejoría clínica en la escala CGI-I al final de los 6 meses.
Ghuman et al. ³⁷	ATX	Niños en edad preescolar (3 a 5 años)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Subescala SNAP-IV-HI. ▪ Escala CGI-S. ▪ Escala CGI-I. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La diferencia media entre las puntuaciones SNAP-IV-HI parentales basales y finales fue de 10.2 +/- 7.3 (p = 0.0005). ▪ La tasa de respuesta positiva (basándose en la escala SNAP-IV-HI y CGI-I) fue del 75%.
Cho et al. ³⁸	ATX	Niños y adolescentes (6 a 18 años)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medidas de eficacia primarias: ADHD-IV Rating Scale. ▪ Medidas de eficacia secundarias: Escalas CGI-I y CGI-S. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se observó una respuesta a la dosis gradual con el cambio medio en la escala ADHD-RS-IV. ▪ También hubo mayor reducción de los síntomas de TDAH, según lo evaluado por la escala CGI-S y la mejora media de CGI-I en el punto final, con el aumento de la dosis de ATX.
Oliveira et al. ³⁹	ATX	Adultos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Escala ADHD-RS. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La reducción en los síntomas evaluados por la escala ADHD-RS fue evidente en el grupo tratado con ATX en comparación con el grupo placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Es importante señalar que en el estudio realizado por **Svanborg et al.**⁴⁰ se observó que, la atomoxetina combinada con la psicoeducación, tuvo un efecto

positivo en varias habilidades de afrontamiento cotidianas de los pacientes y sus familias durante el tratamiento.

6.1.3. Evaluación de la eficacia por forma farmacéutica

El metilfenidato (MTF), en cualquiera de sus formas farmacéuticas orales, comprimidos de liberación inmediata (LI), cápsulas de liberación modificada (LM), sistema de liberación osmótica prolongada (OROS), parece mejorar los síntomas nucleares y el comportamiento general del niño con TDAH; llegando incluso en la forma de sistema de liberación osmótico (OROS) a resultar más eficaz que la atomoxetina (ATX) en cápsulas, como se señala a continuación en diversos trabajos.

El meta-análisis realizado en el año 2011 por **Hanwella et al.**³³ evidencia que, a pesar de que la atomoxetina y metilfenidato muestran una eficacia comparable, el metilfenidato en forma de sistema de liberación osmótica prolongada (MTF-OROS) es más efectivo que la atomoxetina en cápsulas en el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes, por lo que se sugiere como tratamiento de primera línea en el TDAH. En el año 2016, **Rezaei et al.**³² realizan un meta-análisis en el que se llega a los mismos resultados.

En 2013, **Ni et al.**⁴¹ realizan un estudio en el que compara la eficacia del metilfenidato de liberación inmediata (LI) y la atomoxetina en cápsulas en adultos. Los resultados obtenidos respaldan que tanto el metilfenidato LI como la atomoxetina mejoraron varias funciones ejecutivas en adultos con TDAH con una mayor mejora en la atomoxetina que el metilfenidato LI en la planificación espacial.

Por otra parte, en las fichas técnicas publicadas por la AEMPS²⁰ para todas las formas farmacéuticas comercializadas de atomoxetina, mencionan que se realizó un estudio pediátrico de 6 semanas de duración, aleatorizado, de grupos paralelos y doble ciego, para probar que la atomoxetina no era inferior al metilfenidato de liberación osmótica prolongada (MTF-OROS). Los resultados obtenidos mostraron que los porcentajes de pacientes que respondieron al

tratamiento fueron del 23,5% (placebo), 44,6% (atomoxetina) y 56,4% (metilfenidato) y que la tasa de respuesta del MTF-OROS fue superior en comparación con la atomoxetina, siendo tanto la atomoxetina como el MTF-OROS estadísticamente superiores al placebo.

En resumen, si comparamos los resultados obtenidos en esta revisión con los publicados en la AEMPS vemos que en ambos se evidencia que el metilfenidato de sistema de liberación osmótica prolongada (MTF-OROS) resulta ser más efectivo que la atomoxetina para el tratamiento del TDAH.

6.2. Estudio de seguridad:

6.2.1. Evaluación de seguridad del metilfenidato

En la mayoría de los estudios y meta-análisis analizados en esta revisión bibliográfica se indican reacciones adversas ya conocidas del metilfenidato como: cefalea, pérdida del apetito, dolor abdominal, insomnio e irritabilidad, como las más frecuentes. La mayor parte de estas reacciones adversas se describen como leves o moderadas y de carácter transitorio. Es importante señalar que, prácticamente, no se detectaron reacciones adversas graves.

En la ficha técnica del metilfenidato, publicada en el momento de su comercialización por la AEMPS²⁰, se relacionan y clasifican, como reacciones adversas, a la cefalea y al insomnio como de aparición muy frecuente ($\geq 10\%$) y a la pérdida de apetito, el dolor abdominal y la irritabilidad como de aparición frecuente (entre el 1% y el 10%).

Sin embargo, en fechas posteriores la propia AEMPS²⁰ notificó de nuevas reacciones adversas como trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares, trastornos psiquiátricos, y de posibles efectos a largo plazo como alteraciones en el crecimiento o en la maduración sexual. Como consecuencia de estos posibles riesgos sobre el perfil de seguridad, en 2007 se reevaluó el balance beneficio-riesgo del medicamento y, como conclusión, se consideró que el beneficio terapéutico del fármaco es superior a los posibles riesgos asociados al mismo, siempre y cuando se utilice en las condiciones de uso permitidas: el especialista deberá realizar un examen psiquiátrico, cardiovascular, monitorizar

peso y talla antes del inicio del tratamiento y durante el seguimiento y deberá hacer una evaluación sobre la continuidad del tratamiento al menos una vez al año⁴².

Aunque la AEMPS haya informado de nuevas reacciones adversas, en nuestra revisión no hemos encontrado una referencia clara a estas últimas reacciones adversas y su perfil de seguridad se puede considerar similar al descrito inicialmente en la ficha de registro.

La AEMPS también menciona en la ficha técnica del MTF, que se debe tener especial cuidado en pacientes diagnosticados de TDAH con trastorno bipolar comórbido por la posible aparición de episodios maníacos o mixtos. Sin embargo, en esta revisión no se han encontrado artículos sobre el uso del MTF en estos pacientes, pero sí se ha encontrado que en el estudio de **Ozyurt et al.**⁴³ en 2017, se observó que el MTF aumentaba la irritabilidad y, en algunos casos, los berrinches cuando el TDAH ocurría concomitantemente con trastornos disruptivos. Además, se menciona que el aumento de irritabilidad puede darse también en pacientes diagnosticados de TDAH concomitante con trastornos del estado de ánimo (trastornos depresivos, bipolares, distímicos, etc.) o ansiedad.

6.2.2. Evaluación de seguridad de la atomoxetina

La atomoxetina presenta, de igual manera que el metilfenidato, su propia lista de reacciones adversas.

En los estudios y meta-análisis analizados en esta revisión, se mencionan como leves o moderadas y de manera puntual, algunas reacciones adversas ya conocidas como la disminución del apetito, somnolencia, desafío, berrinches, molestias gastrointestinales y fatiga.

Por otra parte, en las fichas técnicas publicadas por la AEMPS²⁰ para la atomoxetina, aparecen descritas la disminución del apetito, las molestias gastrointestinales y la somnolencia como reacciones adversas de aparición muy frecuentes ($\geq 10\%$) y el desafío, los berrinches y la fatiga como de aparición frecuentes (entre el 1% y el 10%). Así mismo, se indica en estas mismas fichas

que la mayoría de los pacientes tratados con atomoxetina experimentan un ligero incremento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca por lo que es necesaria una evaluación clínica y cardiovascular antes y durante el tratamiento con atomoxetina⁴⁴.

Sin embargo, en el estudio de **Ghuman et al.**³⁷ realizado en niños en edad preescolar se informó, además, de algunas de las reacciones adversas mencionadas anteriormente, de una baja en el estudio debido a "dolor de pecho" pero sin cambios en el peso, la altura o las medidas cardiovasculares.

Estos datos comparativos entre los estudios de nuestra revisión y los datos registrados en las fichas técnicas nos permiten ver un perfil de reacciones adversas en general muy similar entre ambos.

7. CONCLUSIONES

1. El metilfenidato y la atomoxetina son fármacos eficaces para el tratamiento del TDAH tanto en población pediátrica como adulta.
2. Se sugiere el uso del metilfenidato en forma de sistema oral de liberación osmótica prolongada (MTF-OROS) como primera opción en el tratamiento del TDAH en niños y adolescentes ya que es más efectivo que la atomoxetina en cápsulas.
3. Tanto el metilfenidato como la atomoxetina presentan su propio perfil de reacciones adversas. Siendo las más frecuentes la cefalea, el insomnio, la anorexia o el dolor abdominal, en el caso del metilfenidato y, en el caso de la atomoxetina, la anorexia, la somnolencia y las molestias gastrointestinales.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Guía de práctica clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes. Cataluña: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2010.
2. Fundación CADAH. Situación actual del TDAH en España [Internet]. [Citado el 31 marzo, 2020]. Disponible en: <https://www.fundacioncadah.org/web/articulo/situacion-actual-del-tdah-en-espana.html>
3. Asociación Americana de Pediatría. Guía de Consulta de los Criterios Diagnosticos del DSM-5. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013.
4. Pascual Ignacio. Trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) [Internet]. Madrid: AEP; 2008. [Citado el 6 de mayo, 2020]. Disponible en: www.aeped.es/protocolos/
5. Plan de Acción en TDAH. El TDAH en España. Propuestas estratégicas [Internet]. [Citado el 31 marzo, 2020]. Disponible en: <http://feaadah.org/es/difusion/winarcdoc.php?id=774>
6. Biederman J, Mick E, Faraone S V., Braaten E, Doyle A, Spencer T, et al. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry*. 2002 Jan;159(1):36–42.
7. Rodríguez Molinero L, López Villalobos JA, Garrido Redondo M, Sacristán Martín AM, Martínez Rivera MT, Ruiz Sanz F. Estudio psicométrico-clínico de prevalencia y comorbilidad del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en Castilla y León (España). *Pediatr Aten Primaria*. 2009 Apr;11(42):251–70.
8. NICE guideline. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. [Internet]. NICE; 2018 [Citado el 8 abril, 2020]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng87
9. Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía. Protocolo de abordaje del TDAH en el sistema sanitario público de andalucía [Internet]. Andalucía; 2017 [Citado el 8 abril, 2020]. Disponible en: [25](https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-</div><div data-bbox=)

- mediafile_sasdocumento/2019/Prot_TDAH_17022017.pdf
10. National Institute on Drug Abuse (NIDA). La comorbilidad [Internet]. [Última actualización en abril, 2017; citado el 11 abril, 2020]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/es/temas-relacionados/la-comorbilidad>
 11. Portela A., Carbonell M., Hechevarría M., Jacas C. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad: algunas consideraciones sobre su etiopatogenia y tratamiento. 2016. [Citado el 9 abril, 2020]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/medisan/mds-2016/mds164p.pdf?fbclid=IwAR3bYXcYdntq2zQr9HCc9RV_HrwFkjrRHFLEfB_lwRPaZEzvPrzT2Asyhs
 12. Díez Suárez A, Figueroa Quintana A, Soutullo Esperón C. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): comorbilidad psiquiátrica y tratamiento farmacológico alternativo al metilfenidato. PAP. 2006; Vol. 8 Supl 4:S135-55
 13. Federación Española de Asociaciones de Ayuda al Déficit de Atención e Hiperactividad (Feaadah). Datos y cifras [Internet]. [Citado el 11 abril, 2020]. Disponible en: <http://www.feaadah.org/es/sobre-el-tdah/datos-y-cifras.htm>
 14. Rubio B. Evaluación neuropsicológica de la eficacia del metilfenidato y la atomoxetina en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad [Internet]. España: Universidad de La Laguna; 2016 [Citado el 11 abril, 2020]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=118395>
 15. Gladys Wilma R-F. Etiología del trastorno por déficit de atención e hiperactividad y características asociadas en la infancia y niñez. Acta Investig Psicológica. 2013 Aug;3(2):1079–91.
 16. Inés Hidalgo Vicario M, Soutullo Esperón C. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) [Internet]. 2014. [Citado el 9 de abril, 2020]. Disponible en: https://www.sepeap.org/wp-content/uploads/2014/02/Ps_inf_trastorno_deficit_atencion_hiperactividad_tdah.pdf
 17. Loro-López M, Quintero J, García-

- Campos N, Jiménez-Gómez B, Pando F, Varela-Casal P, et al. Actualización en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. REV NEUROL. 2009; Vol. 49.
- 18.** Fundación CADAH. Historia del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad e Impulsividad [Internet]. [Citado el 25 marzo, 2020]. Disponible en: <https://www.fundacioncadah.org/web/articulo/historia-del-trastorno-por-deficit-de-atencion-con-hiperactividad-e-impulsividad.html>
- 19.** Saucedo, J.M., Martín J. Medicamentos estimulantes en el tratamiento del TDAH. *Plast & Rest Neurol* 2005; 4 (1-2): 75-80
- 20.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de información de medicamentos (CIMA) [Internet]. [Citado el 11 mayo, 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- 21.** Asociación Americana de Pediatría. Medicamentos no estimulantes disponibles para el tratamiento del TDAH [Internet]. AAP. [Última actualización el 23 enero, 2017; citado el 13 abril, 2020]. Disponible en: <https://www.healthychildren.org/Spanish/health-issues/conditions/adhd/Paginas/non-stimulant-medications-available-for-adhd-treatment.aspx>
- 22.** Palomino M.^ªD., Pérez C., Martín M.^ªJ. Tratamiento actual del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Pharm Care Esp.* [Internet]. [Citado el 13 abril, 2020]. 2013; 15(4):147-156. Disponible en: <https://www.pharmcareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/130>
- 23.** Soutullo, C., Álvarez M.J. Tratamiento farmacológico del TDAH basado en la evidencia [Internet]. [Citado el 13 abril, 2020]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-11/tratamiento-farmacologico-del-tdah-basado-en-la-evidencia/>
- 24.** Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in

- Children and Adolescents [Internet]. Vol. 144, Pediatrics. 2019 [Citado el 8 abril, 2020]. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/144/4/e20192528.full.pdf>
- 25.** Dupaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R. Manual. Escala de Valoración del TDAH–IV [Internet] Barcelona, 2018. Disponible en: https://www.sjdhospitalbarcelona.org/sites/default/files/u1/Para_profesionales/Programas_otros_centros/manual-adhd-mar2019.pdf
- 26.** Fundación CADAH. En qué consisten las Escalas de Conners para evaluar el TDAH [Internet]. [Citado el 31 marzo, 2020]. Disponible en: <https://www.fundacioncadah.org/web/articulo/en-que-consisten-las-escalas-de-conners-para-evaluar-el-tdah.html>
- 27.** Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* [Internet]. 2007 Jul. [Citado el 8 abril, 2020];4(7):28–37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20526405>
- 28.** Goodman DW, Starr HL, Ma YW, Rostain AL, Ascher S, Armstrong RB. Randomized, 6-week, placebo-controlled study of treatment for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: Individualized dosing of osmotic-release oral system (OROS) methylphenidate with a goal of symptom remission. *J Clin Psychiatry*. 2017 Jan 1;78(1):105–14.
- 29.** Adler LA, Zimmerman B, Starr HL, Silber S, Palumbo J, Orman C, et al. Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2009 Jun [Citado el 27 febrero, 2020];29(3):239–47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19440077>
- 30.** Asherson P, Bushe C, Saylor K, Tanaka Y, Deberdt W, Upadhyaya H. Efficacy of atomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder: An integrated analysis of the complete database of multicenter placebo-controlled trials. *J Psychopharmacol*. 2014;28(9):837–46.

31. Biederman J, Heiligenstein JH, Faries DE, Galil N, Dittmann R, Emslie GJ, et al. Efficacy of atomoxetine versus placebo in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2002;110(6).
32. Rezaei G, Hosseini SA, Sari AA, Olyaeemanesh A, Lotfi MH, Yassini M, et al. Comparative efficacy of methylphenidate and atomoxetine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2016;30(1).
33. Hanwella R, Senanayake M, de Silva V. Comparative efficacy and acceptability of methylphenidate and atomoxetine in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2011 Nov 10;11.
34. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ, et al. Atomoxetine and Osmotically Released Methylphenidate for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Acute Comparison and Differential Response. 2008; Vol. 165, *Am J Psychiatry*.
35. Valdizán J.R., grupo DIHANA. Metilfenidato en niños y adolescentes con déficit de atención e hiperactividad: estudio DIHANA. *Acta Pediatr Esp*. 2013; 71(3): 67-76
36. Ginsberg Y, Arngrim T, Philipsen A, Gandhi P, Chen CW, Kumar V, et al. Long-term (1 year) safety and efficacy of methylphenidate modified-release long-acting formulation (MPH-LA) in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: A 26-week, flexible-dose, open-label extension to a 40-week, double-blind, randomised, placebo-controlled core study. *CNS Drugs*. 2014 Sep 3;28(10):951–62.
37. Ghuman JK, Aman MG, Ghuman HS, Reichenbacher T, Gelenberg A, Wright R, et al. Prospective, naturalistic, pilot study of open-label atomoxetine treatment in preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 Apr 1;19(2):155–66.
38. Cho S, Lee SI, Yoo H, Song DH, Ahn DH, Shin DW, et al. A randomized, open-label assessment of response to various doses of atomoxetine in Korean pediatric outpatients with

- attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatry Investig.* 2011 Jun;8(2):141–8.
39. Oliveira D, Sousa P, Borges dos Reis C, Virtuoso S, Tonin F, Sanches A. Meta-Análise De Eficácia Da Atomoxetina Em Adultos com Transtorno De Déficit Da Atenção Com Hiperatividade. *Value Heal.* 2017 Oct 1;20(9):A884.
40. Svanborg P, Thernlund G, Gustafsson PA, Hägglöf B, Schacht A, Kadesjö B. Atomoxetine improves patient and family coping in attention deficit/hyperactivity disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in Swedish children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2009 Dec;18(12):725–35.
41. Ni HC, Shang CY, Gau SSF, Lin YJ, Huang HC, Yang LK. A head-To-head randomized clinical trial of methylphenidate and atomoxetine treatment for executive function in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013 Oct;16(9):1959–73.
42. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa sobre Metilfenidato: actualización de las condiciones de uso. AEMPS [Internet]. [Citado el 19 abril, 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2009/ni_2009-01_metilfenidato/
43. Ozyurt G, Emiroglu N, Baykara B, Pekcanlar AA. Effectiveness and adverse effects of methylphenidate treatment in children diagnosed with disruptive mood dysregulation disorder and attention-deficit hyperactivity disorder: A preliminary report. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2017;27(1):99–100.
44. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Atomoxetina (Strattera®) y aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca: nuevas recomendaciones. AEMPS [Internet]. [Citado el 19 abril, 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2011/ni-muh_25-2011/