

EFICÀCIA, SEGURETAT I ABANDONAMENT DEL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DEL TRASTORN PER DÈFICIT D'ATENCIÓ AMB HIPERACTIVITAT EN PACIENTS ADULTS

Ruth Cunill Clotet

Per citar o enllaçar aquest document:

Para citar o enlazar este documento:

Use this url to cite or link to this publication:

<http://hdl.handle.net/10803/405859>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



TESI DOCTORAL

**EFICÀCIA, SEGURETAT I ABANDONAMENT DEL TRACTAMENT
FARMACOLÒGIC DEL TRASTORN PER DÈFICIT D'ATENCIÓ AMB
HIPERACTIVITAT EN PACIENTS ADULTS**

Ruth Cunill Clotet

2017

Universitat de Girona



TESI DOCTORAL

**EFICÀCIA, SEGURETAT I ABANDONAMENT DEL TRACTAMENT
FARMACOLÒGIC DEL TRASTORN PER DÈFICIT D'ATENCIÓ AMB
HIPERACTIVITAT EN PACIENTS ADULTS**

Ruth Cunill Clotet

2017

Dirigida per:

Dr. Xavier Castells Cervelló i Dra. Dolors Capellà Hereu

Programa Oficial de Doctorat en Ciències Experimentals i Sostenibilitat

Universitat de Girona

Memòria presentada per optar al títol de Doctor per la Universitat de Girona

AGRAÏMENTS

Vull agrair al Tom i a l'Àida les hores dedicades tant amablement a la revisió lingüística dels articles i la tesi.

I a tu, per ser-hi sempre des de fa tant de temps.

PUBLICACIONS DERIVADES DE LA TESI

La tesi que es presenta és en format de compendi d'articles de recerca. El contingut d'aquesta tesi està basat en les següents publicacions:

Article 1:

Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233:187-97. doi: 10.1007/s00213-015-4099-3. Factor d'impacte: 3.540, Q1

Article 2:

Castells X, Cunill R, Capellà D. Treatment discontinuation with methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:347-56. doi: 10.1007/s00228-012-1390-7. Factor d'impacte: 2.697, Q2

Article 3:

Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:961-9. doi: 10.1002/pds.3473. Factor d'impacte: 3,172, Q2

Article 4:

Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder with co-morbid drug dependence. *J Psychopharmacol* 2015;29:15-23. doi: 10.1177/0269881114544777. Factor d'impacte: 3.637, Q1

ABREVIATURES

ACA: assaig clínic aleatoritzat

ADHD: *attention deficit hyperactivity disorder*

ADHD-RS-IV: *ADHD rating scale-IV*

ADN: àcid desoxiribonucleic

CADDRA: Canadian ADHD Resource Alliance

CIM: Classificació Internacional de Malalties

DALY: *disability-adjusted life years*

DAT: transportador de dopamina

DEM: desviació estandarditzada de la mitjana

Dif DEM: diferència de desviació estandarditzada de la mitjana

DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

EA: esdeveniment advers

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

IC: interval de confiança

ICG: impressió clínica global

NAT: transportador de noradrenalina

NICE: The Nacional Institute for Health and Care Excellence

NNH: *number needed to harm*

NNT: *number needed to treat*

OR: *odds ratio*

OROS: *osmotic release oral system*

QUALY: *quality-adjusted life years*

ROR: raó d'OR

RSMA: revisió sistemàtica metanalítica

SODAS: *spheroidal oral drug absorption system*

TDAH: trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat

TUS: trastorn per ús de substàncies

ÍNDEX

AGRAÏMENTS	I
PUBLICACIONS DERIVADES DE LA TESI	II
ABREVIATURES	III
ÍNDEX.....	V
RESUM.....	1
RESUMEN	4
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓ.....	10
Definició del trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat	10
Epidemiologia.....	12
Presentació clínica.....	14
Patogènia	15
<i>Factors genètics.....</i>	<i>15</i>
<i>Factors ambientals.....</i>	<i>15</i>
<i>Neurobiologia.....</i>	<i>16</i>
Repercussions del TDAH.....	18
Tractament del TDAH	19
<i>Mecanisme d'acció del fàrmacs per al tractament del TDAH</i>	<i>20</i>
<i>Formulacions farmacèutiques</i>	<i>22</i>
Avaluació de la relació benefici-risc del tractament farmacològic del TDAH.....	24

<i>Relació benefici-risc del tractament farmacològic en pacients amb TDAH i TUS</i>	28
La metodologia d'estudi: La revisió sistemàtica metanalítica	29
HIPÒTESI	32
OBJECTIUS.....	33
MÈTODES i RESULTATS.....	34
Article 1: Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients. <i>Psychopharmacology (Berl)</i> 2016;233:187-97.	35
Article 2: Castells X, Cunill R, Capellà D. Treatment discontinuation with methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 2013;69:347-56.	71
Article 3: Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. <i>Pharmacoepidemiol Drug Saf</i> 2013;22:961-9.	99
Article 4: Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder with co-morbid drug dependence. <i>J Psychopharmacol</i> 2015;29:15-23.	121
DISCUSSIÓ	149
Abandonament del tractament farmacològic en adults amb TDAH.....	149
Eficàcia del tractament farmacològic sobre els símptomes de TDAH en pacients adults	152
Seguretat del tractament farmacològic del TDAH en pacients adults	154
Eficàcia, seguretat i abandonament del tractament farmacològic del TDAH en pacients amb TDAH i TUS.....	155
Limitacions i fortaleses.....	158
CONCLUSIONS	161

BIBLIOGRAFIA 163

ANNEXOS 185

Resposta a la carta a l'editor: Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Reply to the letter to the editor by Ramos-Quiroga et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:437-8 187

Revisió: Cunill R, Castells X. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Med Clin (Barc)* 2015;144:370-5 195

Editorial: Cunill R, Castells X. Tratamiento del TDAH dual: una gota en el desierto. *Adicciones* 2016;28:131-5..... 203

RESUM

Introducció

La relació benefici-risc del tractament farmacològic pel trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH) en adults és poc clara ja que la variable d'eficàcia emprada és la millora de la gravetat dels símptomes de TDAH que presenta importants limitacions metodològiques, la més important de les quals és que sovint està influenciada pel biaix de desgast. Aquests dubtes són més accentuats en pacients amb un trastorn per ús de substàncies (TUS) comòrbid. L'abandonament del tractament és una variable pragmàtica que pot ajudar a establir la relació benefici-risc dels medicaments per al TDAH i no està afectada pel biaix de desgast.

Objectius

Estudiar l'eficàcia, la seguretat i l'abandonament del tractament de les intervencions farmacològiques pel TDAH, i específicament del metilfenidat i l'atomoxetina, respecte al placebo, en pacients adults amb TDAH i en pacients amb TDAH i TUS i l'efecte de les característiques relacionades amb el disseny dels estudis, els pacients i les intervencions farmacològiques sobre l'eficàcia, la seguretat i l'abandonament del tractament.

Metodologia

S'han realitzat quatre revisions sistemàtiques metanalítiques (RSMA) d'assajos clínics aleatoritzats (ACA) controlats amb placebo. S'ha recollit la millora dels símptomes del TDAH, l'abstinència de substàncies, els abandonaments, i els esdeveniments adversos (EA). S'ha calculat l'*odds ratio* (OR) i la diferència estandarditzada de la mitjana (DEM) per a les variables dicotòmiques i contínues, respectivament i els seus intervals de confiança (IC95%). S'ha estudiat l'efecte de les covariables relacionades amb el disseny dels estudis, els pacients i les intervencions farmacològiques emprant tècniques de meta-regressió.

Resultats

S'han inclòs 44 ACA que van aleatoritzar 9.952 pacients. Les intervencions farmacològiques per al TDAH són moderadament eficaces per disminuir la gravetat dels símptomes (DEM = 0,45; IC95% de 0,37 a 0,52; $P < 0,00001$), però s'associen a una major incidència d'EA (OR = 2,29; IC95% de 1,97 a 2,66; $P = 0,006$) i a un petit augment de l'abandonament del tractament en comparació amb el placebo (OR = 1,18; IC95% de 1,02 a 1,36; $P = 0,003$). Els resultats sobre l'abandonament del tractament són més favorables quan les intervencions farmacològiques s'administren conjuntament amb psicoteràpia i, possiblement, quan s'utilitzen psicoestimulants, sobre l'eficàcia, en els estudis de curta durada, quan l'avaluador de l'eficàcia és l'investigador i quan s'utilitzen psicoestimulants i, sobre la seguretat, en els estudis que fan servir un període de preinclusió i quan s'inclouen pacients que ja han estat prèviament tractats amb psicoestimulants.

Tant el metilfenidat (12 ACA) com l'atomoxetina (12 ACA) disminueixen la gravetat dels símptomes del TDAH (OR = 2,66; IC95% de 2,12 a 3,33; $P < 0,00001$ i DEM = -0,4; IC95% de -0,48 a -0,32; $P < 0,0001$, respectivament). No obstant, el metilfenidat no millora l'abandonament del tractament (OR = 1,19; IC95% de 0,82 a 1,74; $P = 0,37$), i l'atomoxetina s'associa a un major abandonament que el placebo (OR = 1,39; IC95% de 1,17 a 1,64; $P = 0,0002$).

S'han identificat 13 ACA que han inclòs pacients amb TDAH i TUS. El tractament farmacològic del TDAH millora la gravetat del TDAH (OR = 1,93; IC95% de 1,4 a 2,66; $P < 0,001$), però no l'abstinència de substàncies (OR = 1,09; IC95% de 0,84 a 1,4; $P = 0,529$) ni l'abandonament del tractament (OR = 1,14; IC95% de 0,88 a 1,48; $P = 0,33$). No s'observen diferències en l'abandonament del tractament per EA entre les intervencions farmacològiques i el placebo (OR = 1,19; IC95% de 0,5 a 2,86; $P = 0,69$).

Conclusions

Malgrat que les intervencions farmacològiques per al TDAH milloren la gravetat dels símptomes del TDAH en pacients adults amb TDAH, els EA són freqüents i l'abandonament del tractament és superior amb el tractament farmacològic que amb el placebo, amb la qual cosa la seva relació benefici-risc és dubtosa. Aquesta relació sembla més favorable si el tractament farmacològic s'administra concomitantment amb psicoteràpia i, probablement, també amb els psicoestimulants. El metilfenidat presenta una eficàcia moderada i no millora l'abandonament del tractament, per tant, la seva relació benefici-risc és poc clara. L'atomoxetina presenta una eficàcia modesta i un

abandonament del tractament superior que el placebo i, per tant, la seva relació benefici-risc és desfavorable. El tractament farmacològic del TDAH en pacients amb TDAH i TUS presenta una eficàcia modesta sobre la millora dels símptomes del TDAH, però no disminueix el consum de drogues ni l'abandonament del tractament, per tant, la seva relació benefici-risc també és dubtosa. La qualitat de l'evidència d'aquests resultats és baixa o molt baixa, excepte en el cas dels resultats relacionats amb l'atomoxetina, que és alta.

RESUMEN

Introducción

La relación beneficio-riesgo del tratamiento farmacológico para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en la edad adulta es poco clara ya que la variable de eficacia utilizada es la mejora de la gravedad de los síntomas del TDAH que presenta importantes limitaciones metodológicas, la más importante de las cuales es que suele estar influenciada por el sesgo de desgaste. Estas dudas son más acentuadas en pacientes con un trastorno por uso de sustancias (TUS) comórbido. El abandono del tratamiento es una variable pragmática que puede ayudar a establecer la relación beneficio-riesgo de los medicamentos y que no está afectada por el sesgo de desgaste.

Objetivos

Estudiar, la eficacia, la seguridad y el abandono del tratamiento de las intervenciones farmacológicas para el TDAH, y específicamente del metilfenidato y la atomoxetina, respecto al placebo en pacientes adultos con TDAH y en pacientes con TDAH y TUS y el efecto de las características relacionadas con el diseño de los estudios, los pacientes y las intervenciones farmacológicas sobre la eficacia, la seguridad y el abandono del tratamiento.

Metodología

Se han realizado cuatro revisiones sistemáticas metanalíticas (RSMA) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) controlados con placebo. Se ha extraído la mejoría de los síntomas del TDAH, la abstinencia de sustancias, el abandono del tratamiento y los acontecimientos adversos (AA). Se ha calculado la *odds ratio* (OR) y la diferencia estandarizada de medias (DEM) para las variables dicotómicas y continuas, respectivamente, y sus intervalos de confianza (IC95%). Se ha estudiado el efecto de las covariables relacionadas con el diseño de los estudios, los pacientes y las intervenciones farmacológicas mediante técnicas de metaregresión.

Resultados

Se han incluido 44 ECA que aleatorizaron a 9.952 pacientes. Las intervenciones farmacológicas para el TDAH son moderadamente eficaces para disminuir la gravedad de los síntomas del trastorno (DEM = 0,45; IC95% de 0,37 a 0,52; $P < 0,00001$), pero se asocian a una mayor incidencia de AA (OR = 2,29; IC95% de 1,97 a 2,66; $P = 0,006$) y a un pequeño aumento del abandono del tratamiento en comparación con el placebo (OR = 1,18; IC95% de 1,02 a 1,3; $P = 0,003$). Los resultados sobre el abandono del tratamiento son más favorables cuando las intervenciones farmacológicas se administran conjuntamente con psicoterapia y posiblemente cuando se utilizan psicoestimulantes, sobre la eficacia en los estudios de corta duración, cuando quien evalúa la eficacia es el investigador y cuando se utilizan psicoestimulantes y sobre la seguridad, en los estudios que utilizan un periodo de preinclusión y cuando se incluyen pacientes que ya han sido previamente tratados.

Tanto el metilfenidato (12 ECA) como la atomoxetina (12 ECA) disminuyen la gravedad de los síntomas del TDAH (OR = 2,66; IC95% de 2,12 a 3,33; $P < 0,00001$ y DEM = -0,4; IC95% de -0,48 a -0,32; $P < 0,0001$, respectivamente). No obstante, el metilfenidato no mejora el abandono del tratamiento (OR = 1,19; IC95% de 0,82 a 1,74; $P = 0,37$) y la atomoxetina se asocia a un mayor abandono que el placebo (OR = 1,39; IC95% de 1,17 a 1,64; $P = 0,0002$).

Se han identificado 13 ECA que han incluido paciente con TDAH y TUS comórbido. El tratamiento farmacológico del TDAH mejora la gravedad del TDAH (OR = 1,93; IC95% de 1,4 a 2,66; $P < 0,001$), pero no la abstinencia de sustancias (OR = 1,09; IC95% de 0,84 a 1,4, $P = 0,529$) ni el abandono del tratamiento (OR = 1,14; IC95% de 0,88 a 1,48, $P = 0,33$). No se observan diferencias en el abandono del tratamiento por AA entre las intervenciones farmacológicas y el placebo en estos pacientes (OR = 1,19; IC95% de 0,5 a 2,86; $P = 0,69$).

Conclusiones

A pesar de que las intervenciones farmacológicas para el TDAH mejoran la gravedad de los síntomas del TDAH en pacientes adultos con TDAH, los AA son frecuentes y el abandono del tratamiento es superior con el tratamiento farmacológico que, con el placebo, con lo cual su relación beneficio-riesgo es dudosa. Esta relación parece más favorable si el tratamiento farmacológico se administra concomitantemente con psicoterapia y, probablemente, también con los psicoestimulantes. El metilfenidato

presenta una eficacia moderada y no mejora el abandono del tratamiento, por lo tanto, su relación beneficio-riesgo es poco clara. La atomoxetina presenta una eficacia modesta y un abandono del tratamiento superior que en el caso del placebo y, por lo tanto, su relación beneficio-riesgo es desfavorable. El tratamiento farmacológico para el TDAH en pacientes con TDAH y TUS presenta una eficacia modesta sobre la mejoría de los síntomas del TDAH, pero no disminuye el consumo de drogas ni el abandono del tratamiento y, por lo tanto, su relación beneficio-riesgo en esta población también es dudosa. La calidad de la evidencia de estos resultados es baja o muy baja, salvo en el caso de los resultados relacionados con la atomoxetina, que es alta.

ABSTRACT

Introduction

The benefit-risk ratio of pharmacological interventions for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults is unclear because the outcome used to assess efficacy – the improvement of symptoms – has important methodological limitations, with the influence of attrition bias being the main one. These concerns are more pronounced for patients with ADHD and comorbid substance use disorder (SUD). Treatment discontinuation is a pragmatic outcome that can help establish the benefit-risk ratio of ADHD drugs and is not affected by attrition bias.

Objective

This thesis aims to investigate efficacy, safety and treatment discontinuation of pharmacological interventions for ADHD, and particularly of methylphenidate and atomoxetine, compared to placebo in adult patients with ADHD and in patients with ADHD and SUD and the effect of study design-, patient- and intervention-related characteristics on efficacy, safety and treatment discontinuation.

Methods

Four systematic reviews with meta-analyses (SRMA) of randomized placebo-controlled clinical trials (RPCCT) were performed. The following data were extracted: ADHD symptom improvement, drug abstinence, dropouts and adverse events (AE). Odds ratio (OR) and standardized mean difference (SMD), together with confidence intervals (95% CI), were calculated for dichotomous and continuous outcomes, respectively. The effect of study design-, patient- and intervention-related covariates were investigated by means of metaregression techniques.

Results

Forty-four RPCCT with 9,952 patients randomized were included. Pharmacological interventions for ADHD were moderately efficacious (SMD = 0.45, 95% CI 0.37 to 0.52; $P < 0.00001$) in improving ADHD symptom severity, but they were associated with a higher incidence of AEs (OR = 2.29; 95% CI of 1.97 to 2.66; $P = 0.006$) and a slightly higher treatment discontinuation compared to placebo (OR = 1.18; 95% CI from

1.02 to 1.36; $P = 0.003$). The results on the treatment discontinuation were more favourable when pharmacological interventions were administered with psychotherapy and possibly when psychostimulant drugs were used. In terms of efficacy, the results were more favourable in short-term studies, when efficacy was assessed by investigators and when psychostimulant drugs were used. And finally, in terms of safety the results were more favourable in studies that included a lead-in phase and when previously-treated patients were included.

Both methylphenidate (12 RPCCTs) and atomoxetine (12 RPCCTs) improved ADHD symptom severity (OR = 2.66; 95% CI of 2.12 to 3.33; $P < 0.00001$ and DEM = -0.4; 95% CI of -0.48 to -0.32; $P < 0.0001$, respectively). Nevertheless, while methylphenidate did not improve treatment discontinuation (OR = 1.19; 95% CI 0.82 to 1.74; $P = 0.37$), atomoxetine was associated with a higher treatment discontinuation compared to placebo (OR = 1.39; 95% CI 1.17 to 1.64; $P = 0.0002$).

Thirteen RPCCTs including patients with ADHD and comorbid SUD were identified. Pharmacological treatment for ADHD was efficacious in reducing ADHD severity (OR = 1.93; 95% CI 1.4 to 2.66; $P < 0.001$), but did not improve neither drug abstinence (OR = 1.09; 95% CI 0.84 to 1.4; $P = 0.529$) nor treatment discontinuation (OR = 1.14; 95% CI of 0.88 to 1.48; $P = 0.33$). No differences were found in treatment discontinuation due to AEs between pharmacological interventions and placebo (OR = 1.19; 95% CI 0.5 to 2.86; $P = 0.69$).

Conclusions

While pharmacological interventions for ADHD improve the severity of ADHD symptoms in adult patients with ADHD, AEs are frequent and treatment discontinuation is higher with pharmacological interventions than with placebo. These results indicate that the benefit-risk ratio is uncertain. This ratio seems more favourable if pharmacological treatment is administered concomitantly with psychotherapy and probably with psychostimulants. Methylphenidate has a moderate efficacy and does not improve treatment discontinuation; therefore, its risk-benefit ratio is unclear. Atomoxetine has a modest efficacy and is associated with higher treatment discontinuation than placebo; therefore, its risk-benefit ratio is unfavourable. Pharmacological treatment for ADHD in patients with ADHD and SUD has a modest efficacy on improving ADHD symptoms, but does not improve drug abstinence or treatment discontinuation. Thus, the benefit-risk ratio of pharmacological interventions in this population is also uncertain. The quality of the

evidence of these results is low or very low, except for the results related to atomoxetine, which are of high quality.

INTRODUCCIÓ

Definició del trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat

Actualment, el trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH) defineix un patró persistent d'inatenció i/o hiperactivitat/impulsivitat, incoherent amb el grau de desenvolupament de l'individu i que té conseqüències en el seu funcionament social, acadèmic o ocupacional (1). No obstant això, la definició del trastorn ha anat canviant al llarg dels anys. Les primeres descripcions del que avui coneixem com TDAH daten de principis del segle XX i van ser fetes per George Still, que va descriure diversos casos de nens amb problemes greus en l'atenció sostinguda que, a més, eren extremadament actius i sovint es mostraven agressius, desafiants i excessivament emocionals (2). Es va considerar que aquests nens presentaven un "defecte en el control moral" de la conducta, que podia ser hereditari o secundari a lesions pre o postnatales. Anys després de l'epidèmia d'encefalitis que va tenir lloc a Amèrica del Nord entre el 1917 i 1918 també es van descriure nombrosos casos de nens que presentaven alteracions conductuals i cognitives que podrien semblar el que actualment coneixem com TDAH (3). Aquest fet va contribuir a establir una connexió entre alteració conductual i lesió cerebral, i al concepte de "dany cerebral mínim" o "disfunció cerebral mínima". Aquest concepte descrivia aquells nens que presentaven dificultats d'aprenentatge o trastorns conductuals associats a disfuncions del sistema nerviós central, que es podien manifestar com una combinació de problemes en la percepció, la conceptualització, el llenguatge i la memòria, inatenció i impulsivitat (4). Als anys seixanta es va començar a qüestionar aquest concepte per ser massa vague i hiperinclusiu, i va ser substituït per altres més específics que descrivien més concretament trastorns de l'aprenentatge, cognitius o conductuals (3). En aquest context va aparèixer el concepte de la "síndrome d'hiperactivitat" (5) i, poc després, la primera definició d'hiperactivitat en el Manual diagnòstic i estadístic dels trastorns mentals (DSM), en la seva segona versió, amb el nom de "reacció hipercinètica infantil" (6). Aquest trastorn es caracteritzava per una activitat excessiva, inquietud, distractibilitat, i una limitada capacitat d'atenció. Posteriorment, alguns autors van destacar que els dèficits en l'atenció sostinguda i en el control d'impulsos podien tenir un paper més important que la hiperactivitat en la semiologia dels nens que presentaven aquest trastorn (7). El DSM-III va

reconceptualitzar i reanomenar aquest diagnòstic com a "trastorn de l'atenció" (8), reconeixent així la importància dels dèficits atencionals. També va aportar llistes específiques de símptomes, la necessitat d'un nombre mínim de símptomes per poder establir el diagnòstic (3 símptomes d'inatenció, 3 d'impulsivitat i 2 d'hiperactivitat), el criteri d'inici de la malaltia abans dels 7 anys i d'una durada mínima de 6 mesos, i la necessitat de descartar que els símptomes presentats no fossin secundaris a un diagnòstic d'esquizofrènia, trastorn afectiu o retard mental. Va definir dos subtipus de trastorn en funció de la presència o absència d'hiperactivitat. El TDAH es va agrupar conjuntament amb el trastorn de conducta i el trastorn negativista desafiant en la categoria de trastorns de comportament pertorbador. En la revisió del DSM-III, només es van tenir en compte els criteris del subtipus de trastorn d'atenció amb hiperactivitat i el trastorn es va reanomenar "trastorn d'atenció i hiperactivitat" (9). Es va establir la necessitat de la presència de 8 símptomes d'una llista unitària que incloïa símptomes d'inatenció, hiperactivitat i impulsivitat per fer el diagnòstic. A més, es va permetre establir el diagnòstic en presència d'un trastorn afectiu, però no si el pacient presentava un trastorn generalitzat del desenvolupament, com l'autisme. Es van afegir tres criteris de gravetat (lleu, moderat o greu). En el DSM-IV, es va tornar a permetre realitzar el diagnòstic en pacients que només presentaven símptomes d'inatenció, i es van incorporar tres subtipus de TDAH: inatent, hiperactiu/impulsiu i combinat (10). Els símptomes es van dividir en dos dominis (inatenció i hiperactivitat/impulsivitat), i calien un mínim de 6 símptomes en un d'aquests dos dominis per establir el diagnòstic. Es va introduir també la necessitat que hi hagués un deteriorament clínicament significatiu en el funcionament social, acadèmic o ocupacional. La versió revisada del DSM-IV va mantenir els mateixos criteris diagnòstics (11) però l'última edició del DSM ha introduït, novament, canvis considerables (1). S'ha augmentat l'edat mínima de presentació de la malaltia de 7 a 12 anys, s'ha establert un mínim de 5 de símptomes d'inatenció i/o d'hiperactivitat/impulsivitat per a majors de 17 anys (en menors de 17 anys s'ha mantingut el mínim establert en versions anteriors), s'han inclòs exemples de símptomes per a adolescents i adults, s'ha canviat el requisit de la presència de deteriorament social, acadèmic o ocupacional per la necessitat que els símptomes interfereixin en el funcionament social, acadèmic o ocupacional, i s'ha permès establir el diagnòstic en presència de trastorn de l'espectre autista. Els subtipus definits en l'anterior versió s'han mantingut, però han passat a anomenar-se presentacions i s'ha recuperat l'especificació de la gravetat que ja havia aparegut en el DSM-III-R. A més, el trastorn s'ha inclòs en la categoria dels trastorns del neurodesenvolupament, enlloc de la dels trastorns de comportament pertorbador.

A més de la definició del DSM, la Classificació Internacional de Malalties (CIM) també estableix uns criteris específics per al diagnòstic del TDAH. La desena versió de la CIM requereix la presència des d'abans dels 6 anys de símptomes d'inatenció (mínim 6), d'hiperactivitat (mínim 3) i d'impulsivitat (mínim 1) per establir el diagnòstic del TDAH (12). A més, la CIM exclou el diagnòstic del TDAH en la presència de trastorns afectius, ansiosos o del desenvolupament.

El TDAH sempre s'havia considerat un trastorn de la infància i l'adolescència. Als anys noranta es va reconèixer que el TDAH no era un trastorn exclusiu de la infància i que podia persistir en l'edat adulta (3). El DSM-IV va acreditar el diagnòstic del trastorn en adults mitjançant la inclusió en els criteris diagnòstics d'exemples que feien referència a les dificultats que podien presentar els pacients en l'àmbit laboral (10). Posteriorment, el DSM-V ja aporta criteris diagnòstics específics per poder establir la presència d'aquest trastorn a partir dels 18 anys i amplia el nombre d'exemples de símptomes en pacients adults (1).

Actualment està en discussió si algunes formes del TDAH podrien tenir un inici a l'edat adulta, tal com suggereixen alguns estudis observacionals recents, que han trobat que una gran proporció de pacients adults que compleixen criteris diagnòstics del TDAH no presentaven aquest trastorn en la infància (13–15). Aquestes troballes han suggerit la possibilitat que el TDAH d'inici en l'edat adulta pugui ser una síndrome diferent a la del TDAH d'inici en la infància (16).

En conclusió, el diagnòstic del TDAH és clínic, i es basa en conductes observades o notificades pels pacients o altres observadors i en la interpretació de la seva gravetat. Aquesta subjectivitat ha estat molt criticada per la possibilitat que pugui contribuir a un sobrediagnòstic del trastorn (17). A més, la definició del trastorn ha anat canviant al llarg del temps, i els criteris diagnòstics cada vegada són menys restrictius.

Epidemiologia

La prevalença del TDAH ha augmentat substancialment en la darrera dècada (17) i actualment és el trastorn mental més freqüentment diagnosticat en nens en edat escolar (18). Es considera que un 7 % dels nens i adolescents de la població mundial presenten TDAH (19). A Espanya, la prevalença del TDAH en població infantojuvenil s'ha estimat al voltant del 6,8 %, cosa que significaria que uns 360.000 nens i adolescents presenten aquest diagnòstic (20).

Hi ha diferències considerables en la prevalença observada en els diferents estudis, que poden obeir a diversos factors. En primer lloc, a factors sociodemogràfics, com el sexe i l'edat. Així, la prevalença del TDAH és aproximadament 3 vegades superior en nens que en nenes (21). Aquesta proporció és fins i tot més gran quan s'avalua en mostres clíniques, probablement per la major propensió dels nens a presentar alteracions conductuals i, per tant, a ser derivats als serveis de salut mental (22,23). La prevalença del TDAH és major en nens que en adolescents (24), possiblement perquè la gravetat del símptomes del TDAH disminueix amb l'edat (25,26). També s'ha observat que la prevalença del TDAH és més alta en els nens nascuts el mes de desembre o en els més petits de la classe, fet que suggereix que els símptomes del TDAH podrien estar relacionats amb la immaduresa (27,28).

En segon lloc, la variabilitat en la prevalença del TDAH pot ser deguda a factors geogràfics. Així, s'ha observat que la prevalença del TDAH és superior en estudis realitzats a Amèrica del Nord en comparació amb els realitzats a Europa (19) o a l'Àfrica i l'Orient Mitjà (24). També s'han observat diferències en la prevalença entre determinades regions dels Estats Units (29). Aquesta variabilitat en funció de la localització geogràfica posa de manifest la importància dels factors culturals a l'hora de diagnosticar el TDAH (30). Alguns autors han suggerit que els canvis que s'han produït en les últimes dècades en la societat occidental com, per exemple, la pèrdua d'autoritat moral dels adults, la falta de relacions familiars extenses, la pressió a les escoles per complir el currículum acadèmic i assolir resultats, i l'estil de vida familiar hiperactiu podrien estar contribuint a l'augment del diagnòstic del TDAH en algunes regions (18).

En últim lloc, factors metodològics com la classificació diagnòstica utilitzada també poden explicar la incoherència en la prevalença trobada entre els diferents estudis. Així, la prevalença del TDAH és major quan s'utilitzen els criteris del DSM en lloc dels de la CIM o quan s'utilitzen versions més recents del DSM en lloc de versions antigues (24,31). Aquest fet s'explicaria, possiblement, per un progressiu relaxament en els criteris diagnòstics al llarg dels anys (17).

Quant a l'epidemiologia del TDAH en l'adult, s'estima que entre un 15 % i un 50 % dels nens diagnosticats amb el TDAH mantindran el diagnòstic en l'edat adulta (25,32), i la prevalença en aquesta població és d'entre el 2,5 % i el 5 % (33,34). Els factors que s'han associat de manera més clara amb la persistència del trastorn en adults són la gravetat dels símptomes, la presència de trastorns comòrbids en la infància o adolescència, i el tractament previ (35).

Malgrat que també existeix una gran variabilitat en la prevalença del TDAH en adults entre els diversos estudis, les causes d'aquesta variabilitat no són tan clares com en els nens i adolescents. Hi ha un cert acord a considerar que el sexe no modifica de manera significativa la prevalença del TDAH en adults (33). Això pot deure's al fet que les dones amb TDAH solen presentar més problemes d'internalització que els homes, i com que els adults, a diferència dels nens, fan les consultes per voluntat pròpia, en l'edat adulta augmenta el nombre de dones que acudeixen a les consultes i que, en conseqüència, són diagnosticades, la qual cosa dona lloc a un major equilibri en la prevalença entre sexes (23).

Presentació clínica

La tríada clàssica del TDAH inclou inatenció, hiperactivitat i impulsivitat. La inatenció sol presentar-se en forma de distractibilitat, dificultats per seguir instruccions o evitació d'activitats que requereixin mantenir l'atenció (1). La hiperactivitat pot manifestar-se com una incapacitat per estar-se quiet o per participar en activitats tranquil·les i la impulsivitat, en forma d'interrupció en les converses o activitats o dificultats per esperar el torn (1). Existeix una gran variabilitat en la combinació dels símptomes i en seva gravetat (36). A més, els pacients amb TDAH presenten habitualment trastorns comòrbids, principalment trastorns de conducta, dificultats d'aprenentatge i trastorns depressius i ansiosos (37,38), fet que augmenta encara més la heterogeneïtat de la presentació clínica del trastorn (39).

En adults, les manifestacions clíniques són més subtils que les presentades en nens, principalment perquè la hiperactivitat i la impulsivitat davallen amb l'edat (26). Així, en pacients adults, els símptomes d'inatenció solen presentar-se en forma de dificultats en l'organització de tasques o activitats, i els símptomes d'hiperactivitat/impulsivitat, en forma d'inquietud interna i de parlar en excés (26,40). També s'ha descrit que els pacients adults amb TDAH presenten freqüentment dificultats en la regulació emocional, que inclouen labilitat emocional, excessiva reactivitat emocional i irritabilitat (41,42). La presència de trastorns comòrbids també és habitual en pacients adults amb TDAH, principalment de trastorns depressius i d'ansietat, trastorn per ús de substàncies i trastorns de la personalitat (43,44).

La inespecificitat dels símptomes i l'elevada comorbiditat amb altres diagnòstics més ben establerts que podrien explicar la simptomatologia presentada ha provocat que alguns autors qüestionin la validesa del diagnòstic del TDAH en adults (45).

Patogènia

Factors genètics

Es considera que el TDAH té una important càrrega genètica amb una heretabilitat del 70-80 % (46). Aquesta elevada heretabilitat ha propiciat la recerca de gens candidats a explicar la susceptibilitat al TDAH. Els gens que s'han associat de manera més coherent amb el trastorn són els gens dels receptors de dopamina 4 i 5, el gen del transportador de dopamina 1, el gen del receptor de la serotonina 1B, el gen del transportador de serotonina, i el gen de la proteïna associada al sinaptosoma (47-49). La grandària de l'efecte de l'associació és petita i la variabilitat de resultats entre els diferents estudis és alta. A més, els polimorfismes trobats en aquests gens expliquen només el 3 % de la variabilitat fenotípica (44). A diferència dels estudis que han investigat l'associació entre gens específics i el desenvolupament del TDAH, els estudis d'associació del genoma complet no han trobat per ara cap variant genètica comuna (50,51).

Més recentment, el TDAH també s'ha associat a variants genètiques rares, com la variació en el nombre de còpies (52,53), que consisteix en una alteració en el nombre de còpies d'un segment d'àcid desoxiribonucleic (ADN) en forma de duplicació, deleció o inserció (54).

Per tant, tot i que el TDAH es considera un trastorn amb una important base genètica, no s'han identificat de manera sistemàtica gens específics amb els quals es pugui establir una relació causal (55). S'ha suggerit que el TDAH és possiblement un trastorn poligenètic i de naturalesa multifactorial, amb variants genètiques comunes i rares que contribueixen amb efectes petits a la seva etiologia (54).

Factors ambientals

Hi ha una gran diversitat de factors ambientals que s'han relacionat amb un increment del risc de presentar TDAH, entre ells, factors pre i perinatals (exposició materna al tabac, alcohol i drogues, estrès matern, prematuritat i baix pes en néixer), factors relacionats amb les substàncies tòxiques ambientals (plom o organofosfats presents en els pesticides), factors dietètics (sucres refinats, dietes riques en grasses, conservants i colorants, dietes restrictives i deficiències nutricionals, per exemple, de zinc o magnesi), i factors psicosocials (baix nivell socioeconòmic i educatiu dels progenitors,

conflictivitat familiar, hostilitat en la relació entre pares i fills, i la privació social greu els primers anys de vida) (56–58).

D'entre aquests factors, els que s'han associat de manera més consistent amb el TDAH són l'exposició prenatal materna al tabac (59), la prematuritat i el baix pes en néixer (60), l'exposició al plom (56) i la privació social greu els primers anys de vida (58). Cal destacar també el paper que exerceixen els factors psicosocials en el TDAH, ja que sembla que poden modificar la presentació del trastorn i les seves conseqüències (58) i l'interès renovat en els factors dietètics pels resultats prometedors que han demostrat recentment algunes mesures dietètiques en la millora dels símptomes del TDAH (61).

De totes maneres, no s'ha pogut establir una associació causal entre cap factor ambiental i el TDAH, i sembla que aquesta relació podria estar influïda per factors genètics (44,58).

Neurobiologia

El TDAH s'ha relacionat amb alteracions anatòmiques i funcionals en diferents àrees i estructures cerebrals, que han donat lloc a la proposta de diferents models que intenten explicar la presentació clínica del TDAH. Un dels més acceptats proposa una doble conceptualització del trastorn, que combina dèficits en funcions executives i dèficits motivacionals (62,63). Els dèficits en les funcions executives, principalment en la planificació, la memòria de treball, l'atenció sostinguda i la resposta d'inhibició (64–67), s'han atribuït principalment a alteracions en el circuit frontoestriatal, que inclou el còrtex prefrontal dorsolateral, el còrtex cingulat anterior i el nucli estriat dorsal (68,69). Els dèficits motivacionals fan referència a la preferència per recompenses immediates respecte a les demorades, i per recompenses grans però poc probables respecte a aquelles petites però més probables (70). Aquests dèficits motivacionals s'han relacionat amb alteracions en el circuit mesocorticolímbic, que inclou el còrtex orbitofrontal, el còrtex cingulat anterior i el nucli estriat ventral (o accumbens) (71–73). El còrtex cingulat anterior forma part dels dos circuits i sembla que la seva disfunció podria explicar que els pacients amb TDAH puguin funcionar adequadament quan estan motivats, però que ho facin pobrament si la tasca no els interessa (74). Altres àrees relacionades amb aquests circuits, com el còrtex parietal, el cerebel, l'amígdala i el tàlem, també sembla que poden intervenir en la fisiopatologia del trastorn (71,75). Aquest model ha estat parcialment justificat per les troballes de diferents estudis de

neuroimatge estructural i funcional, tot i que cal destacar que hi ha una variabilitat considerable en els resultats en aquest camp.

Els estudis de neuroimatge estructural han trobat alteracions volumètriques en diverses regions cerebrals, com el còrtex prefrontal, còrtex cingulat anterior i posterior, els ganglis de la base (globus pàl·lid, nucli caudat i putamen), el cos callós, el cerebel i regions parietotemporals (76). Les troballes més sistemàtiques en nens amb TDAH en comparació amb controls sans estan relacionades amb una disminució global del volum cerebral i, més específicament, del globus pàl·lid, el nucli caudat i el putamen (77–80). En pacients adults amb TDAH s'ha observat principalment una disminució del volum del còrtex cingulat anterior (78).

Una altra troballa destacable en nens amb TDAH és la disminució global del gruix cortical, especialment en les regions prefrontals, però també parietals i temporals (81,82), que podria indicar un retard en la maduració cortical. Aquesta alteració sembla que es manté en pacients adults en els quals persisteix la simptomatologia (82,83).

Els estudis de neuroimatge funcional també han mostrat alteracions en l'activitat neural en els circuits frontosubcorticals. Les troballes més sistemàtiques fan referència a una hipoactivació frontal, predominantment del còrtex prefrontal ventrolateral, dorsolateral i inferior, i del cingulat anterior, així com d'àrees relacionades, com el caudat, el tàlem i algunes regions del còrtex parietal durant la realització de tasques que requereixen la utilització de diferents funcions executives en nens i adults amb TDAH (69,84). Sembla ser, a més, que podria existir un patró neural específic en funció de la tasca executiva necessària (85). També s'han observat alteracions de l'activitat neural en el circuit mesocorticolímbic, principalment una hipoactivació del nucli estriat ventral en nens i adults amb TDAH (72). Recentment s'han descrit alteracions en la connectivitat neural que impliquen principalment el circuit frontoestriatal i el mesocorticolímbic, així com la xarxa de regions activades per defecte ("default mode network"). Aquestes troballes suggereixen una interrelació entre els diferents circuits implicats en la fisiopatologia del trastorn i la intervenció de mecanismes compensatoris (55,84). És important subratllar que algunes de les explicacions neurobiològiques del TDAH es basen en els resultats d'estudis de ressonància magnètica funcional la fiabilitat dels quals ha estat recentment posada en dubte ja que s'ha trobat que fins a un 70% de les anàlisis realitzades trobarien com a mínim un resultat falsament positiu (86).

En relació amb els neurotransmissors implicats en el TDAH, la dopamina i la noradrenalina han estat els més estudiats, pel seu paper crucial en les funcions executives i en els processos de recompensa a través de la modulació del funcionament dels circuits frontoestriocerebel·losos (74,75) i per l'efecte que tenen els diferents fàrmacs utilitzats per al tractament del trastorn sobre aquests neurotransmissors (87,88). El TDAH s'ha associat a una disminució de la disponibilitat del transportador de dopamina (DAT) i dels receptors de dopamina D2/D3 en àrees subcorticals (89,90), que s'ha relacionat amb la disfunció en el circuit de la recompensa i amb dèficits motivacionals (91) i amb una disfunció de les vies noradrenèrgiques, particularment aquelles que innerven el còrtex prefrontal, implicat en les funcions executives (74,88).

Repercussions del TDAH

El TDAH pot tenir conseqüències en el funcionament acadèmic, ocupacional i social, i en la qualitat de vida dels pacients. Els nens i adolescents amb TDAH en comparació amb la població sense aquest trastorn presenten un pitjor rendiment acadèmic, menys anys d'escolarització, més dificultats en les relacions interpersonals amb pares, companys de classe i professors, i una pitjor autoestima (92–95). Els adults amb TDAH, en comparació amb adults sense aquest diagnòstic, presenten un nivell socioeconòmic més baix, taxes més elevades d'atur i de divorcis, menys productivitat a la feina, més dificultats en les relacions interpersonals, tant a la feina com a casa, i una pitjor autoestima (93,94,96–98). El TDAH també s'ha associat a problemes legals en l'adolescència i en l'edat adulta. Així, els pacients amb TDAH presenten més freqüentment detencions, condemnes i empresonaments (99–102). També sembla que presenten un major risc de tenir accidents de trànsit (103,104) o de realitzar un intent de suïcidi (105). Recentment s'ha associat el TDAH a un increment de la mortalitat al llarg de la infància, adolescència i adultesa, principalment per accidents (106).

Una de les repercussions més estudiades del TDAH és l'augment del risc de presentar trastorns per l'ús de substàncies. Un 15,2 % dels pacients amb TDAH presenten un trastorn per ús de substàncies (TUS) comòrbid, segons dades de l'enquesta nacional de comorbiditat (43). En mostres clíniques, la prevalença de TUS es fins i tot major, i és del 50 % pel que fa a la dependència de cànnabis (107), del 45 % en el cas de l'abús o dependència de l'alcohol (108), del 40 % per a la dependència de la nicotina (109), del 21 % per a la dependència de la cocaïna (110) i del 30 % per a la dependència d'altres

substàncies (111). Així mateix, la presència del TDAH en pacients amb TUS també és habitual, amb una prevalença estimada del 23 % (112).

La freqüent associació entre TDAH i TUS suggereix que la presència d'un TDAH en la infància podria ser un factor de risc per al desenvolupament d'un TUS. En aquest sentit, alguns estudis han trobat que els nens amb TDAH tenen aproximadament el doble de risc de desenvolupar un TUS al llarg de la vida en comparació amb els controls sense aquest trastorn (113,114). Aquest increment del risc de desenvolupar un TUS podria estar relacionat amb la dificultat de controlar els impulsos pròpia dels pacients amb TDAH, que duria a un augment del consum de drogues i, conseqüentment, a un major risc de desenvolupar un TUS (115). També podria ser que els pacients amb TDAH consumeixin drogues per atenuar els símptomes del TDAH, tal com explica la hipòtesi de l'automedicació (116,117). Alguns autors també han relacionat l'increment del risc de consum de substàncies en pacients amb TDAH amb la presència d'un trastorn de conducta o amb el deteriorament acadèmic i social associat al TDAH (118).

La combinació del TDAH i el TUS empitjora el pronòstic tant del TDAH com del TUS. Així, en els pacients amb TDAH dual, el consum de drogues és més precoç (119) i greu (120,121) que en els pacients sense TDAH, i les recaigudes són més freqüents (122,123). Així mateix, el consum de drogues en pacients amb TDAH augmenta el risc de conductes delictives (101) i el de mort per accidents associada al TDAH (106).

Tractament del TDAH

S'han investigat nombroses aproximacions terapèutiques per al TDAH, incloent-hi la psicoteràpia, el tractament dietètic i el tractament farmacològic. La intervenció psicològica més estudiada, amb resultats més favorables en adults amb TDAH (124), i que recomanen la majoria de guies de pràctica clínica (125–127), és la teràpia cognitivoconductual. La teràpia cognitivoconductual per al TDAH habitualment inclou l'entrenament en la planificació, organització i solució de problemes, l'aprenentatge d'habilitats per reduir la distractibilitat i la reestructuració cognitiva (128). La psicoeducació també podria tenir un paper destacat en el tractament dels adults amb TDAH, ja que recentment s'ha observat una millora de la gravetat dels símptomes del trastorn similar a la de la teràpia cognitivoconductual (129). El tractament dietètic s'ha estudiat fonamentalment en la població infantil i s'ha observat que la suplementació amb àcids grassos lliures (130) i l'eliminació de determinats aliments potencialment al·lèrgics (61,131) milloren la gravetat de la simptomatologia del trastorn. De tots els

tractament disponibles el farmacològic és el més estudiat, tant en nens com en adults amb TDAH.

Mecanisme d'acció dels fàrmacs per al tractament del TDAH

Disposem de diversos fàrmacs per al tractament del TDAH (p. ex. derivats amfetamínic, metilfenidat, bupropió, guanfacina i modafinil) (40,125–127). Malgrat estar classificats en grups farmacològics diferents, tots aquests fàrmacs tenen en comú que estimulen la neurotransmissió catecolaminèrgica. El metilfenidat, el dexmetilfenidat, el bupropió i el modafinil¹ bloquegen els recaptadors dopaminèrgics i noradrenèrgics (132–137) de manera que inhibeixen un mecanisme important d'eliminació de catecolamines de la sinapsi i, per tant, augmenten la concentració de dopamina² i noradrenalina a l'espai extracel·lular (138,139). Les amfetamines, com la lisdexamfetamina, les salts mixtes d'amfetamines i la dexamfetamina, a més de bloquejar la recaptació de catecolamines, promouen el seu transvasament des de la neurona presinàptica a l'espai extracel·lular a través dels transportadors de dopamina (DAT) i de noradrenalina (NAT) (140). L'atomoxetina i la desipramina bloquegen de forma selectiva i no selectiva, respectivament, el NAT (141,142), fet que es tradueix en un augment de la concentració extracel·lular de noradrenalina i també de dopamina, ja que aquesta també s'elimina per acció del NAT que, de fet, és molt més abundant que el DAT al còrtex prefrontal i és un dels principals mecanismes d'eliminació de la dopamina en aquesta regió cerebral (138,139). La clonidina i la guanfacina són agonistes alfa-2 postsinàptics i, per tant, estimulen directament la neurotransmissió noradrenèrgica (143).

Una altra característica que comparteixen els fàrmacs per al tractament del TDAH és el seu lloc principal d'acció, concretament el còrtex prefrontal (138,144–149). S'ha vist que aquests fàrmacs augmenten l'activitat cortical en aquesta regió (149–155) i,

¹ Hi ha diferències en l'afinitat d'aquests fàrmacs pel NAT i el DAT i en la seva activitat sobre la neurotransmissió colinèrgica, glutamatèrgica i gabaèrgica. Tanmateix, el mecanisme d'acció principal que explicaria els seus efectes terapèutics sobre el TDAH seria en tots ells el bloqueig del NAT i el DAT.

² Sembla que el mecanisme pel qual aquests fàrmacs augmenten la concentració de dopamina a la sinapsi implica, en un primer moment, un augment de la concentració de dopamina extracel·lular com a conseqüència del bloqueig del DAT, que se segueix de l'estimulació dels autoreceptors dopaminèrgics i la consegüent disminució de l'alliberament tònic de dopamina (153). Posteriorment, en la mesura en què la dopamina tònica regula la dopamina fàsica (una elevada concentració sinàptica de dopamina tònica inhibeix l'alliberament de dopamina fàsica), la disminució de l'alliberament tònic de dopamina provoca un augment de l'alliberament fàsic de dopamina (249).

probablement, com a conseqüència d'aquesta acció milloren les funcions executives en pacients amb TDAH (144,149,151–153,155). També s'ha observat que aquests fàrmacs actuen sobre els receptors noradrenèrgics del còrtex cingulat, tot i que aquestes troballes són menys clares que les anteriors. A més, la repercussió funcional de l'acció d'aquests fàrmacs en aquesta regió depèn de la funció neuropsicològica investigada (151,156–158).

Per totes aquestes troballes, actualment es considera que, des d'un punt de vista neurobiològic, l'explicació més important quant al mecanisme d'acció dels fàrmacs per al tractament del TDAH és la millora de les funcions executives com a conseqüència de l'estimulació catecolaminèrgica cortical (88).

Cal destacar, però, que els fàrmacs emprats per al tractament del TDAH presenten algunes diferències que obliguen a considerar com a mínim dos grups en funció dels seus efectes conductuals: fàrmacs psicoestimulants (p. ex., metilfenidat i derivats amfetamínicos) i no-psicoestimulants (p. ex., atomoxetina i guanfacina), que, per simplificar sovint s'anomenen “estimulants” i “no-estimulants” en la literatura mèdica. Els fàrmacs psicoestimulants, com el seu nom indica, augmenten l'activitat locomotora i la vigília, disminueixen la gana i tenen efectes euforitzants (159). Per contra, els fàrmacs no-estimulants no presenten aquests efectes farmacològics i, de fet, en relació amb els efectes sobre la vigília, tenen un perfil oposat i sovint provoquen sedació i somnolència (160).

Aquests fàrmacs presenten també diferències en algunes àrees cerebrals on actuen. Els psicoestimulants, a més del còrtex, actuen al nucli estriat (149,161), on estimulen la neurotransmissió dopaminèrgica (149,162), fet que es tradueix en un augment de l'activitat d'aquesta regió (149,152,155,162). Aquest augment de l'activitat estriatal s'ha relacionat amb una millora d'algunes funcions executives que es troben alterades en pacients amb TDAH (149,152,155,162). Per contra, els fàrmacs no-estimulants no tenen activitat directa sobre el nucli estriat i, per tant, la millora de les funcions executives es produiria fonamentalment per les seves accions corticals (138).

Amb el tractament crònic amb metilfenidat en pacients amb TDAH, s'ha observat un augment de la disponibilitat del DAT (163), una atenuació de l'augment de dopamina al nucli estriat (149) i una disminució de la seva activitat (164) que suggereix el desenvolupament de tolerància. És probable que amb el tractament mantingut amb fàrmacs no-estimulants es produeixi també una atenuació de la resposta (147), tot i

que, a diferència dels psicoestimulants, no disposem d'estudis que hagin avaluat els efectes sobre la neurotransmissió de la seva administració crònica en humans.

És important destacar que els efectes dels fàrmacs emprats per al tractament del TDAH no són específics dels pacients amb TDAH. Fins a finals del segle passat es pensava que els psicoestimulants tenien un efecte euforitzant i activador de la psicomotricitat en persones sanes, mentre que disminuïen l'activitat locomotora i augmentaven la concentració en pacients amb TDAH. Aleshores es parlava dels efectes "paradoxals" dels psicoestimulants (165). Actualment està ben documentat que els efectes són similars en ambdues poblacions. A dosis baixes/mitjanes, l'administració de psicoestimulants produeix una disminució de l'activitat locomotora i un augment de l'atenció i de l'aprenentatge en pacients amb TDAH i en voluntaris sans. Per contra, a dosis altes i, sobretot, per via parenteral, l'administració de psicoestimulants provoca efectes euforitzants, un augment de la impulsivitat i una disminució de les capacitats cognitives (88,166,167). La millora de les funcions executives en voluntaris sans també s'ha observat amb l'administració de fàrmacs no-psicoestimulants (146,168).

En resum, els fàrmacs emprats per al tractament del TDAH estimulen la neurotransmissió catecolaminèrgica al còrtex prefrontal, fet que es tradueix en una millora de les funcions executives que es troben alterades en pacients amb TDAH. Atès que aquests medicaments comparteixen un mecanisme d'acció i uns efectes farmacològics, quedaria justificat avaluar la seva relació benefici-risc de manera conjunta com si constituïssin un grup farmacològic. No obstant això, és convenient avaluar per separat els fàrmacs psicoestimulants i els no-estimulants, perquè presenten efectes conductuals diferents. A més, atès que en el moment que va iniciar-se aquesta tesi, el metilfenidat i l'atomoxetina eren els únics medicaments comercialitzats a Espanya amb la indicació del tractament del TDAH, s'ha considerat oportú estudiar la relació benefici-risc d'aquests fàrmacs de forma individual.

Formulacions farmacèutiques

La tractament farmacològic del TDAH és crònic i, per tant, és convenient disposar de medicaments que s'administrin un cop al dia. La lisdexamfetamina, el modafinil i l'atomoxetina presenten unes característiques farmacocinètiques que permeten una còmoda administració. La lisdexamfetamina (169) i el modafinil (170) s'administren un cop al dia, i l'atomoxetina un o dos cops al dia (171,172). En canvi, el metilfenidat i les sals mixtes d'amfetamines presenten una semivida d'eliminació relativament breu, que

obliga a administrar-los diversos cops al dia. Per aquest motiu una part significativa dels esforços en la recerca de nous medicaments per a aquest trastorn s'ha centrat en el desenvolupament de formulacions que permetin una administració còmoda d'aquests fàrmacs. En els darrers 20 anys, s'han comercialitzat diverses presentacions farmacèutiques d'alliberament sostingut de metilfenidat i de les sals mixtes d'amfetamines que s'administren un o dos cops al dia.

En el cas del metilfenidat disposem de tres formulacions farmacèutiques diferents: 1) d'alliberament immediat, 2) d'alliberament sostingut i 3) d'alliberament bimodal. El metilfenidat d'alliberament immediat té una semivida d'eliminació de dues hores i una durada dels seus efectes d'unes quatre hores; per aquest motiu es recomana administrar-lo dos o tres cops al dia (173). El metilfenidat d'alliberament sostingut té una absorció més lenta que permet una administració dos cops al dia (174). Les formulacions d'alliberament bimodal reproduïxen una administració de dos cops al dia del metilfenidat d'alliberament immediat. Existeixen dos tipus de formulacions de metilfenidat d'alliberament bimodal: per mitjà d'una tecnologia osmòtica (*Osmotic Release Oral System: OROS*), i per combinació en un mateix comprimit d'una proporció constant (50/50)³ de microesferes (*pellets*) d'alliberament immediat i d'alliberament sostingut (*Spheroidal Oral Drug Absorption System: SODAS*). En l'actualitat, les formulacions d'alliberament bimodal són les més emprades, ja que en el cas de les formulacions d'alliberament sostingut s'ha descrit una pèrdua d'eficàcia probablement per taquifilàxia, que sembla que es minimitza amb l'administració de formulacions bimodals que permeten una concentració plasmàtica ascendent de metilfenidat durant diverses hores (167,175). El metilfenidat OROS té una durada d'acció d'unes 12 hores i es recomana administrar-lo un cop al dia (176). El metilfenidat SODAS proporciona un alliberament inicial de metilfenidat, seguit d'un segon alliberament aproximadament 4 hores més tard; té una durada d'acció de 7-8 hores i s'administra un o dos cops al dia (177). El dexmetilfenidat s'ha investigat en pacients amb TDAH en la seva formulació SODAS que s'administra un o dos cops al dia (178). Atès que aquestes formulacions, entre d'altres, afecten la durada dels efectes farmacològics del metilfenidat i, per tant, potencialment la seva relació benefici-risc, es va considerar que calia avaluar aquesta relació per a cada formulació de metilfenidat.

³ Existeixen diverses formulacions que barregen diferents proporcions de metilfenidat d'alliberament immediat i sostingut als Estats Units. En adults amb TDAH la formulació que s'ha investigat, i l'única comercialitzada amb aquesta indicació, és la que barreja *pellets* d'alliberament immediat i sostingut en unes proporcions de 50/50.

Avaluació de la relació benefici-risc del tractament farmacològic del TDAH

Per autoritzar la comercialització d'un nou medicament per al tractament del TDAH, l'Agència Europea del Medicament (EMA) exigeix que demostris que és més eficaç que el placebo en un assaig clínic aleatoritzat (ACA) de curta durada (6 setmanes), emprant com a variable d'eficàcia la gravetat dels símptomes del TDAH mitjançant escales validades com la *ADHD rating scale-IV* (ADHD-RS-IV) i la impressió clínica global (ICG). A més, exigeix la demostració d'eficàcia sobre les mateixes variables en un estudi de llarga durada (6 mesos) o el manteniment⁴ de l'eficàcia sobre aquestes variables un cop demostrada l'eficàcia aguda (179). La Food and Drug Administration (FDA) també exigeix la demostració de la millora simptomàtica respecte del placebo. Atès que per autoritzar un nou medicament no és necessari demostrar una millora de les repercussions del TDAH (p. ex. accidents, fracàs escolar, dependència de substàncies), no és gens estrany que sigui molt infreqüent la utilització de variables d'eficàcia pragmàtiques en els ACA i que, per contra, hi hagi nombrosos estudis que hagin investigat l'eficàcia del tractament farmacològic sobre la gravetat dels símptomes de TDAH (180–190).

Hi ha dubtes sobre la validesa de la millora dels símptomes del TDAH com a variable d'eficàcia per diversos motius. En primer lloc, es tracta d'una variable subjectiva que s'avalua amb escales de difícil interpretació, ja que es desconeix si la millora dels símptomes del TDAH avaluada amb aquestes escales es tradueix en una disminució de les repercussions del TDAH, que és el que realment preocupa els pacients (191). A més, es tracta d'una variable que fàcilment pot donar resultats esbiaixats ja que, en ser una variable subjectiva, si es trenca el cegament doble (situació que es pot produir fàcilment quan s'investiguen intervencions que, com els fàrmacs emprats per al tractament del TDAH, presenten efectes conductuals que fàcilment poden revelar el tractament que s'està rebent) es pot produir un biaix de detecció a causa de l'exageració de la millora dels símptomes del TDAH experimentada i un biaix de realització com a conseqüència de l'administració, sovint inconscient, d'intervencions addicionals no protocol·litzades en funció del tractament assignat. Una altra possible font de biaix és la que es produeix com a conseqüència de l'abandonament de l'estudi abans de la seva conclusió; és el que es coneix com a "biaix de desgast". Aquest biaix és conseqüència del fet que els abandonaments de l'estudi no es produeixen a l'atzar i, per tant, hi ha diferències entre els grups d'estudi en les causes que duen a abandonar l'estudi i en les característiques

⁴ Per demostrar el manteniment de l'eficàcia, els pacients que responen al tractament agut són aleatoritzats a continuar el tractament o retirar-lo i rebre placebo.

dels pacients que ho fan. És d'esperar que si la intervenció és eficaç abandonaran més pacients per manca d'eficàcia en el grup que rep placebo que en el grup tractat amb el fàrmac i que probablement seran els pacients més greus. En canvi, en el grup tractat amb el fàrmac, l'abandonament de l'estudi per esdeveniments adversos (EA) serà més freqüent que en el grup que rep placebo. Aquestes diferències sistemàtiques en les causes i els pacients que abandonen l'estudi en funció del tractament rebut pot fer que les diferències en la gravetat dels símptomes que s'observen al final de l'estudi entre els grups d'estudi no es deguin als efectes terapèutics de la intervenció investigada, sinó al fet que els pacients que completen l'estudi són diferents en funció del tractament rebut. Aquest possible biaix és particularment rellevant si les pèrdues són nombroses, si hi ha diferències en la proporció d'abandonaments entre els grups d'estudi, i si no es realitza una imputació adequada de les dades perdudes durant l'anàlisi estadística (192,193).

A més de les limitacions en l'avaluació de l'eficàcia comentades fins ara, existeixen dubtes sobre la seguretat dels fàrmacs emprats per al tractament del TDAH ja que freqüentment produeixen efectes indesitjats, tot i que, rarament són greus. Els efectes indesitjats més controvertits han estat l'abús del metilfenidat i les amfetamines (194), problemes cardíacs amb psicoestimulants (195,196), reaccions al·lèrgiques greus amb bupropió o modafinil (197,198), bradicàrdia i síncope amb agonistes alfa-2 (199), i hepatotoxicitat amb atomoxetina (200).

En la mesura que els resultats d'eficàcia són problemàtics⁵ per les raons exposades anteriorment i que hi ha dubtes sobre la seguretat dels fàrmacs emprats per al TDAH, és difícil establir la relació benefici-risc d'aquests fàrmacs en el tractament del TDAH. Per ajudar a determinar aquesta relació pot ser útil emprar com a variable d'estudi l'abandonament del tractament, perquè integra l'eficàcia i la seguretat en una única mesura. Un abandonament del tractament menor amb el fàrmac que amb el placebo indicaria que la percepció de millora simptomàtica amb el tractament compensa les molèsties que pugui causar, i seria una prova que el tractament presentaria una relació benefici-risc favorable (201,202). Per contra, un abandonament del tractament major amb el fàrmac que amb el placebo indicaria que els efectes indesitjats del medicament no queden compensats per la millora dels símptomes i, per tant, en aquest cas, la

⁵ Mentre no disposem de resultats d'ACA que demostrin que el tractament farmacològic del TDAH millora les conseqüències clíniques del trastorn (dependència de substàncies, fracàs escolar, accidents, problemes laborals), només podem dir que el tractament farmacològic del TDAH és un tractament simptomàtic. Si bé existeixen estudis de laboratori que han trobat que el tractament farmacològic millora la conducció de vehicles o l'aprenentatge, no podem considerar-ho una prova adequada d'eficàcia sobre aquestes variables.

relació benefici-risc del tractament seria desfavorable. L'abandonament del tractament té, a més, l'avantatge de no presentar biaix de desgast, ja que disposem de la informació de l'abandonament del tractament de tots els pacients que participen en un ACA.

Val a dir que en el context d'un ACA, l'abandonament de l'estudi s'utilitza com una aproximació de l'abandonament del tractament. Es tracta d'una aproximació vàlida, ja que tots els pacients que abandonen l'estudi deixen de rebre el tractament que s'està investigant. Tan és així que sovint s'utilitza "abandonament de l'estudi" i "abandonament del tractament" (o el seus inversos: "retenció en l'estudi" i "retenció en el tractament") de forma intercanviable. Es podria dir que l'abandonament del tractament i de l'estudi no són exactament el mateix, ja que un pacient pot abandonar l'estudi per motius aliens al tractament, com les molèsties relacionades amb l'estudi (visites, proves, etc.). No obstant això, en la mesura que aquestes molèsties són exactament les mateixes en els diferents grups d'estudi, si hi ha diferències en l'abandonament de l'estudi entre els grups es deuran a aspectes relacionats amb les intervencions investigades (diferències d'eficàcia o de seguretat).

S'han proposat diversos indicadors de la relació benefici-risc, tot i que cap d'ells és acceptat per les agències reguladores europea i nord-americana (EMA i FDA), que empren metodologies qualitatives per determinar aquesta relació (203–206).⁶ Un dels grups d'estimadors més emprats són els que ponderen la relació benefici-risc a partir del *number needed to treat* (NNT) i del *number needed to harm* (NNH), i el quocient NNT/NNH és un dels més emprats. Aquest estimador presenta alguns problemes, el més important del quals és que el valor obtingut depèn de dues mesures independents (l'eficàcia i la seguretat) i, per tant, en funció de com es defineixi cada una d'elles el valor del quocient canviarà. Per exemple, en el cas del TDAH, si la variable d'eficàcia és la "millora dels símptomes" i la de seguretat és el "desenvolupament d'EA greus", el quocient NNT/NNH serà més favorable que si s'empren la "remissió dels símptomes" i el "desenvolupament de qualsevol EA" com a definicions d'eficàcia i seguretat, respectivament. Aquest problema no es produeix quan s'empren l'abandonament del tractament com estimador de la relació benefici-risc. Existeixen altres índexs que es calculen a partir de modificacions de l'NNT i l'NNH, però tots ells presenten unes limitacions similars a les del quocient NNT/NNH. Una altra mesura és el "temps lliure de símptomes i d'EA". Amb aquesta mesura només és possible un resultat favorable en

⁶ Des de fa poc temps, l'EMA i la FDA utilitzen eines que inclouen diversos ítems que, a partir de les dades d'eficàcia i seguretat, permeten realitzar una avaluació qualitativa de la relació benefici-risc i una presa de decisions de caràcter regulador sistemàtica, estandarditzada i transparent (203,204).

el cas que la intervenció assoleixi la remissió dels símptomes en una proporció important de pacients, fet que no és habitual en molts casos. Aquesta definició es pot relaxar i enlloc del “temps lliure de símptomes” es pot emprar una definició menys ambiciosa, per exemple, el “temps lliure de símptomes greus”. Com en el cas del quocient NNT/NNH, el resultat serà més o menys favorable en funció de la definició emprada. Novament, amb la variable “abandonament del tractament” no es produeix aquest problema.

Sovint s’empren índexs de salut com el *quality-adjusted life years* (QUALY) o el *disability-adjusted life years* (DALY) com estimadors de la relació benefici-risc. Es tracta, però, de mesures subjectives i que presenten risc de biaix de desgast en funció de la proporció d’abandonaments de l’estudi. Més recentment s’han proposat estimadors multidimensionals en els quals s’inclouen diverses variables d’eficàcia i de seguretat ponderades segons la seva rellevància. Tanmateix, la selecció de les variables i del seu pes és un procés subjectiu que presenta una anàlisi i una interpretació complexes. Per la senzillesa en la seva obtenció i interpretació i la manca de biaix de desgast, la variable “abandonament del tractament” és probablement la variable més adequada per ajudar a avaluar la relació benefici-risc d’un tractament simptomàtic.

En aquest punt és important subratllar que l’abandonament del tractament és un estimador de la relació benefici-risc dels tractaments simptomàtics, no l’únic. La valoració definitiva d’aquesta relació ha d’incloure altres variables com l’eficàcia i la seguretat, especialment si l’abandonament del tractament és menor amb el fàrmac que amb placebo, ja que si el fàrmac produís un efecte indesitjat greu probablement la relació benefici-risc seria desfavorable, malgrat que l’abandonament del tractament fos menor amb el fàrmac que amb el placebo. Una situació diferent es produeix quan l’abandonament del tractament és major amb el fàrmac que amb el placebo. Aquest resultat probablement constituïria una prova definitiva que la relació benefici-risc d’un tractament simptomàtic és desfavorable i, per tant, caldria desaconsellar-ne el seu ús.

L’abandonament del tractament ha estat una variable de resultats emprada en nombrosos estudis que han investigat intervencions farmacològiques en el tractament de la depressió major (207–211), mania aguda (212), dependència de substàncies (213–216) i esquizofrènia (217–220), amb resultats favorables a la intervenció d’estudi respecte del placebo en alguns casos (214,215,221).⁷ Fins ara, cap estudi no ha avaluat

⁷ En molts d’aquests estudis (207–209,212,217–220) es compara l’abandonament de l’estudi que s’interpreta com abandonament del tractament.

l'efecte del tractament farmacològic en l'abandonament del tractament en pacients amb TDAH. Aquesta tesi investiga la relació benefici-risc del tractament farmacològic en adults amb TDAH⁸ emprant com a variable principal l'abandonament del tractament.

Relació benefici-risc del tractament farmacològic en pacients amb TDAH i TUS

L'avaluació de la relació benefici-risc del tractament farmacològic del TDAH mereix una consideració específica en pacients amb un TUS comòrbid. En primer lloc perquè, en la mesura que aquests pacients presenten dos trastorns interrelacionats, l'avaluació de l'eficàcia del tractament ha d'incloure mesures d'ambdós i, per tant, a més de l'estudi de l'eficàcia sobre el TDAH cal determinar l'eficàcia sobre el TUS, essent, en aquest cas, el consum o abstinència de drogues la variable més emprada.

En segon lloc, perquè els psicoestimulants tenen efectes euforitzants (222) i els pacients amb un TUS és probable que presentin un risc augmentat d'abús d'aquests medicaments. A més, no està clar si aquests medicaments poden augmentar el consum de drogues o provocar una recaiguda en pacients abstinentes; és el que es coneix com l'efecte gatell (223).

Un darrer aspecte que afecta la seguretat d'aquests fàrmacs en aquesta població és la possibilitat d'interaccions entre els fàrmacs per al TDAH i les drogues utilitzades. En aquest sentit s'ha descrit un augment dels efectes cardiovasculars de la cocaïna en pacients en tractament amb metilfenidat, probablement com a conseqüència d'una interacció farmacodinàmica (224).

Aquests dubtes sobre la relació benefici-risc del tractament farmacològic en pacients amb TDAH i TUS comòrbid podria explicar que, en la pràctica clínica, els pacients amb TDAH i TUS comòrbid habitualment no rebin tractament farmacològic per al TDAH (225,226).

⁸ Convé avaluar l'efecte del tractament farmacològic sobre l'abandonament del tractament en nens i en adults per separat ja que, en la població adulta, la decisió de continuar o deixar el tractament la pren el propi pacient mentre que en nens i adolescents el paper dels pares en aquesta decisió és cabdal i, per tant, són dues poblacions que es poden comportar de forma diferent en relació a l'abandonament del tractament.

La metodologia d'estudi: la revisió sistemàtica metanalítica

La metodologia estàndard per determinar l'eficàcia d'una intervenció és l'ACA controlat amb placebo. L'EMA i la FDA exigeixen la demostració d'eficàcia respecte al placebo emprant aquesta metodologia d'estudi. Atès que la variable d'eficàcia habitualment emprada és la gravetat dels símptomes del TDAH, els ACA estan dissenyats per demostrar la superioritat de la intervenció d'estudi respecte del placebo en aquesta variable. Per tant, la grandària de la mostra està calculada per satisfer aquest objectiu d'estudi. En la mesura que els fàrmacs provoquen efectes indesitjats i que hi ha pacients que abandonen el tractament per aquest motiu, això pot compensar, totalment o parcialment, els abandonaments per manca d'eficàcia que es produeixen en el grup que rep placebo i, per tant, la diferència en l'abandonament per qualsevol causa entre el fàrmac i el placebo serà habitualment petita o, si més no, menor que l'eficàcia i, per tant, els ACA no tindran el poder estadístic adequat per identificar diferències en l'abandonament del tractament entre les intervencions d'estudi. Per poder estudiar adequadament l'efecte sobre aquesta variable hi ha dues possibilitats. La primera seria realitzar un ACA emprant com a variable principal l'abandonament del tractament. El problema d'aquesta metodologia és el seu cost i la dificultat logística. Alternativament, es pot realitzar una revisió sistemàtica metanalítica (RSMA) d'ACA.

La RSMA és una metodologia que consisteix en una anàlisi exhaustiva de tots els estudis disponibles que comparteixen població, intervencions, comparacions i variables d'estudi (227,228). Aquesta anàlisi és doble. D'una banda hi ha la qualitativa (229,230), que consisteix en la determinació del risc de biaix dels estudis inclosos a partir de l'avaluació de la metodologia emprada en els ACA per assignar les intervencions d'estudi, el seu emmascarament, la gestió dels abandonaments i la publicació selectiva dels resultats. D'altra banda, la RSMA permet una anàlisi quantitativa. Aquesta anàlisi consisteix en la combinació dels efectes observats en cada estudi. La metodologia estadística que permet aquesta anàlisi és la metanàlisi. Aquesta metodologia permet calcular un efecte global. Una virtut de la RSMA respecte de l'ACA sovint és que, en la mesura en què en una RSMA s'inclouen diferents ACA, augmenta la representativitat de la població investigada (227,228).

La metanàlisi permet calcular també la variabilitat de l'efecte individual entre els estudis inclosos; és el que s'anomena heterogeneïtat. A més, per mitjà de la metodologia de la metaregressió o de l'anàlisi de subgrups es poden identificar les covariables que expliquen la variabilitat dels resultats entre els estudis inclosos en la

RSMA (230–232). Aquestes covariables poden ser de tres tipus: relacionades amb les característiques del disseny dels ACA, dels pacient i de les intervencions investigades. Les covariables relacionades amb el disseny fan referència a qüestions com el número de centres o la presència d'un període de preinclusió o *lead-in* durant el qual els pacients reben placebo o el fàrmac d'estudi. Les covariables relacionades amb les característiques dels pacients són l'edat, el sexe o la presència de comorbiditats. Finalment, el tipus de fàrmacs, la durada del tractament o l'administració d'intervencions concomitants són covariables relacionades amb les característiques de la intervenció. Totes aquestes covariables poden modificar l'efecte de la intervenció investigada i, per tant, poden explicar l'heterogeneïtat detectada amb la metanàlisi. L'estudi de l'efecte d'aquestes covariables es pot realitzar en el context d'un ACA, per exemple estratificant els resultats en funció de l'edat o el sexe, o comparant directament un fàrmac psicoestimulant amb un no-psicoestimulant. No obstant això, l'efecte de les covariables relacionades amb el disseny és molt més difícil d'estudiar amb un ACA i, en canvi, és relativament senzill i ràpid fer-ho amb una metaregressió.

Una altra qüestió que permet estudiar la RSMA és el biaix de publicació (233). Aquest biaix es produeix com a conseqüència de la publicació selectiva dels estudis, o de certs resultats dels estudis, quan són positius. Aquest biaix tendeix a exagerar l'eficàcia i seguretat de les intervencions investigades. La RSMA permet minimitzar l'efecte d'aquest biaix a través de la cerca exhaustiva dels estudis, en particular de la literatura gris (234), i l'obtenció de dades addicionals a través del contacte directe amb els autors dels ACA inclosos. Malgrat aquest esforç, tota RSMA corre el risc de donar uns resultats esbiaixats com a conseqüència de l'ocultació d'alguns resultats. Existeixen metodologies estadístiques per imputar els resultats dels estudis potencialment no publicats. No obstant això, el seu ús és controvertit i, habitualment, es desaconsella la seva utilització (233).

Nombroses RSMA han investigat l'eficàcia del tractament farmacològic del TDAH en l'adult (180,182–190). No obstant això, poques han investigat l'efecte de covariables en la variabilitat dels resultats (181,183–185,187). A més, cap d'elles no s'ha centrat en l'abandonament del tractament ni ha considerat globalment el tractament farmacològic, sinó que s'han centrat en intervencions concretes. Un estudi global de l'eficàcia, la seguretat i l'abandonament del tractament farmacològic en pacients adults amb TDAH i dels factors relacionats amb la variabilitat dels resultats dels ACA pot ajudar a establir la relació benefici-risc d'aquestes intervencions, millorar el disseny dels ACA i adaptar el tractament farmacològic a les característiques dels pacients.

Tampoc existeix cap RSMA que hagi investigat l'eficàcia, la seguretat i l'abandonament del tractament farmacològic en pacients amb TDAH i TUS comòrbid. Un estudi d'aquestes característiques facilitaria la presa de decisions terapèutiques en aquests pacients, ja que integraria les evidències disponibles en aquest camp.

HIPÒTESI

Tenint en compte que 1) els fàrmacs emprats per al tractament del TDAH milloren les alteracions de les funcions executives que s'observen en pacients adults amb TDAH, 2) aquests pacients presenten freqüentment un TUS comòrbid que probablement és secundari al TDAH, i 3) tot i que s'han descrit efectes indesitjats freqüents amb aquests fàrmacs, que rarament són greus, aquesta tesi planteja la següent hipòtesi:

1. En adults amb TDAH, el tractament farmacològic disminueix la gravetat dels símptomes respecte del placebo, i malgrat augmentar la incidència d'EA, s'associa amb un menor abandonament del tractament. En pacients amb TDAH i TUS comòrbid, el tractament farmacològic del TDAH millora, a més, l'abstinència de drogues.

OBJECTIUS

Objectiu general

1. Estudiar l'eficàcia sobre els símptomes del TDAH, la seguretat i l'abandonament del tractament de les intervencions farmacològiques pel TDAH en els pacients adults amb TDAH i l'eficàcia sobre l'abstinència de droga en pacients amb TDAH i TUS comòrbid.

Objectius específics

1. Estudiar l'eficàcia sobre els símptomes del TDAH, la seguretat i l'abandonament del tractament farmacològic en els pacients adults amb TDAH.
2. Estudiar l'efecte de les variables relacionades amb les característiques del disseny dels estudis, els pacients, i les intervencions en l'eficàcia sobre els símptomes del TDAH, la seguretat i l'abandonament del tractament del TDAH en adults.
3. Estudiar l'eficàcia sobre els símptomes del TDAH i l'abandonament del tractament del metilfenidat i de cada una de les seves formulacions farmacèutiques en els pacients adults amb TDAH.
4. Estudiar l'eficàcia sobre els símptomes del TDAH i l'abandonament del tractament de l'atomoxetina en els pacients adults amb TDAH.
5. Estudiar l'eficàcia sobre els símptomes del TDAH i el consum de substàncies, la seguretat i l'abandonament del tractament farmacològic del TDAH en els pacients amb un TDAH i TUS comòrbid.
6. Descriure el risc de biaix dels ACA que han investigat l'eficàcia i la seguretat del tractament farmacològic del TDAH en adults i en pacients amb TDAH i TUS comòrbid.

MÈTODES I RESULTATS

Es presenten els quatre articles que constitueixen aquesta tesi en el següent ordre:

Article 1:

Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233:187-97.

Article 2:

Castells X, Cunill R, Capellà D. Treatment discontinuation with methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:347-56.

Article 3:

Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:961-9.

Article 4:

Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder with co-morbid drug dependence. *J Psychopharmacol* 2015;29:15-23.

Article 1:

Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233:187-97.

Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a metaanalysis and meta-regression in over 9000 patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233:187-97

<http://dx.doi.org/10.1007/s00213-015-4099-3>

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Abstract

Rationale

The factors underlying the variability in the results of randomized, placebo-controlled clinical trials (RPCCT) assessing pharmacological interventions for adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) are not fully understood.

Methods

A systematic review and meta-analysis of RPCCT comparing pharmacological treatment and placebo in adults with ADHD was carried out. The study outcomes were all-cause treatment discontinuation, efficacy on ADHD symptoms, and safety. Patient-, intervention-, and study design-related covariates were collected. Meta-regression methods were applied.

Results

Forty-four studies involving 9952 patients were included. All-cause treatment discontinuation was slightly higher with pharmacological treatment than with placebo (odds ratio (OR) = 1.18; 95 % confidence interval (CI) 1.02, 1.36; $p = 0.003$). A better outcome on all-cause treatment discontinuation was observed in studies that provided concomitant psychotherapy when compared to those that did not (rate of OR (ROR) = 0.68, $p = 0.048$). Pharmacological treatment was efficacious for reducing ADHD symptoms (standardized mean difference (SMD) = 0.45; 95 % CI 0.37, 0.52; $p < 0.00001$), with stronger intervention effects found in studies investigating stimulant drugs (difference of SMD (Diff SMD) = 0.18, $p = 0.017$), in shorter studies (Diff SMD = -0.01 , $p = 0.044$), and when clinician-rated scales were used (Diff SMD = 0.44, $p < 0.0001$). Pharmacological treatment was associated with more frequent adverse events (AEs) (OR = 2.29; 95 % CI 1.97, 2.66; $p = 0.006$). Studies with a lead-in phase and with a higher proportion of patients previously treated with stimulants were associated with a better safety outcome (ROR = 0.59, $p = 0.017$; ROR = 0.98, $p = 0.036$, respectively).

Conclusion

Pharmacological treatment provides mild symptom improvement but is associated with frequent AEs and higher treatment discontinuation than placebo, particularly when no concomitant psychotherapy is administered. Stimulants appear more efficacious than non-stimulant drugs and

the former should be preferred over the latter. The efficacy of pharmacological treatment should be monitored over time because it may decrease progressively.

Keywords

Attention deficit hyperactivity disorder

Systematic review

Meta-analysis

Meta-regression

Efficacy

Safety

Placebo-controlled clinical trial

ELECTRONIC SUPPLEMENTARY MATERIAL

PubMed

(methylphenidate OR dexamethylphenidate OR amphetamine* OR amfetamine* OR dexamphetamine OR dexamfetamine OR dextroamphetamine OR dextroamfetamine OR "mixed amphetamine salts" OR "mixed amfetamine salts" OR lisdexamphetamine OR lisdexamfetamine OR atomoxetine OR tomoxetine OR bupropion OR modafinil OR clonidine OR guanfacine OR tricyclic* OR desipramine OR imipramine OR clomipramine) AND ("attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR adhd OR "minimal brain" OR "hyperkinetic disorder" OR "attention deficit") AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] clinical trials[mh] OR (clinical trial[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (latin square[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR prospective*[tw] OR volunteer[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]))

CENTRAL

(methylphenidate OR dexamethylphenidate OR amphetamine* OR amfetamine* OR dexamphetamine OR dexamfetamine OR dextroamphetamine OR dextroamfetamine OR "mixed amphetamine salts" OR "mixed amfetamine salts" OR lisdexamphetamine OR lisdexamfetamine OR atomoxetine OR tomoxetine OR bupropion OR modafinil OR clonidine OR guanfacine OR tricyclic* OR desipramine OR imipramine OR clomipramine) AND ("Attention deficit disorder with hyperactivity" OR ADHD OR "minimal brain" OR "hyperkinetic

	disorder" OR "attention deficit")
PsychINFO	(methylphenidate OR dexamethylphenidate OR amphetamine* OR amfetamine* OR dexamphetamine OR dexamfetamine OR dextroamphetamine OR dextroamfetamine OR "mixed amphetamine salts" OR "mixed amfetamine salts" OR lisdexamphetamine OR lisdexamfetamine OR atomoxetine OR tomoxetine OR bupropion OR modafinil OR clonidine OR guanfacine OR tricyclic* OR desipramine OR imipramine OR clomipramine) AND (attention deficit OR hyperactivity OR ADHD OR minimal brain) AND random*
clinicaltrials.gov	"attention deficit disorder with hyperactivity" OR ADHD OR "minimal brain" OR "hyperkinetic disorder" OR "attention deficit"
clinicaltrialsregister.eu (eudraCT)	"attention deficit disorder with hyperactivity" OR ADHD OR "minimal brain" OR "hyperkinetic disorder" OR "attention deficit"
Controlled-trials.com	"attention deficit disorder with hyperactivity" OR ADHD

Online resource 1: Bibliographic search syntax that was used in the following datasets: PubMed, CENTRAL, PsycINFO, clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu and controlled-trials.com.

Citations identified through:

- PubMed: N = 2105
- CENTRAL: N = 1415
- PsycINFO: N = 61
- clinicaltrials.gov: N = 933
- clinicaltrialsregister.eu: N = 45
- Controlled-trials: N= 86
- handsearch: N = 0



Potentially relevant citations
identified and screened for retrieval:

N = 165



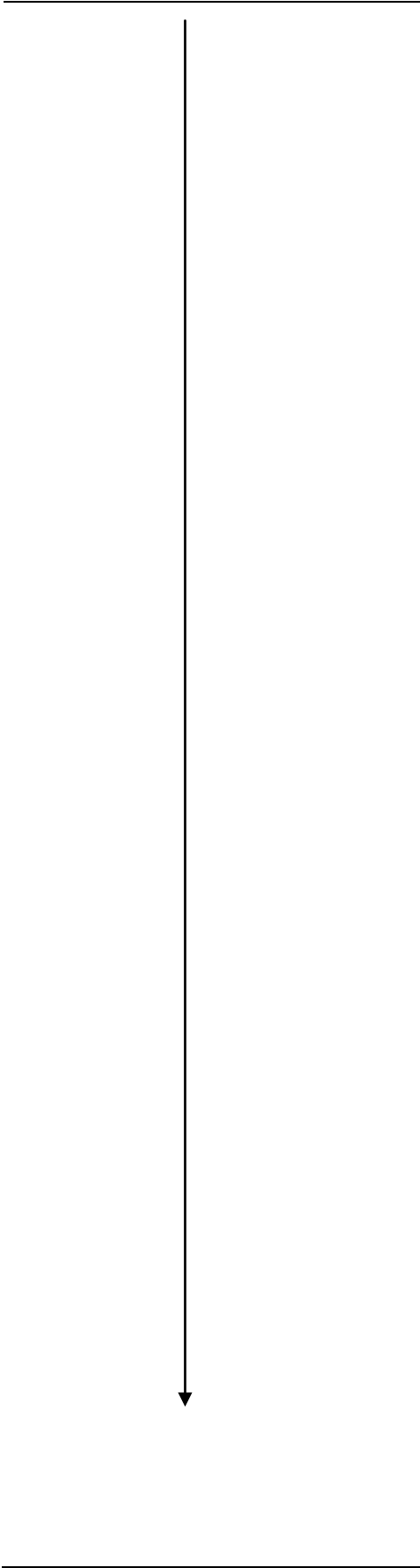
Studies excluded after reading:

N = 122

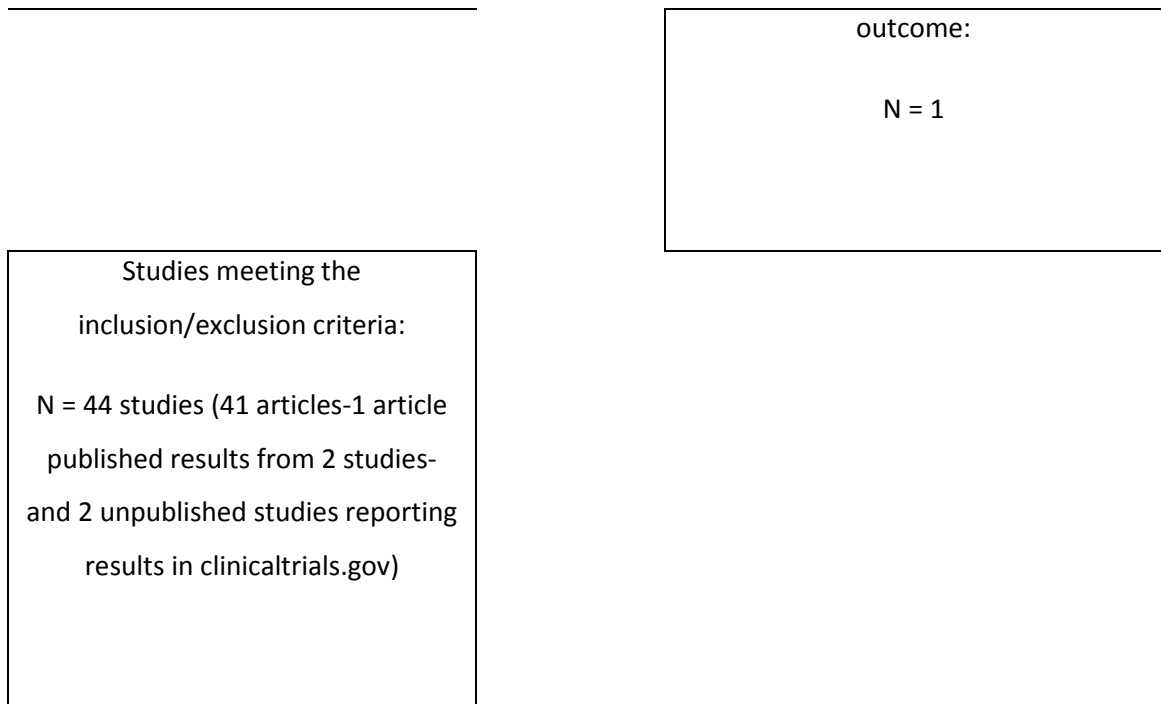
Reasons:

Secondary analyses of an already
included RPCCT study:

N = 43



- Cross-over design:
N = 31
- Open label study:
N = 18
- Pooled analyses of already included studies:
N = 15
- Not placebo-controlled study:
N = 5
- Withdrawal study:
N = 2
- Laboratory setting:
N = 2
- Not RPCCT:
N = 1
- Not outpatients:
N = 1
- Study duration of less than 3weeks:
N = 1
- ADHD diagnostic criteria other than DSM:
N = 2
- Missing information on primary study



Online resource 2: Flow diagram of the study selection process. Last search January 3rd 2015

Abbreviations: RPCCT = Randomised Placebo-Controlled Clinical Trial

Online resource 3: References of the articles included.

Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y, Biederman J; 303 Study Group (2008) Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 69:1364-73

Adler LA, Spencer TJ, Levine LR, Ramsey JL, Tamura R, Kelsey D, Ball SG, Allen AJ, Biederman J (2008) Functional outcomes in the treatment of adults with ADHD. *J Atten Disord* 11:720-7

Adler LA, Zimmerman B, Starr HL, Silber S, Palumbo J, Orman C, Spencer T (2009) 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* 29:239-47

Adler LA, Liebowitz M, Kronenberger W, Qiao M, Rubin R, Hollandbeck M, Deldar A, Schuh K, Durell T (2009) Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depress Anxiety* 26:212-21

Adler LA, Spencer T, Brown TE, Holdnack J, Saylor K, Schuh K, Trzepacz PT, Williams DW, Kelsey D (2009) Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-month, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol* 29:44-50

Adler LA, Dirks B, Deas PF, Raychaudhuri A, Dauphin MR, Lasser RA, Weisler RH (2013) Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 74:694-702

Arnold VK, Feifel D, Earl CQ, Yang R, Adler LA (2014) A 9-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of modafinil as treatment for adults with ADHD. *J Atten Disord* 18:133-44

Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, Dunkel S, Dougherty M, Aleari M, Spencer T (2006) A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 59:829-35

Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Kotarski M, Spencer T (2010) A randomized, 3-phase, 34-week, double-blind, long-term efficacy study of osmotic-release oral system-methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 30:549-53

Casas M, Rösler M, Sandra Kooij JJ, Ginsberg Y, Ramos-Quiroga JA, Heger S, Berwaerts J, Dejonckheere J, van der Vorst E, Schäuble B (2013) Efficacy and safety of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a 13-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *World J Biol Psychiatry* 14:268-81

Durell TM, Adler LA, Williams DW, Deldar A, McGough JJ, Glaser PE, Rubin RL, Pigott TA, Sarkis EH, Fox BK (2013) Atomoxetine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults with assessment of functional outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 33:45-54

Goto T, Hirata Y, Takita Y, Trzepacz PT, Allen AJ, Song DH, Gau SS, Ichikawa H, Takahashi M (2013) Efficacy and Safety of Atomoxetine Hydrochloride in Asian Adults With ADHD: A Multinational 10-Week Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Asian Study. *J Atten Disord* Nov 7 [Epub ahead of print]

Huss M, Ginsberg Y, Tvedten T, Arngrim T, Philipsen A, Carter K, Chen CW, Kumar V (2014) Methylphenidate hydrochloride modified-release in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Adv Ther* 31:44-65

Kollins SH, English JS, Itchon-Ramos N, Chrisman AK, Dew R, O'Brien B, McClernon FJ (2014) A pilot study of lisdexamfetamine dimesylate (LDX/SPD489) to facilitate smoking cessation in nicotine-dependent adults with ADHD. *J Atten Disord* 18:158-68

Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Guterstam J, Beck O, Philips B, Franck J (2014) Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder and drug relapse in criminal offenders with substance dependence: a 24-week randomized placebo-controlled trial. *Addiction* 109:440-9

Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Beck O, Franck J (2010). Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine abusers: a pilot study. *Drug Alcohol Depend* 108:130-3

Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Holman TL, Moser DJ, Paulsen JS (2001) Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Ann Clin Psychiatry* 13:129-34

Levin ED, Conners CK, Silva D, Canu W, March J (2001) Effects of chronic nicotine and methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Exp Clin Psychopharmacol* 9:83-9

Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F (2007) Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend* 87:20-9

Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Kalbag AS, Garawi F, Nunes EV (2006) Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend* 81:137-48

McRae-Clark AL, Carter RE, Killeen TK, Carpenter MJ, White KG, Brady KT (2010) A placebo-controlled trial of atomoxetine in marijuana-dependent individuals with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Addict* 19:481-9

Medori R, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Kooij JJ, Niemelä A, Trott GE, Lee E, Buitelaar JK (2008) A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 63:981-9

Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, Kelsey D, Wernicke J, Dietrich A, Milton D (2003) Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 53:112-20

NCT00553319 Study of Adderall-XR for the Treatment of Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Cocaine Dependence (CAMP)

NCT00937040 Adult Study / OROS Methylphenidate Hydrochloride (HCL) (OROS MPH) in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)

Reimherr FW, Hedges DW, Strong RE, Marchant BK, Williams ED (2005) Bupropion SR in adults with ADHD: a short-term, placebo-controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat* 1:245-51

Retz W, Rösler M, Ose C, Scherag A, Alm B, Philipsen A, Fischer R, Ammer R; Study Group (2012) Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: a randomized placebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate. *World J Biol Psychiatry* 13:48-59

Rösler M, Fischer R, Ammer R, Ose C, Retz W (2009) A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259:120-9

Schubiner H, Saules KK, Arkfen CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, Edwards A, Donlin J, Pihlgren E (2002) Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 10:286-94

Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, Mick E, Aleari M, Herzig K, Faraone S (2005) A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57:456-63

Spencer TJ, Adler LA, McGough JJ, Muniz R, Jiang H, Pestreich L; Adult ADHD Research Group (2007) Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 61:1380-7

Spencer TJ, Adler LA, Weisler RH, Youcha SH (2008) Triple-bead mixed amphetamine salts (SPD465), a novel, enhanced extended-release amphetamine formulation for the treatment of adults with ADHD: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 69:1437-48

Sutherland SM, Adler LA, Chen C, Smith MD, Feltner DE (2012) An 8-week, randomized controlled trial of atomoxetine, atomoxetine plus buspirone, or placebo in adults with ADHD. *J Clin Psychiatry* 73:445-50

Takahashi N, Koh T, Tominaga Y, Saito Y, Kashimoto Y, Matsumura T (2014) A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of osmotic-controlled release oral delivery system methylphenidate HCl in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in Japan. *World J Biol Psychiatry* 15:488-98

Weisler RH, Biederman J, Spencer TJ, Wilens TE, Faraone SV, Chrisman AK, Read SC, Tulloch SJ (2006) Mixed amphetamine salts extended-release in the treatment of adult ADHD: a randomized, controlled trial. *CNS Spectr* 11:625-39

Weisler RH, Pandina GJ, Daly EJ, Cooper K, Gassmann-Mayer C; 31001074-ATT2001 Study Investigators (2012) Randomized clinical study of a histamine H3 receptor antagonist for the treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 26:421-34

Weiss M, Hechtman L; Adult ADHD Research Group (2006) A randomized double-blind trial of paroxetine and/or dextroamphetamine and problem-focused therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *J Clin Psychiatry* 67:611-9

Wilens TE, Biederman J, Prince J, Spencer TJ, Faraone SV, Warburton R, Schleifer D, Harding M, Linehan C, Geller D (1996). Six-week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 153:1147-53

Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Girard K, Doyle R, Prince J, Polisner D, Solhkhah R, Comeau S, Monuteaux MC, Parekh A (2001) A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 158:282-8

Wilens TE, Haight BR, Horrigan JP, Hudziak JJ, Rosenthal NE, Connor DF, Hampton KD, Richard NE, Modell JG (2005) Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 57:793-801

Wilens TE, Adler LA, Weiss MD, Michelson D, Ramsey JL, Moore RJ, Renard D, Brady KT, Trzepacz PT, Schuh LM, Ahrbecker LM, Levine LR; Atomoxetine ADHD/SUD Study Group (2008) Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend* 96:145-54

Winhusen TM, Somoza EC, Brigham GS, Liu DS, Green CA, Covey LS, Croghan IT, Adler LA, Weiss RD, Leimberger JD, Lewis DF, Dorer EM (2010) Impact of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) treatment on smoking cessation intervention in ADHD smokers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 71:1680-8

Young JL, Sarkis E, Qiao M, Wietecha L (2011) Once-daily treatment with atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 34:51-60

Name	N total	Comor-bidity	N sites	Lead-in	Compensation	Drug	Stimulant	Dosification flexible	Duration (wks)	Psychotherapy	% men	Age	Prior stimulant	Inv-Rated	Efficacy measure	Severity	Bias discontinuation	Bias efficacy	Bias AE discontinuation	Bias LoE	Bias any AE
Adler 2008a	410	No	22	No	No	ATX	No	Yes	26	No	58,5	36,8	24,1	No	CAARS: Self: SV	65	No	Yes	No	No	Yes
Adler 2008b	420	No	48	No	No	LIS	Yes	No	4	No	54,3	35,1	–	Yes	ADHD-RS-IV	75,4	No	No	No	No	No
Adler 2009a	501	No	21	No	No	ATX	No	No	26	No	50,7	37,57	25,1	Yes	CAARS: Inv: SV	58,3	No	Yes	No	No	Yes
Adler 2009b	442	Yes	30	Yes	No	ATX	No	Yes	14	No	53,6	38	24	Yes	CAARS: Inv: SV	56,3	No	No	No	No	No
Adler 2009c	229	No	27	No	No	MPH	Yes	Yes	7	No	56,2	39,03	–	Yes	AISRS	71	No	No	No	No	No
Adler 2013	161	No	35	No	No	LIS	Yes	Yes	10	No	52,2	34,5	–	Yes	ADHD-RS-IV	73,9	No	No	No	No	No
Arnold 2014	338	No	18	No	No	MOD	No	No	9	No	59,8	39,3	–	No	ASRS	–	No	No	No	No	No
Biederman 2006	149	No	–	No	No	MPH	Yes	Yes	6	No	51,8	35,3	–	–	–	–	No	No	No	No	No
Biederman 2010	227	No	1	No	No	MPH	Yes	Yes	6	No		35,6	–	–	–	–	No	No	No	No	No
Casas 2013	279	No	42	No	No	MPH	Yes	No	13	No	52,3	35,7	–	Yes	CAARS:O: SV	67,6	No	No	No	No	No
Durell 2013	445	No	32	No	No	ATX	No	Yes	12	No	57,3	24,7	36,4	Yes	CAARS:Inv: SV	72,3	No	No	No	No	No
Goto 2013	391	No	45	No	–	ATX	No	Yes	10	No	47,7	32,3	21,9	Yes	CAARS:Inv: SV	62,1	No	Yes	No	No	Yes
Huss 2014	725	No	68	No	No	MPH	Yes	No	9	No	54,5	35,4	13,2	Yes	ADHD-RS-IV	72,6	No	No	No	No	No

Name	N total	Comor-bidity	N sites	Lead-in	Compensation	Drug	Stimulant	Dosification flexible	Duration (wks)	Psychotherapy	% men	Age	Prior stimulant	Inv-Rated	Efficacy measure	Severity	Bias discontinuation	Bias efficacy	Bias AE discontinuation	Bias LoE	Bias any AE
Kollins 2012	32	Yes	1	No	No	LIS	Yes	Yes	4	No	62,5	31,4	-	Yes	CAARS:Inv:NS	65,6	No	No	No	No	No
Konstenius 2010	24	Yes	1	No	No	MPH	Yes	Yes	12	Yes	75	37,4	-	Yes	CAARS:O:SV	61,2	No	No	No	No	No
Konstenius 2014	54	Yes	1	No	No	MPH	Yes	Yes	24	Yes	100	41,5	-	-	-	-	No	Yes	No	No	Yes
Kuperman 2001a	18	No	1	Yes	No	MPH	Yes	-	7	No	70	31,9	-	No	ADHD-RS self	60,5	No	No	No	No	No
Kuperman 2001b	19	No	1	Yes	No	BUP	No	-	7	No	70	32,7	-	No	ADHD-RS self	67,4	No	No	No	No	No
Levin 2001	20	No	1	No	No	MPH	Yes	No	4	No	60	37,6	-	-	-	-	No	No	No	No	No
Levin 2006a	49	Yes	5	Yes	Yes	MPH	Yes	Yes	10	Yes	56,9	39,5	-	-	-	70,4	No	No	No	No	No
Levin 2006b	49	Yes	5	Yes	Yes	BUP	No	Yes	10	Yes	56,1	38,5	-	-	-	71,4	No	No	No	No	No
Levin 2007	106	Yes	2	Yes	Yes	MPH	Yes	Yes	13	Yes	83	37	-	-	-	69	No	Yes	No	No	Yes
McRae-Clark 2010	78	Yes	-	No	Yes	ATX	No	No	12	Yes	80,4	29,9	-	Yes	WRAADS	53,4	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Medori 2008	401	No	51	No	No	MPH	Yes	No	5	No	54,4	34	-	Yes	CAARS:O:SV	68	No	No	No	No	No
Michelson 2003a	280	No	17	Yes	No	ATX	No	Yes	10	No	63,6	40,25	46,4	Yes	CAARS:Inv:SV	61,9	No	No	No	No	No
Michelson 2003b	256	No	14	Yes	No	ATX	No	Yes	10	No	66,4	42,08	46,9	Yes	CAARS:Inv:SV	64	No	No	No	No	No
NCT00553319	126	Yes	-	-	-	MAS	Yes	No	14	Yes	84,1	-	-	-	-	-	No	No	No	No	No
NCT00937040	357	No	-	-	-	MPH	Yes	Yes	6	No	53,8	35,7	-	Yes	AISRS	69,3	No	No	No	No	No
Reimherr 2005	59	No	1	Yes	No	BUP	No	Yes	6	No	72,9	34,4	-	Yes	WRAAD	72,1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Name	N total	Comor-bidity	N sites	Lead-in	Compensation	Drug	Stimulant	Dosification flexible	Duration (wks)	Psychotherapy	% men	Age	Prior stimulant	Inv-Rated	Efficacy measure	Severity	Bias discontinuation	Bias efficacy	Bias AE discontinuation	Bias LoE	Bias any AE
															DS						
Retz 2012	162	No	10	No	No	MPH	Yes	Yes	8	Yes	46,9	37,4	33,3	Yes	WRAAD DS	82	No	No	No	No	No
Rösler 2009	359	No	28	No	No	MPH	Yes	Yes	24	Yes	49,6	34,7	38,2	Yes	WRAAD DS	80,4	No	Yes	No	No	Yes
Schubiner 2002	48	Yes	1	No	No	MPH	Yes	Yes	12	Yes	89,6	37,1	–	–	–	–	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Spencer 2005	146	No	1	No	No	MPH	Yes	Yes	6	No	58,2	38,9	7,5	Yes	AISRS	63,7	No	No	No	No	No
Spencer 2007	221	No	18	No	No	dMPH	Yes	No	5	No	57,5	38,7	–	Yes	ADHD-RS-IV	68,5	No	No	No	No	No
Spencer 2008	274	No	39	No	No	MAS	Yes	Yes	7	No	50	36,5	–	Yes	ADHD-RS-IV	–	No	Yes	No	No	Yes
Sutherland 2012	144	No	8	No	No	ATX	No	Yes	7	No	59	37	–	Yes	AISRS	68	No	No	No	No	No
Takahashi 2014	284	No	39	No	No	MPH	Yes	Yes	8	No	49,3	33,7	–	Yes	CAARS:O:SV	58,7	No	No	No	No	No
Weisler 2006	255	No	18	No	No	MAS	Yes	No	4	No	60,1	39,2	22,2	Yes	ADHD-RS-IV	59,4	No	No	No	No	No
Weisler 2012a	111	No	37	No	No	ATX	No	No	6	No	56,2	33,8	–	Yes	ADHD-RS-IV	66,9	No	No	No	No	No
Weisler 2012b	105	No	37	No	No	MPH	Yes	No	6	No	62,4	33,8	–	Yes	ADHD-RS-IV	66,7	No	No	No	No	No
Weiss 2006	49	No	5	Yes	No	dAMP	Yes	Yes	20	Yes	64	37,48	–	Yes	ADHD-RS-IV	59,6	No	No	No	No	No
Wilens 1996	43	No	1	No	No	DMI	No	Yes	6	No	51,2	37,2	0	Yes	ADHD-RS-IIIIR	64,8	No	No	No	No	No
Wilens 2001	40	No	1	No	No	BUP	No	Yes	6	No	55	38,3	–	Yes	ADHD-	59,4	No	No	No	No	No

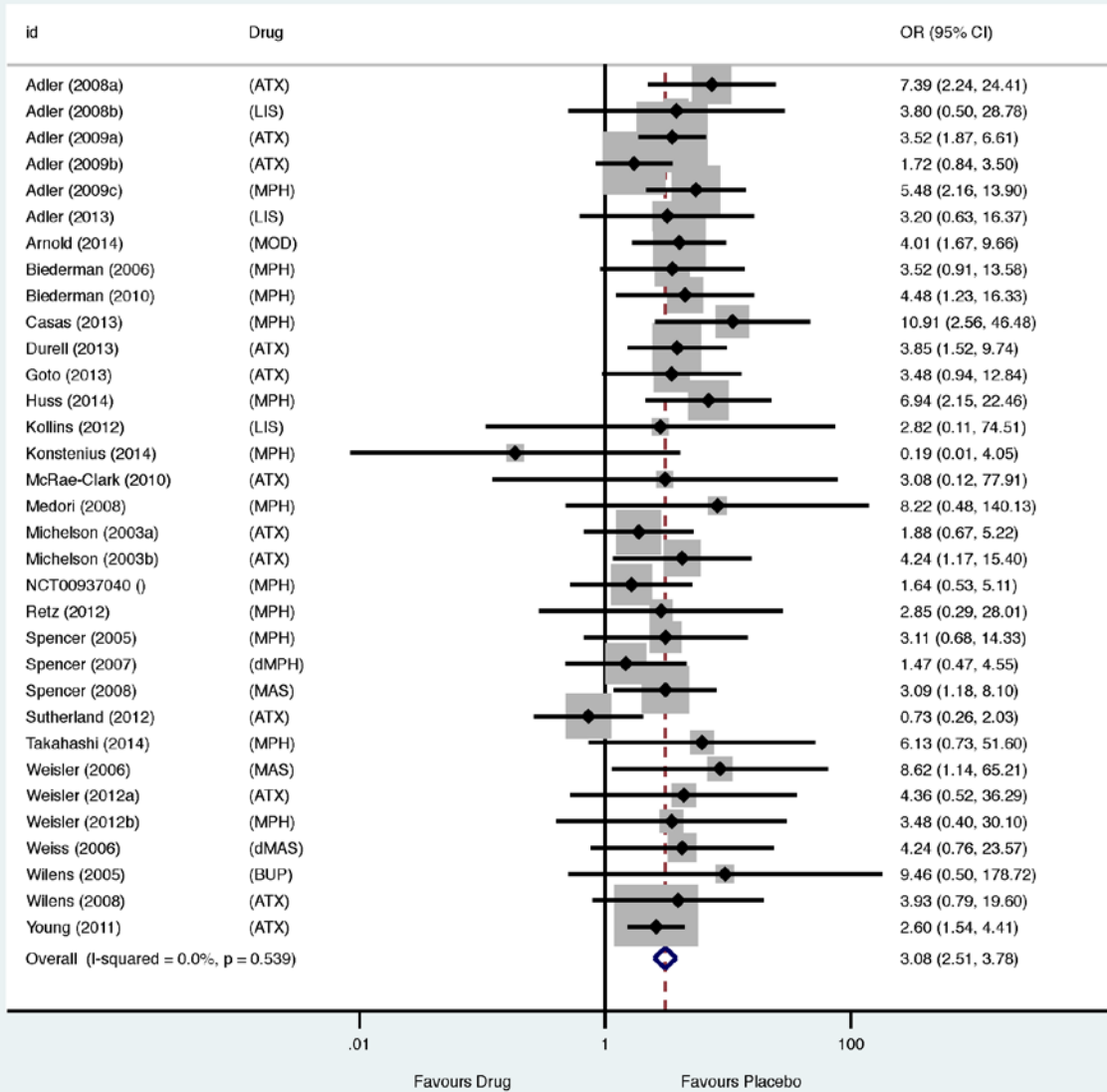
Name	N total	Comor-bidity	N sites	Lead-in	Compensation	Drug	Stimulant	Dosification flexible	Duration (wks)	Psychotherapy	% men	Age	Prior stimulant	Inv-Rated	Efficacy measure	Severity	Bias discontinuation	Bias efficacy	Bias AE discontinuation	Bias LoE	Bias any AE
Wilens 2005	162	No	16	No	Yes	BUP	No	Yes	8	No	59,9	39,8	35,8	Yes	RS-IV ADHD-RS-IV	66,7	No	No	No	No	No
Wilens 2008	147	Yes	14	No	No	ATX	No	Yes	12	No	85	34,6	–	Yes	ASRS	74,6	No	Yes	No	No	Yes
Winhusen 2010	255	Yes	6	No	Yes	MPH	Yes	Yes	11	Yes	56,5	37,8	–	Yes	ADHD-RS-IV	67,4	No	No	No	No	No
Young 2011	502	No	42	No	No	ATX	No	No	24	No	47,6	41,3	16,7	Yes	CAARS: Inv: SV	64,9	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Online resource 4: Characteristics of the studies included.

Levin 2006, Kuperman 2001 and Weisler 2012 are split in two as they provide 2 comparisons for this meta-analysis

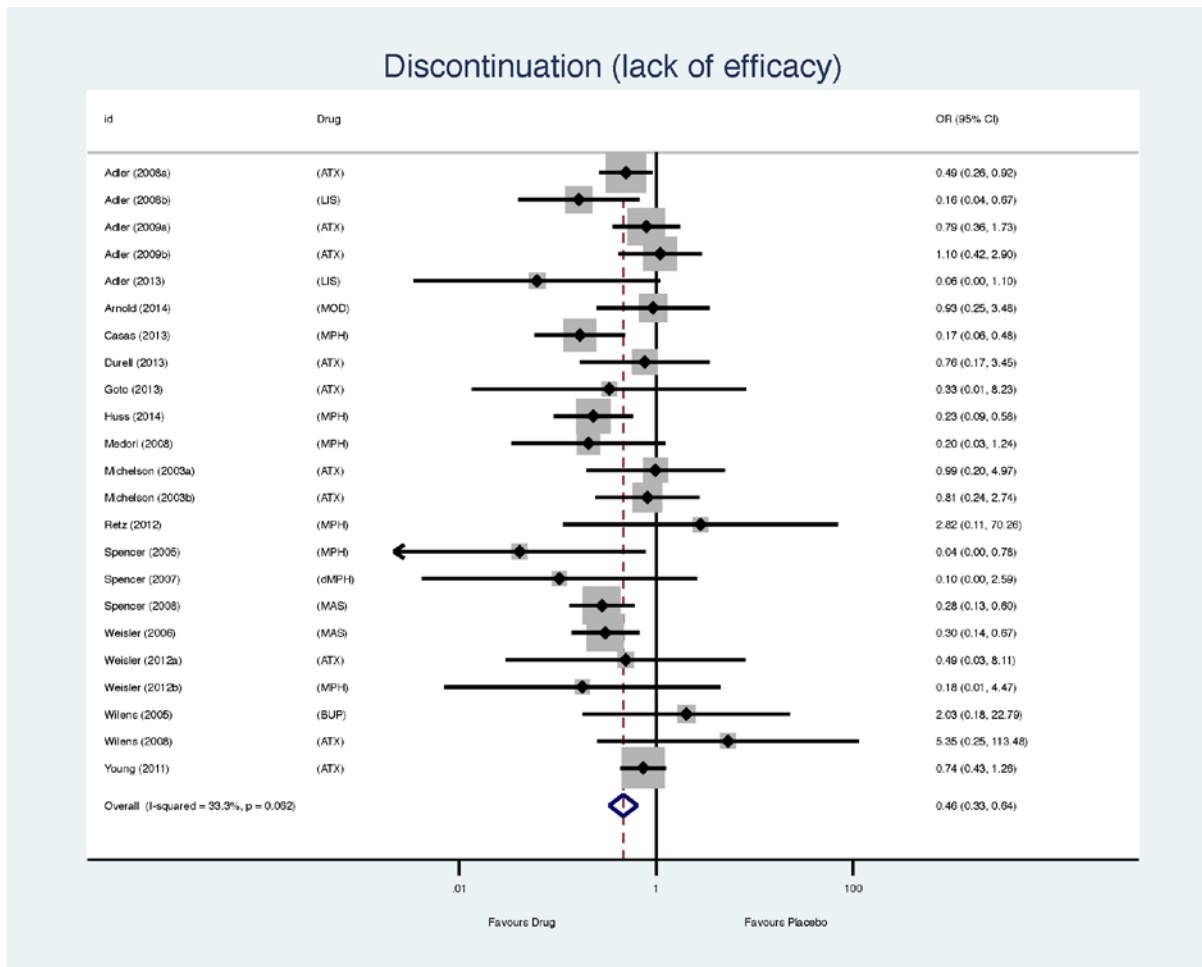
Abbreviations: ADHD-RS-IIIR: ADHD rating scale, DSM-IIIR criteria; ADHD-RS-IV: ADHD rating scale, DSM-IV criteria; ADHD-RS-self: ADHD symptoms checklist severity scale; AEs = Adverse Events; : ADHD investigator symptom rating scale; ASRS: adult self-report scale; ATX: atomoxetine, BUP: bupropion; CAARS: Inv: SV: Conners adult ADHD rating scale, investigator rated, screening version; CAARS: Inv: NS: Conners adult ADHD rating scale, investigator rated, non-specified version; CAARS: Conners adult ADHD rating scale, observer-rated, screening version; CAARS: self: SV: Conners adult ADHD rating scale, self-rated, screening version; dAMP: dexamphetamine; DMI: desipramine; dMPH: dexamethylphenidate; LIS; lisdexamfetamine; LoE = Lack of Efficacy; MAS: mixed amphetamine salts; MOD: modafinil; MPH: methylphenidate; WRAADDs: Wender-Reimherr adult ADHD scale

Discontinuation (adverse events)



Online resource 5: Forest plot of the effect of pharmacological treatment discontinuation due to adverse events in adults with ADHD. On the right (values > 1.0), placebo better than pharmacological treatment.

Abbreviations: ATX: atomoxetine, BUP: bupropion; dAMP: dexamphetamine; DMI: desipramine; dMPH: dexmethylphenidate; LIS; lisdexamfetamine; MAS: mixed amphetamine salts; MOD: modafinil; MPH: methylphenidate



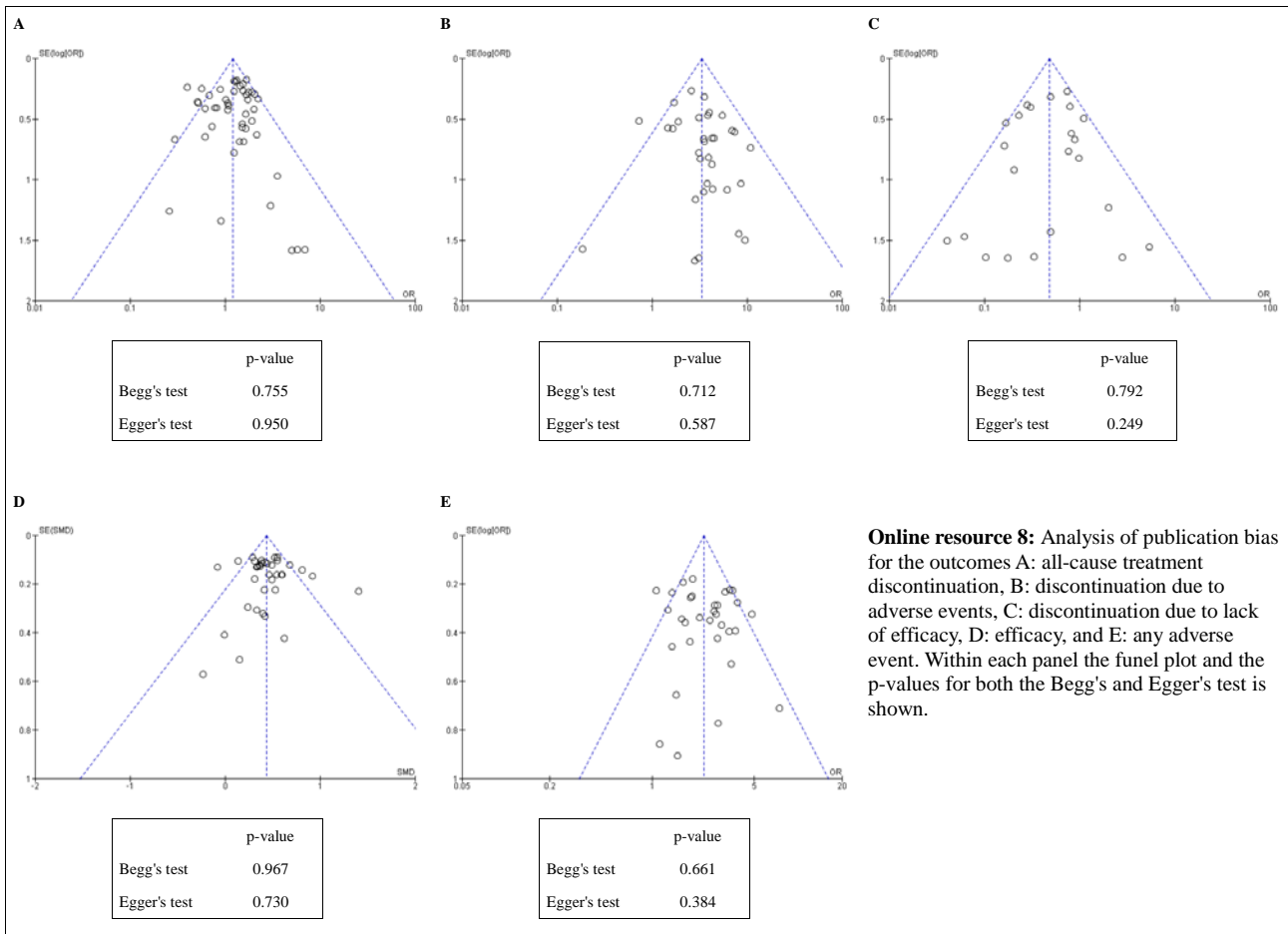
Online resource 6: Forest plot of the effect of pharmacological treatment on discontinuation due to inefficacy in adults with ADHD. On the right (values > 1.0), placebo better than pharmacological treatment.

Abbreviations: ATX: atomoxetine, BUP: bupropion; dAMP: dexamphetamine; DMI: desipramine; dMPH: dexamethylphenidate; LIS; lisdexamfetamine; MAS: mixed amphetamine salts; MOD: modafinil; MPH: methylphenidate

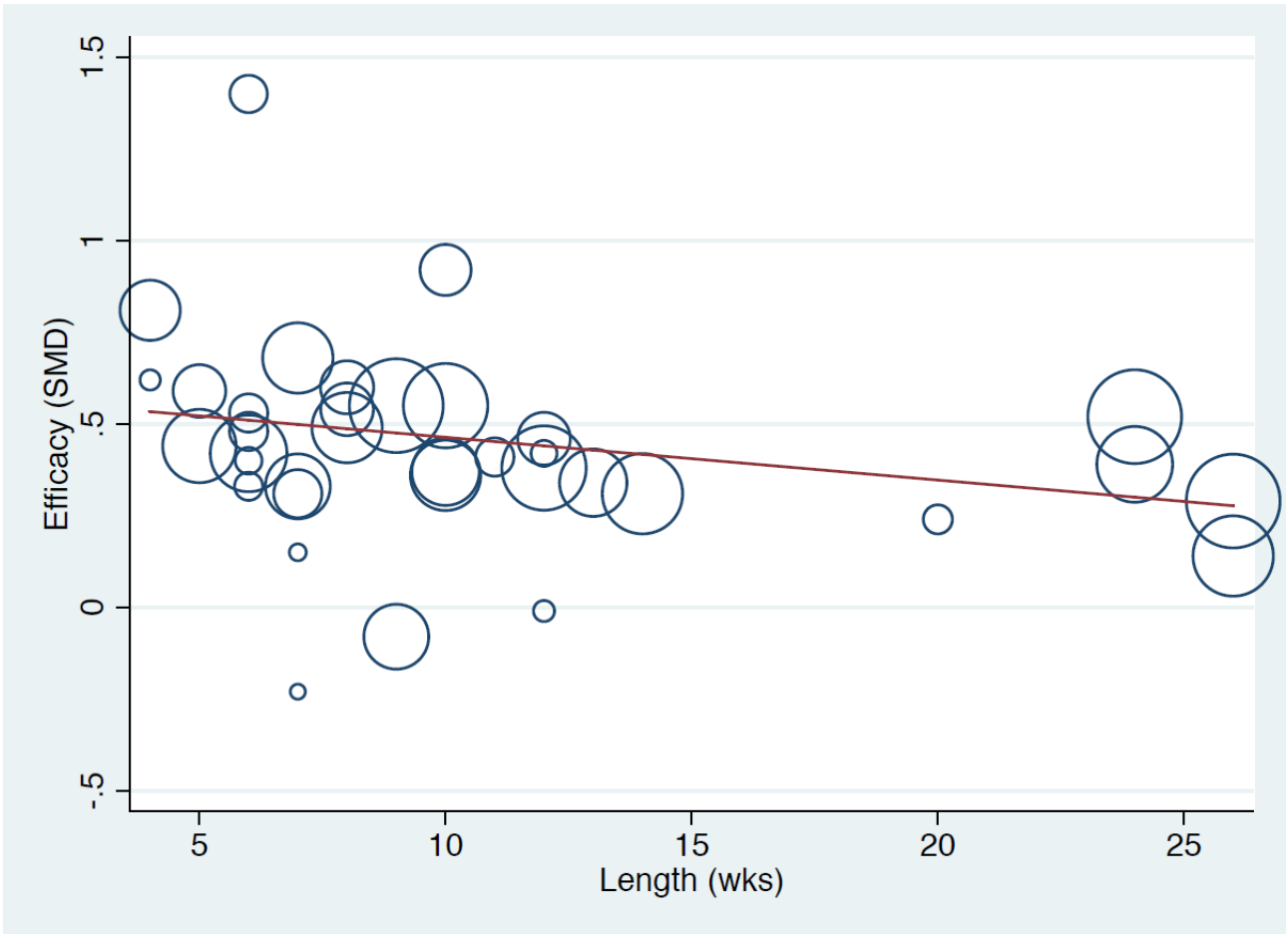
	Effect size	p-value
Discontinuation (OR)	1.17	0.049
Discontinuation due to LoE (OR)	0.44	<0.001
Discontinuation due to AEs (OR)	3.18	<0.001
Efficacy (SMD)	0.46	<0.001
Any AE	2.24	<0.001

Online resource 7: Sensitivity analysis of study outcomes after excluding those studies that scored high risk of bias.

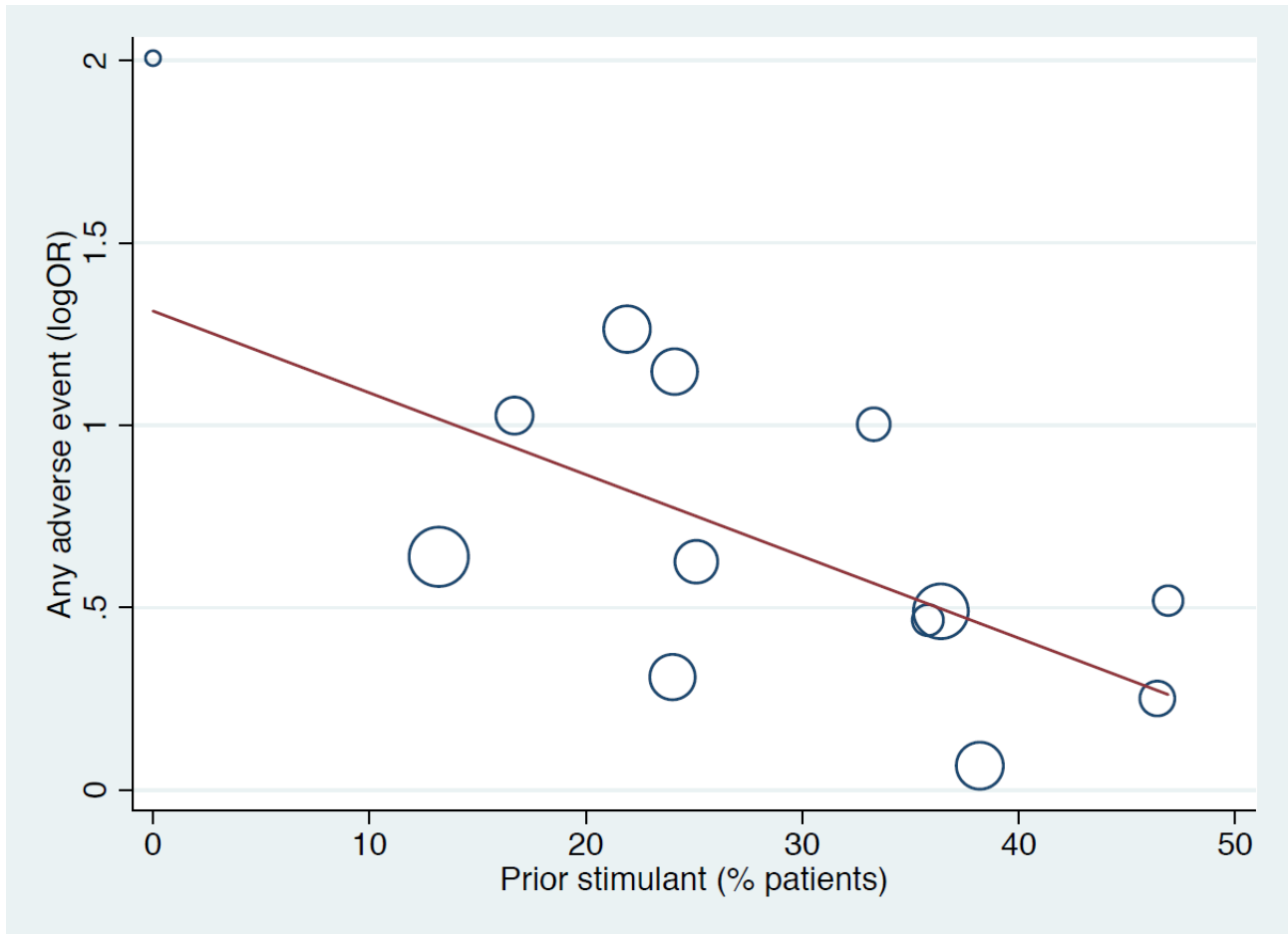
Abbreviations: AE = Adverse Event, LoE = Lack of Efficacy, SMD = Standardized Mean Difference



Online resource 8: Analysis of publication bias for the outcomes A: all-cause treatment discontinuation, B: discontinuation due to adverse events, C: discontinuation due to lack of efficacy, D: efficacy, and E: any adverse event. Within each panel the funnel plot and the p-values for both the Begg's and Egger's test is shown.



Online resource 9: Scatter plot of the relationship between treatment length and the efficacy of pharmacological treatment for ADHD symptoms in adults with ADHD.



Online resource 10: Scatter plot of the relationship between prior stimulant treatment and any adverse events in adults with ADHD.

Article 2:

Castells X, Cunill R, Capellà D. Treatment discontinuation with methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:347-56.

Castells X, Cunill R, Capellà D. Treatment discontinuation with methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:347-56

<http://dx.doi.org/10.1007/s00228-012-1390-7>

© Springer-Verlag 2012

Abstract

Background

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adulthood is increasingly diagnosed and treated. Methylphenidate is frequently advocated as a first-line pharmacological treatment.

Purpose

The aim of our study was to compare all-cause discontinuation rate of methylphenidate and its pharmaceutical presentations with placebo in adults with ADHD.

Methods

This was a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing methylphenidate with placebo in adults with ADHD. All-cause treatment discontinuation was the primary endpoint. The efficacy in reducing ADHD symptoms and safety were the secondary endpoints.

Results

Twelve studies (2,496 patients) met the inclusion criteria. Four racemic methylphenidate and one dextromethylphenidate presentations were investigated. The rate of all-cause treatment discontinuation was greater with methylphenidate than with placebo, but this difference was not statistically significant [odds ratio (OR) 1.19, 95 % confidence interval (95 % CI) 0.82–1.74, $P = 0.37$, $I^2 = 64$ %] This finding reached the conventional threshold of statistical significance after one outlier study was excluded (OR 1.44, 95 % CI 1.14–1.82, $P = 0.002$, $I^2 = 0$). Methylphenidate was more efficacious than placebo for reducing ADHD symptoms and it was associated with a higher proportion of patients dropping out due to adverse effects.

Conclusions

Despite reducing ADHD symptoms, methylphenidate showed no advantage over placebo in terms of treatment discontinuation. More attention should be given in the future to the endpoint “all-cause

treatment discontinuation” when making regulatory decisions and developing clinical guidelines involving the treatment of ADHD in adulthood.

Keywords

Attention deficit hyperactivity disorder

Adulthood

Methylphenidate

All-cause treatment discontinuation

Meta-analysis

ELECTRONIC SUPPLEMENTAL MATERIAL

PubMed	(methylphenidate OR dexamethylphenidate) AND ("attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR ADHD OR "minimal brain" OR "hyperkinetic disorder" OR "attention deficit") AND adult* AND ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] clinical trials [mh] OR (clinical trial [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw]))) OR (latin square [tw]) OR placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR cross-over studies [mh] OR prospective* [tw] OR volunteer [tw]) NOT (animal [mh] NOT human [mh]))
CENTRAL	((attention NEXT deficit NEXT disorder NEXT hyperactivity) OR ADHD OR (minimal NEXT brain) OR (hyperkinetic NEXT disorder) OR (attention NEXT deficit NEXT disorder))) AND adult* AND (methylphenidate OR dexamethylphenidate)
PsychINFO	(attention deficit OR hyperactivity OR ADHD OR minimal brain) AND (methylphenidate OR dexamethylphenidate) AND random*
clinicaltrials.gov	(methylphenidate OR dexamethylphenidate) AND ("attention deficit disorder with hyperactivity" OR ADHD OR "minimal brain" OR "hyperkinetic disorder" OR "attention deficit")
clinicaltrialsregister.eu	methylphenidate OR dexamethylphenidate

Table 1-online: Bibliographic search syntax that was used in the following datasets: PubMed, CENTRAL, PsycINFO, clinicaltrials.gov and clinicaltrialsregister.eu.

Reference	Patients	Study design	Interventions	Efficacy outcome definition
Adler et al., 2009	N = 229 Adults with ADHD according to DSM-IV criteria, a AISRS \geq 24 and a GAF between 41 and 60	Two group parallel design RPCCT	Group 1: Methylphenidate OROS 36 – 108 mg/d QD (flexible regime, mean dose = 67,7 mg/d) Group 2: Placebo Treatment length: 7 weeks Psychotherapy: NR	Improvement of 30% or greater in the AISRS and a score of CGI-I of 2 or lower
Biederman et al., 2006	N = 149 Adults with ADHD according to DSM-IV criteria	Two group parallel design RPCCT	Group 1: Methylphenidate OROS 36 mg/d – 1.3 mg/Kg/d QD (flexible regime, mean dose = 80.9 mg/d) Group 2: Placebo Treatment length: 6 weeks Psychotherapy: NR	Improvement of 30% or greater in the AISRS and a score of CGI-I of 2 or lower
Biederman et al., 2010	N = 227 Adults with ADHD according to DSM-IV criteria and a AISRS \geq 24	Two group parallel design RPCCT	Group 1: Methylphenidate OROS 36 mg/d – 1.3 mg/Kg/d QD (flexible regime, mean dose = 78.4 mg/d) Group 2: Placebo	Improvement of 30% or greater in the AISRS and a score of CGI-I of 2 or lower

			Treatment length: 6 weeks Psychotherapy: NR	
Casas et al., 2010	N = 279 Adults with ADHD according to DSM-IV criteria and CAARS-O:SV ≥ 24	Three group parallel design RPCCT	Group 1: Methylphenidate OROS 54 mg/d QD (fixed regime) Group 2: Methylphenidate OROS 72 mg/d QD (fixed regime) Group 3: Placebo Treatment length: 13 weeks Psychotherapy: NR	Improvement of 30% or greater in the CAARS-O:SV
Levin ED et al., 2001	N = 20 Adults with ADHD according to DSM-IV criteria	Four group parallel design RPCCT. Only two groups were included in these studies. The remaining groups were excluded because they did not receive the interventions of interest for this RSMA	Group 1: Methylphenidate ER: 20 mg/d QD (fixed regime) Group 2: Nicotine (this group was excluded) Group 3: Methylphenidate + Nicotine (this group was excluded) Group 4: Placebo Treatment length: 4 weeks	NA

			Psychotherapy: NR	
Medori et al., 2008	N = 401 Adults with ADHD according to DSM-IV criteria and a CAARS:O-SV total score \geq 24	Four group parallel design RPCCT	Group 1: Methylphenidate OROS 18 mg/d QD (fixed regime) Group 2: Methylphenidate OROS 36 mg/d QD (fixed regime) Group 3: Methylphenidate OROS 72 mg/d QD (fixed regime) Group 4: Placebo Treatment length: 5 weeks Psychotherapy: NR	Improvement of 30% or greater in the CAARS-O:SV
Reimherr et al., 2007	N = 43 Adults with ADHD according to DSM-IV criteria and Utah Criteria for adult ADHD with at least moderate ADHD symptoms.	Two group cross-over design RPCCT.	Group 1: Methylphenidate OROS up to 90 mg/d (flexible regime, mean dose = 64 mg/d) Group 2: Placebo Treatment length: 5 weeks Psychotherapy: NR	Improvement of 50% or greater in the WRAADDS
Retz et al., 2012	N = 162 Adults with ADHD according to	Two-group parallel design RPCCT	Group 1: Methylphenidate SODAS up to 1 mg/kg/d BID (flexible regime, mean dose = 66	Improvement of 30% or greater in the WRAADDS

	DSM-IV criteria and a WRAADS total score ≥ 36		mg/d) Group 2: Placebo Treatment length: 8 weeks Psychotherapy: 7 session psychoeducation	
Rössler et al., 2009	N = 359 Adults with ADHD according to DSM-IV criteria and WRAADDS total score ≥ 28	Two-group parallel design RPCCT	Group 1: Methylphenidate SODAS 10 – 60 mg/d Group 2: Placebo Treatment length: 24 weeks Psychotherapy: 7 session psychoeducation	Improvement of 30% or greater in the WRAADDS
Schubiner et al., 2002	N = 48 Adults with ADHD and comorbid cocaine dependence according to DSM-IV criteria	Two-group parallel design RPCCT	Group 1: Methylphenidate IR 30 – 90 mg/d TID (flexible regime, mean dose = 78.8 mg/d) Group 2: Placebo Treatment length: 12 weeks Psychotherapy: twice weekly CBT for cocaine dependence and weekly CBT to help patients	CGI-I of 2 or lower.

			cope with ADHD symptoms.	
Spencer et al., 1995	N = 25 Adults with ADHD according to DSM-III-R criteria with moderate to severe level of impairment	Two-group cross-over design RPCCT with 1-week washout period	Group 1: Methylphenidate IR 0.5 – 1.0 mg/Kg/d TID (flexible regime, mean dose = 0.92 mg/Kg/d) Group 2: Placebo Treatment length: 3 weeks Psychotherapy: NR	Improvement of 30% or greater in the DSM-III-R-ADHD-RS and a score of CGI-I of 2 or lower
Spencer et al., 2005	N = 146 Adults with ADHD according to DSM-IV criteria with moderate to severe level of impairment	Two-group parallel design RPCCT	Group 1: Methylphenidate IR 0.5 – 1.3 mg/Kg/d TID (flexible regime, mean dose = 1.1 mg/Kg/d) Group 2: Placebo Treatment length: 6 weeks Psychotherapy: NR	Improvement of 30% or greater in the AISRS and a score of CGI-I of 2 or lower
Spencer et al., 2007	N = 221 Adults with ADHD according to DSM-IV criteria and a ADHD-RS ≥ 24 and a GAF ≤ 60	Four-group parallel design RPCCT	Group 1: Dexmethylphenidate SODAS 20 mg/d QD (fixed regime) Group 2: Dexmethylphenidate SODAS 30 mg/d QD (fixed regime) Group 3: Dexmethylphenidate SODAS 40 mg/d	Improvement of 30% or greater in the DSM-IV ADHD-RS

			<p>QD (fixed regime)</p> <p>Group 4: Placebo</p> <p>Treatment length: 5 weeks</p> <p>Psychotherapy: NR</p>	
Winhusen et al., 2010	<p>N = 255</p> <p>Adults with ADHD and comorbid nicotine dependence according to DSM-IV criteria.</p> <p>Patients had to score 22 or more on the DSM-IV-ADHD-RS and to smoke at least 10 cigarettes a day</p>	<p>Two-group parallel design</p> <p>RPCCT</p>	<p>Group 1: Methylphenidate OROS 18 - 72 mg/d (flexible regime, mean dose: NA)</p> <p>Group 2: Placebo</p> <p>Treatment length: 11 weeks</p> <p>Additional pharmacological interventions: nicotine patches (up to 21 mg/d).</p> <p>Psychotherapy: Weekly smoking cessation counselling sessions</p> <p>Other: patients were paid 25 \$ per visit</p>	<p>Improvement of 30% or greater in the DSM-IV ADHD-RS and a CGI-S score reduction of at least 1 point</p>

Table 2-online: clinical trials characteristics

AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Report Scale, CAARS = Conners' Adult ADHD Rating Scale, CAARS:O-SV = Conners' Adult ADHD Rating Scale:Observer-Short Version, CGI-I = Clinical Global Impression-Improvement scale, CGI-S = Clinical Global Impression-Severity, DSM =Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-III-R-ADHD-RS = DSM-III-R ADHD Rating Scale, ER = Extended Release, GAF = Global Activity Functioning, IR = Immediate Release, NA = Not Availbale, OROS = Osmotic-controlled Release Oral delivery System, QD = once a day, SODAS = Spheroidal Oral Drug Absorption System, WRAADS = Wender-Reimherr Adult Attention Deficit rating Scale.

IR	It is the only non-controlled release methylphenidate formulation and consists of an order 1 delivery system which, owing to methylphenidate's short half-life, requires up to 3 administrations per day.
ER	It is an extended release formulation which delivers methylphenidate in a continuous way achieving longer effect thereby it allows for a twice a day administration regime.
SODAS	It is a pharmaceutical formulation which combines both IR and ER methylphenidate, in a 50:50 ratio, and can be administered in once or twice a day regimes.
OROS	It is an osmotic-pump delivery system which releases one IR and one ER methylphenidate bolus, in a 22:78 ratio. It is the methylphenidate formulation of longer effect and is administered once a day.

Table 3-online: Pharmacological characteristics of the different methylphenidate and dexamethylphenidate formulations that have been included in this study.

Abbreviations: ER = Extended Release, IR = Immediate Release, OROS = Osmotic-controlled Release Oral delivery System, SODAS = Spheroidal Oral Drug Absorption System

	Analysis 1	Analysis 2	Analysis 3
	OR [95% CI]	OR [95% CI]	OR [95% CI]
Methylphenidate IR	1.33 [0.69, 2.57]	1.19 [0.53, 2.68]	1.24 [0.63, 2.44]
Methylphenidate OROS	1.61 [1.23, 2.10]	1.61 [1.23, 2.10]	1.61 [1.23, 2.11]
Methylphenidate SODAS			
Model 1	0.56 [0.20, 1.52]	0.56 [0.20, 1.52]	0.56 [0.20, 1.52]
Model 2	1.25 [0.27, 5.77]	1.25 [0.27, 5.77]	1.25 [0.27, 5.77]
Methylphenidate ER	0.26 [0.02, 3.06]	0.26 [0.02, 3.06]	0.26 [0.02, 3.06]
Dexmethylphenidate SODAS	0.82 [0.37, 1.84]	0.82 [0.37, 1.84]	0.82 [0.37, 1.84]
Overall			
Model 1	1.21 [0.84, 1.74]	1.19 [0.81, 1.74]	1.19 [0.82, 1.74]
Model 2	1.45 [1.15, 1.83]	1.44 [1.13, 1.83]	1.44 [1.14, 1.82]

Table 4-online: sensitivity analyses of the primary study endpoint, all-cause treatment discontinuation. Analysis 1: Mantel-Haenszel model was used instead of the IV. Analysis 2: studies scoring high risk of bias in at least one domain of the Cochrane instrument were excluded. Analysis 3: only studies with parallel design were included. Model 1: all studies meeting the criteria for this analysis were included. Model 2: one study [49] was excluded because it was found to be a statistical outlier.

Abbreviations: CI = 95% Confidence Interval, ER = Extended Release, IR = Immediate Release, OROS = Osmotic-controlled Release Oral delivery System, SODAS = Spheroidal Oral Drug Absorption System

Citations identified through

PubMed: N = 309
CENTRAL: N = 136
PsychInfo: N = 306
clinicaltrials.gov: N = 174
clinicaltrialsregister.eu: N = 31

Citations identified through
handsearch
N = 1



Potentially relevant citations
identified and screened for retrieval
N = 52

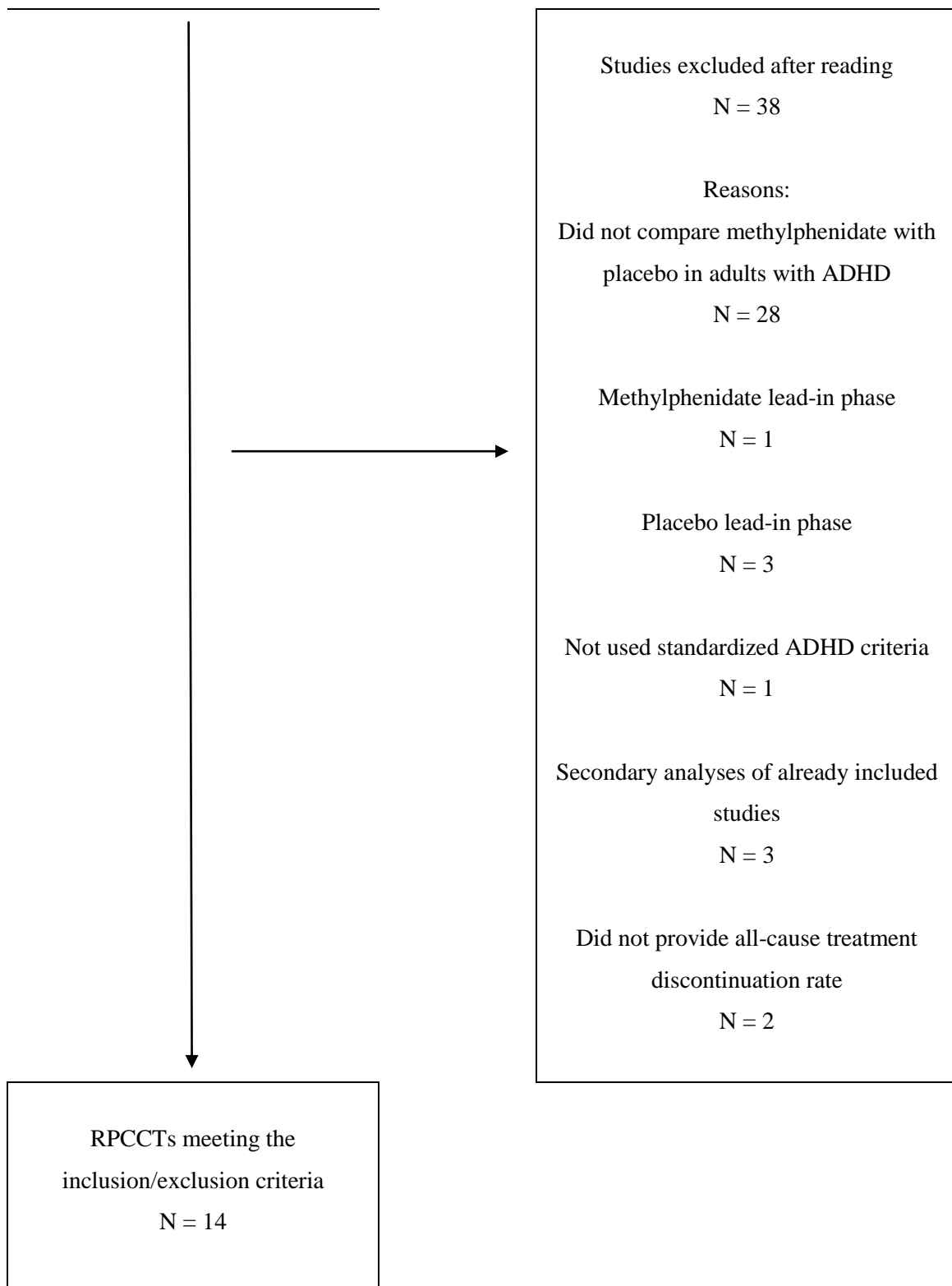


Figure 1-online: Flow chart for selection of studies.

Abbreviations: RPCCT = Randomised Placebo-Controlled Clinical Trial

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias): All-cause treatment discontinuation	Incomplete outcome data (attrition bias): Efficacy for ADHD symptoms	Incomplete outcome data (attrition bias): AE-induced discontinuation	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Adler 2009	+	?	?	?	+	?	?	?	+
Biederman 2006	?	?	?	?	+	?	?	?	+
Biederman 2010	?	?	?	?	+	?	?	?	?
Casas 2011	+	+	?	?	+	?	?	?	+
Levin ED 2001	?	?	?	?	+	?	?	?	+
Levin FR 2006	?	?	?	?	+	?	?	?	+
Levin FR 2007	?	?	?	?	+	?	?	?	+
Medori 2008	+	?	?	?	+	+	+	?	?
Reimherr 2007	?	?	?	?	+	+	+	?	?
Retz 2012	?	?	?	?	+	+	+	?	?
Rösler 2009	?	?	?	?	+	?	?	?	+
Schubiner 2002	?	?	?	?	+	?	?	?	-
Spencer 1995	?	?	?	?	+	?	?	?	+
Spencer 2005	?	?	?	?	+	?	?	?	+
Spencer 2007	?	?	?	?	+	+	?	?	+
Winhusen 2011	+	?	?	?	+	+	+	?	+

Figure 2-online: Risk of bias summary review. The risk of selection, performance, detection, attrition, reporting and other biases is appraised for each study using the Cochrane risk of bias instrument. Green indicates low, yellow unclear and red high risk of bias.

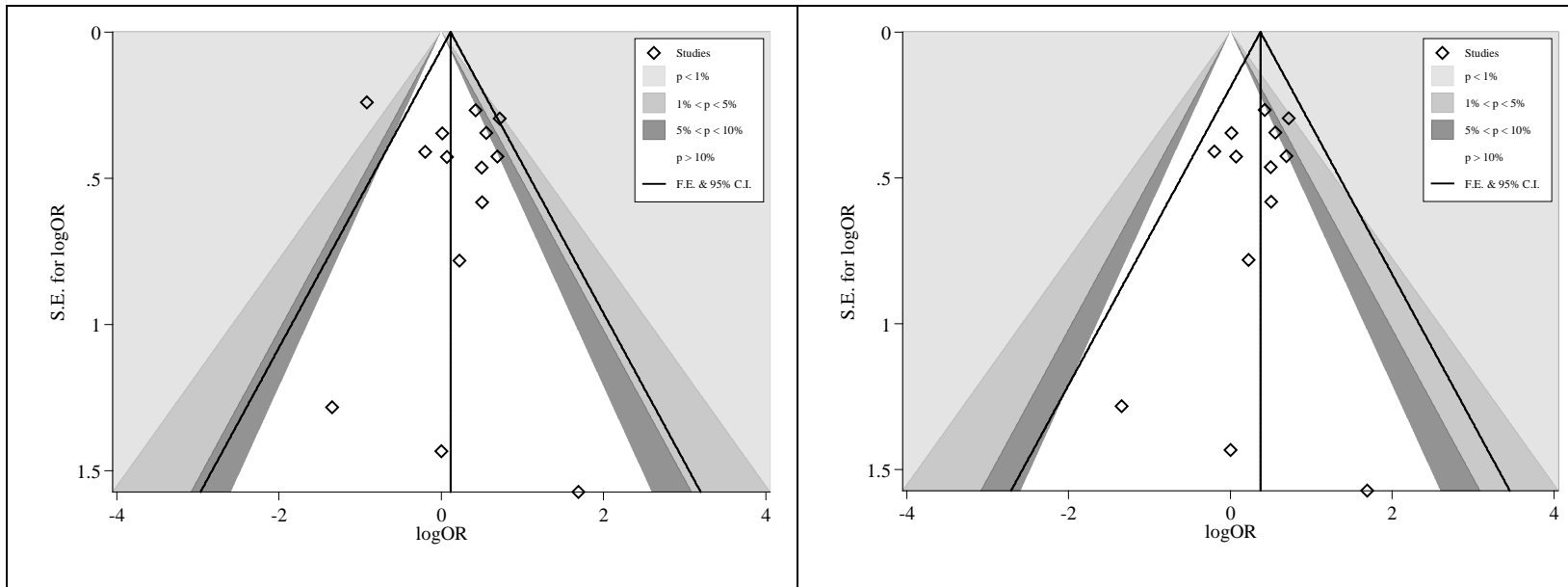


Figure 3-online: Contour enhanced funnel plot, which displays the relationship between study size and effect size. In the absence of heterogeneity or reporting bias 95% of studies are expected to lie within the triangular area. On the left, funnel plot was drawn using all studies, on the right after excluding one outlier study [49].

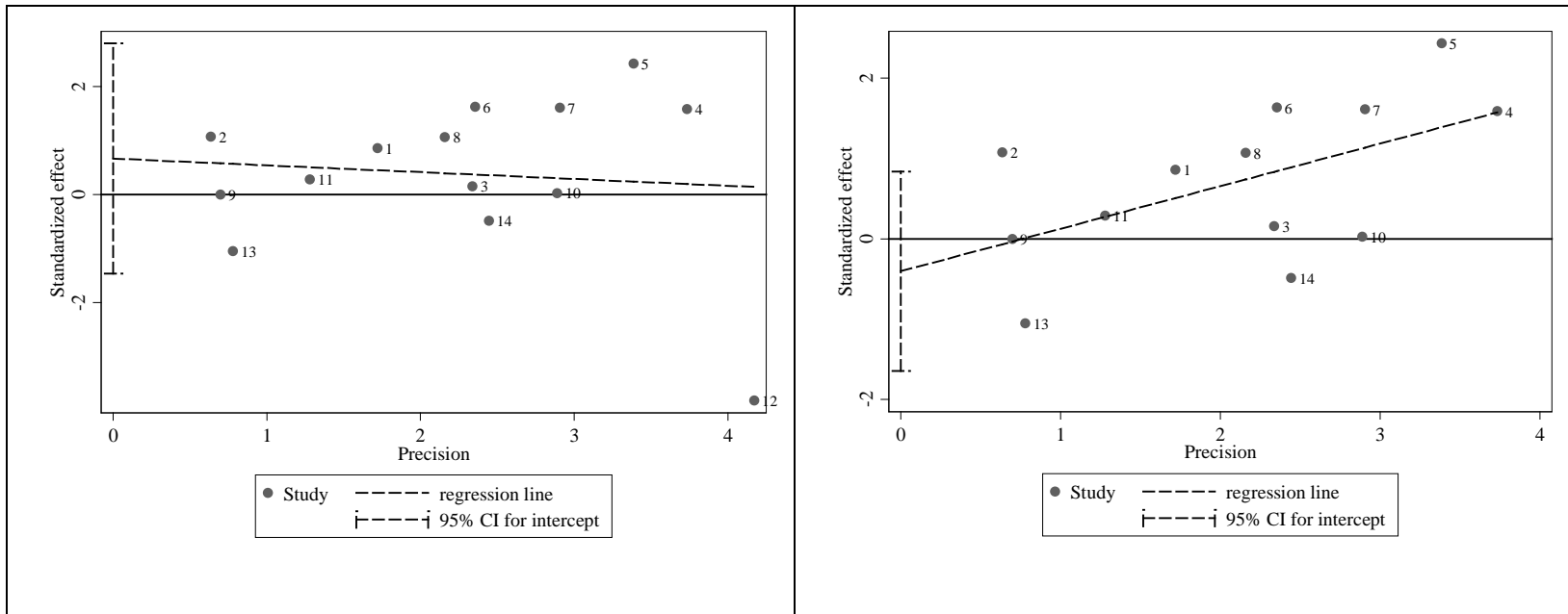


Figure 4-online: Egger's publication bias plot using all studies (on the left) and after excluding one outlier study [49] (on the right). A Y-intercept different from 0 is suggestive of publication bias.

Article 3:

Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:961-9.

ORIGINAL REPORT

Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression

Ruth Cunill¹, Xavier Castells^{2*}, Aurelio Tobias³ and Dolors Capellà²

¹Unitat d'hospitalització psiquiàtrica penitenciària, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

²Clinical Pharmacology Unit, TransLab Research Group, Department of Medical Sciences, Universitat de Girona, Girona, Spain

³Institute of Environmental Assessment and Water Research (IDAEA) Spanish Council for Scientific Research (CSIC), Barcelona, Spain

ABSTRACT

Purpose Atomoxetine is a non-stimulant drug that could be an alternative to methylphenidate, whose benefit : risk balance for the treatment of adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) has recently been shown to be unclear. This study aimed to compare all-cause discontinuation rate between atomoxetine and placebo in adults with ADHD. Secondly, efficacy and safety were investigated.

Methods Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing atomoxetine with placebo in adults with ADHD were performed. All-cause treatment discontinuation was the primary endpoint. Efficacy in reducing ADHD symptoms and safety were the secondary endpoints. Odds ratio (OR) and the standardized mean difference (SMD) were calculated for dichotomous and continuous outcomes, respectively. Data were pooled using the fixed and random effects model. The influence of study design-related, intervention-related and patient-related co-variables over the primary endpoint was investigated by means of meta-regression. This study is registered with the international prospective register of systematic reviews (PROSPERO): CRD 42012002042.

Results Twelve studies (3375 patients) were included. Treatment discontinuation was larger with atomoxetine than with placebo (OR = 1.39). No co-variable was found to modify the effect of atomoxetine over treatment discontinuation. Atomoxetine showed modest efficacy in reducing ADHD symptoms irrespective of the assessor: patient (SMD = -0.33); clinician (SMD = -0.40). The rate of adverse events-induced discontinuation was higher with atomoxetine than with placebo (OR = 2.57).

Conclusion This study suggests that atomoxetine has a poor benefit–risk balance for the treatment of adults with ADHD. The recommendation of atomoxetine use in this population is weak. Copyright © 2013 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS—attention deficit hyperactivity disorder; atomoxetine; discontinuation; efficacy; safety; meta-analysis; meta-regression; pharmacoepidemiology

Received 15 December 2012; Revised 12 May 2013; Accepted 27 May 2013

INTRODUCTION

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the adulthood has a prevalence of 2.5%–4%^{1–3} and significant clinical and psychosocial consequences, such as an increased risk of mood, anxiety and substance use disorders;^{4,5} fewer years of schooling; lower employment rates; more difficulties with family relationships and social interactions;⁶ and increased legal problems⁷ and car accidents⁸ than adults without ADHD. For these reasons, adult ADHD is considered to be a relevant health problem.

Various medications have been investigated for the treatment of adults with ADHD, including

psychostimulants (e.g. methylphenidate and amphetamines) and non-stimulants (e.g. atomoxetine and alpha adrenergic agonists). Pharmacological treatment is frequently recommended as first-line treatment for adult ADHD because of its efficacy in reducing ADHD symptom severity.^{9–14} Nevertheless, the use of symptom improvement has been criticized because it is a subjective outcome that does not necessarily correlate with the clinical consequences.^{15,16} For this reason, hard objective endpoints such as traffic accidents, family, work or legal problems should be considered when investigating the efficacy of any intervention for ADHD. However, these types of endpoints are infrequently used, probably because they are not required by regulatory authorities to license drugs to treat adults with ADHD.¹⁷ Furthermore, the validity of 'ADHD symptom improvement' may be hampered by attrition

*Correspondence to: X. Castells, School of Medicine, C. Emili Grahit, 77, 17071 Girona, Spain. E-mail: xavier.castells@udg.edu

bias, which occurs because the patients dropping out from the study differ systematically between the study groups. Given the limitations of this efficacy endpoint, it is difficult to establish the benefit:risk balance of these medications. This difficulty can, in part, be overcome using the endpoint 'all-cause treatment discontinuation' because it is an objective endpoint that combines the evaluation of both efficacy and safety and has a straightforward interpretation. If symptomatic improvement outweighs medication-induced side effects, this is expected to result in a lower rate of treatment discontinuation than with placebo, suggesting a favourable benefit:risk balance. Furthermore, treatment discontinuation, by definition, is not affected by attrition bias. All cause-treatment discontinuation has been used to assess the benefit:risk balance of pharmacological interventions for the treatment of several psychiatric disorders.^{18–22}

Despite the advantages of all-cause treatment discontinuation, it is usually a secondary endpoint in most clinical trials, usually being ADHD symptom severity the primary endpoint. Accordingly, the sample size is calculated to demonstrate differences over this study endpoint between the studied interventions. This sample size is usually too small to find differences in treatment discontinuation. This statistical limitation can be overcome by pooling the results of the available data using meta-analytical techniques. We have recently applied this methodology to primarily compare all-cause treatment discontinuation rate between methylphenidate and placebo in adults with ADHD.²³ In this study, we found that methylphenidate improved ADHD symptoms but showed no advantage over placebo in terms of treatment discontinuation and was associated with a higher proportion of patients dropping out as a result of adverse events (AEs). Indeed, some analyses pointed to a higher discontinuation rate with methylphenidate, suggesting that methylphenidate's efficacy for reducing ADHD symptoms did not compensate for its side effects. In view of these findings, it is relevant to investigate other interventions for the treatment of adult ADHD.

Atomoxetine is a norepinephrine (NE) reuptake blocker, which has different behavioural effects to methylphenidate.^{24,25} By binding to the NE transporter, atomoxetine restores the catecholaminergic deficits that have been suggested to contribute to the pathophysiology of ADHD.²⁶ This study aimed to compare all-cause treatment discontinuation between atomoxetine and placebo in adults with ADHD. Secondly, we investigated atomoxetine's efficacy in reducing ADHD symptoms, along with its safety.

METHODS

Design

Systematic review and meta-analysis (SRMA) of randomized placebo-controlled clinical trials (RPCCTs) comparing atomoxetine with placebo for adult ADHD were carried out. Studies that were not conducted in an outpatient setting were excluded, as were those with economic compensation for patient participation. In addition, those studies for which all-cause treatment discontinuation rate was not available were also excluded. No language restrictions were applied. The study was registered with the international prospective register of systematic reviews (PROSPERO): CRD 42012002042.

Procedures

The following databases were searched (the last search was performed on 1 June 2012): Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed, psycINFO, www.clinicaltrialsregister.eu, and www.clinicaltrials.gov and www.lillytrials.com (Electronic Supplementary Material (ESM) Table 1 for search strategies). Abstracts of potentially relevant studies were inspected, and the full articles of those studies deemed to be suitable were acquired. The reference list of retrieved studies and relevant review articles^{27–30} and guidelines^{9–14} were examined to identify any further studies. Food and Drug Administration (FDA) approval packages³¹ for atomoxetine were inspected to look for unpublished studies.

Data extraction from the articles selected was performed independently by two reviewers (R.C., X.C.). Because the results of RPCCTs are often posted on Lillytrials.com and clinicaltrials.gov, these databases were also inspected for non-published information. Where relevant information was not available, study authors were e-mailed and missing information was requested.

The primary study outcome was all-cause treatment discontinuation, defined as the proportion of patients randomized who did not complete the study for any reason. Secondary outcomes were the following: (1) - efficacy of atomoxetine for ADHD, defined as (a) self-rated baseline-to-endpoint change in ADHD symptom severity, (b) investigator-rated baseline-to-endpoint change in ADHD symptom severity and (c) proportion of responders; (2) proportion of patients who discontinued because of lack of efficacy (LOE); (3) proportion of patients who discontinued due to AEs; and (4) efficacy of atomoxetine on neuropsychological function. Intention to treat data was preferred to

per protocol. Finally, proportion of responders and the efficacy of atomoxetine on neuropsychological function were not analysed because only two studies reported these data.

The risk of bias was ascertained with the Cochrane Collaboration instrument³², which is based on the description and suitability of seven domains, as follows: sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, selective outcome reporting and other sources of bias. Some domains are assessed at study level (sequence generation, allocation concealment, selective outcome reporting and other sources of bias) and the remaining ones at outcome level (blinding, incomplete outcome data). This tool involves assigning a judgement relating to the risk of bias for each entry in terms of 'low', 'high' or 'unclear' risk.

Statistical analysis

Odds ratios (OR) were calculated for binary outcomes and standardized mean differences (SMD) for continuous outcomes. To combine parallel group with crossover studies, only the first phase of crossover trials was included in the meta-analysis. Heterogeneity between studies was assessed using the Cochran's Q-test for homogeneity,³³ jointly with the I^2 index³⁴ to establish the percentage of variation in the combined estimate that could be attributed to between-study heterogeneity (<25%: low heterogeneity, 25% to 50%: moderate; 50% to 75%: high, >75% very high). The study-specific estimates were pooled using both the fixed and random effects models³⁵ by means of the inverse variance method. A post-hoc cumulative meta-analysis was performed for the primary outcome to display the pattern of evidence over time. Publication bias was evaluated using the funnel plot together with the Begg's test.³⁶

Subgroup analyses for the primary outcome were performed for the following characteristics: (1) treatment duration; (2) dose regimen; (3) inclusion of patients with a specific comorbid diagnosis; (4) lead-in phase; and (5) recruitment of participants by advertisement. Specific-stratum ORs for each characteristic were calculated from subgroup meta-analysis, and comparison between each subgroup was performed using random-effects meta-regression.³⁷

Sensitivity analyses of the primary outcome were performed as follows: (1) repeating the analysis with the inclusion of patients who took at least one dose of treatment instead of all randomized ones and (2) excluding those studies for which at least one domain that could affect the primary outcome was rated as having

'high risk of bias' by means of the Cochrane instrument. Statistical analyses were performed using Stata statistical software, (version 12; StataCorp, College Station, TX, 2012) by using the *metan*³⁸ and *metareg* commands.³⁹

RESULTS

Description of studies

Twelve studies were included (ESM Figure 1 for flow diagram),^{40–50} which randomized 3375 patients—1796 of them to atomoxetine and 1579 to placebo. A description of the studies' characteristics can be found in ESM Table 2. All studies but one⁴⁶ had a parallel-group design. Two studies (described together in the same article)⁴⁵ used a pre-randomization placebo lead-in phase, which lasted 2 weeks. All the studies were sponsored by the pharmaceutical industry and were carried out in the USA, two of them with additional participation from Canada⁴⁹ and Puerto Rico.⁴⁰

ADHD diagnosis was performed using DSM-IV/DSM-IV TR diagnostic criteria in all studies but one,⁴⁶ which used DSM-III-R criteria. The presence of a comorbid disorder was an inclusion criterion in three studies, as follows: marijuana dependence ($n=78$),⁴⁴ alcohol abuse/dependence ($n=147$)⁴⁹ and social anxiety ($n=442$).⁴³ The mean age of patients was 36.5 years, and 57.2% of them were men.

Atomoxetine was administered in equal doses twice daily in six studies ($n=822$) and once daily in four ($n=631$). In two studies ($n=343$), atomoxetine was administered either once or twice daily. Mean atomoxetine dose was 87.5 mg/day. Treatment length ranged from 3 to 26 weeks (weighted mean = 17 weeks). No study specified if psychotherapy for ADHD was provided.

No study was deemed to be free of bias in all Cochrane tool domains (ESM Figure 2), mainly because the treatment discontinuation rate was rather high in most studies, yielding the possibility of attrition bias, except for the outcome 'all-cause treatment discontinuation', which is not affected by this bias. Additionally, the possibility of blinding failure was judged to be likely because atomoxetine has been associated with a constellation of behavioural effects^{24,25} that may reveal the assigned intervention. Two studies^{44,50} were scored as high risk of bias in one domain. The study by McRae *et al.*⁴⁴ was deemed to be at risk of biased results because patients' baseline ADHD severity was different between the atomoxetine and placebo groups. The study by Young *et al.*⁵⁰ was judged to have a high risk of selection bias because a randomization error occurred, leading to unbalanced groups at baseline.

These two studies were subsequently withdrawn from one of the sensitivity analyses.

All-cause treatment discontinuation

Almost 50% of patients (865 out of 1796) treated with atomoxetine discontinued treatment, being the discontinuation rate higher with atomoxetine than with placebo (OR = 1.39 [1.17, 1.64]) (Figure 1). Statistical heterogeneity was low ($I^2 = 20.8\%$), and no differences between subgroups were found (ESM table 3). Cumulative meta-analysis showed that higher all-cause treatment discontinuation with atomoxetine became evident after the fourth study, which was published in 2008 (Figure 2).

Sensitivity analyses including patients who took at least one dose of treatment (OR = 1.37 [1.16, 1.62]) and excluding those studies rated as having 'high risk of bias' (OR = 1.33 [1.10, 1.61]) yielded similar results to the main analysis.

Efficacy and safety

Atomoxetine was more efficacious than placebo in reducing ADHD symptom severity irrespective of the assessor being the patient (SMD = -0.33 [-0.43, -0.23], $I^2 = 0\%$) (Figure 3) or clinician (SMD = -0.40 [-0.48, -0.32], $I^2 = 0\%$) (Figure 4). This improvement in ADHD symptoms with atomoxetine was found to be modest.

Few patients discontinued because of LOE in both study arms (5% with atomoxetine and 6% with placebo).

Still, the proportion of patients who discontinued because of LOE was slightly lower with atomoxetine (OR = 0.73 [0.53, 0.99], $I^2 = 0\%$) (Figure 5). Conversely, dropping out due to AEs was rather frequent (13% vs 5%), and the rate of patients who discontinued for this reason was clearly higher with atomoxetine than with placebo (OR = 2.57 [1.78, 3.71], $I^2 = 34.1\%$) (Figure 6).

Publication bias analysis

No publication bias was detected using the Begg's test ($p = 0.640$). Neither did the funnel plot (ESM Figure 3) show asymmetries, providing no evidence for publication bias.

DISCUSSION

In this SRMA, we found that all-cause treatment discontinuation was higher with atomoxetine than with placebo in adults with ADHD. Furthermore, although atomoxetine was efficacious in reducing the severity of ADHD symptoms, the effect size was modest when assessed either by clinicians (SMD = -0.40) or patients (SMD = -0.33). When symptom improvement is small, it is likely that the efficacy does not compensate for the side effects, leading patients to discontinue medication. In support of this hypothesis, we found that whilst atomoxetine was associated with slightly lower LOE-induced discontinuation than placebo, the proportion of patients who discontinued because of AEs was

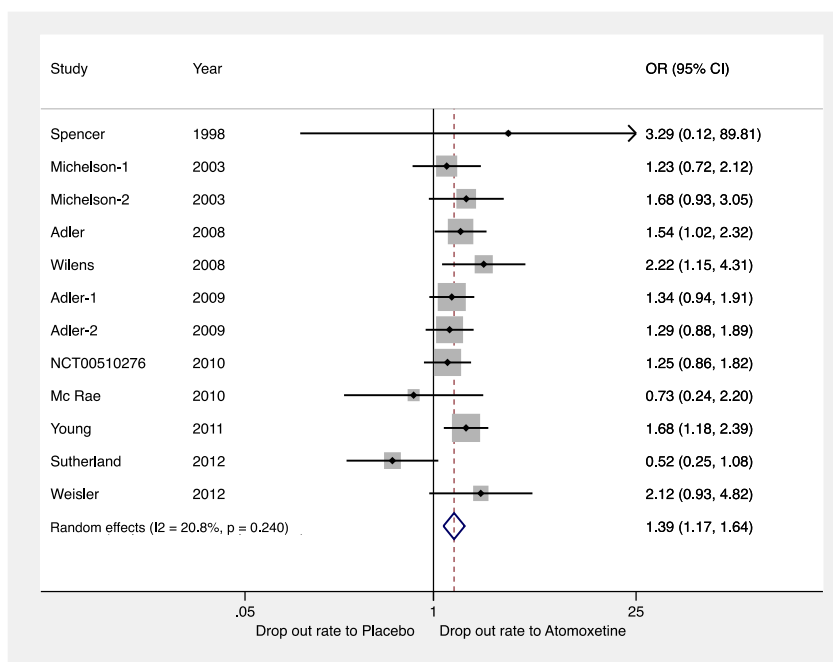


Figure 1. Meta-analysis of the effect of atomoxetine on all-cause treatment discontinuation

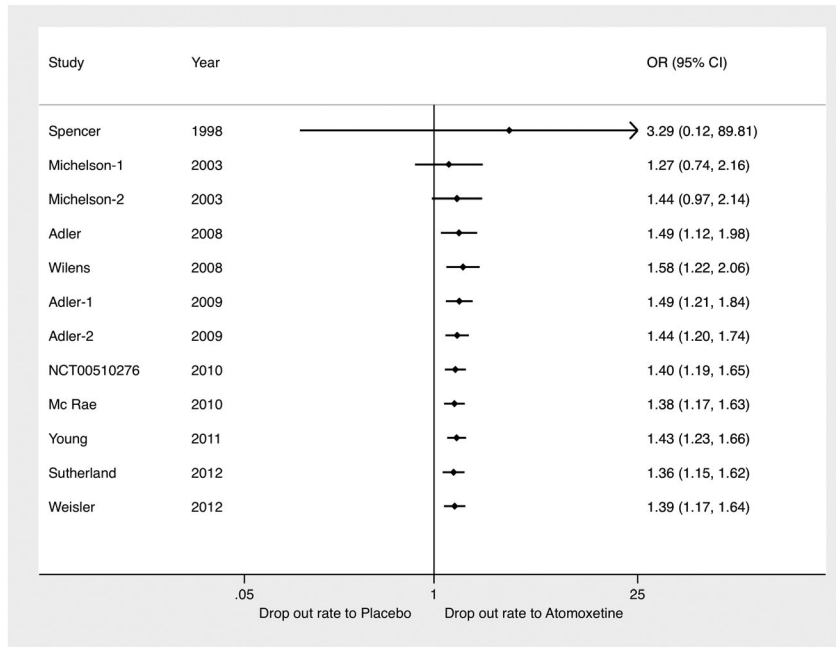


Figure 2. Cumulative meta-analysis of the effect of atomoxetine on all-cause treatment discontinuation

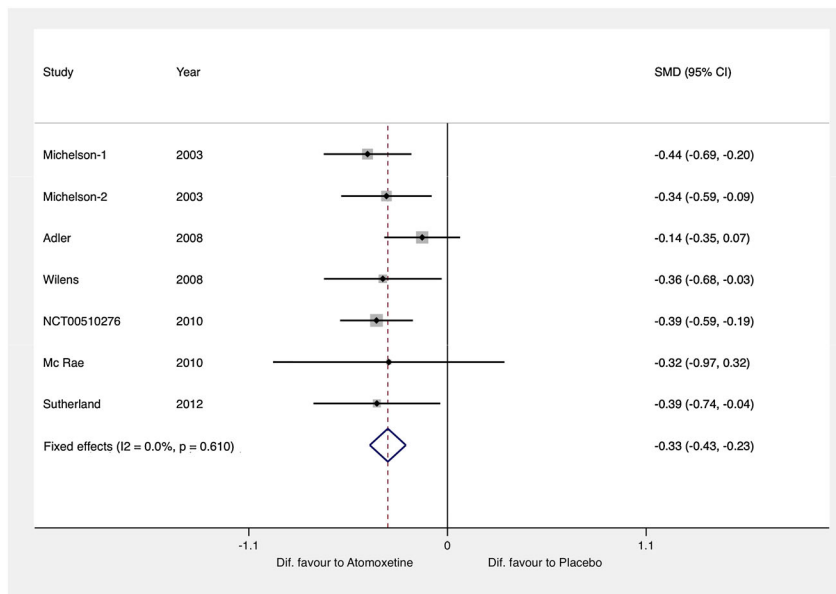


Figure 3. Meta-analysis of the efficacy of atomoxetine on self-rated ADHD severity

clearly larger amongst those treated with atomoxetine. Overall, these results suggest that atomoxetine has a poor benefit : risk balance.

Atomoxetine was the first non-stimulant drug approved by the FDA and the EMA to treat children and adolescents with ADHD. It was also the first drug approved by the FDA to treat adults with ADHD and by the EMA to treat adults with ADHD who initiated atomoxetine before the age of 18 years.⁵¹ It is usually

recommended as second-line pharmacologic treatment^{9–14} for adults with ADHD. From the results of our study, the recommendation to use atomoxetine to treat adults with ADHD should be considered weak. This opinion might be more favourable to the drug if, despite its low efficacy in reducing ADHD symptoms and its negative results with regard to treatment discontinuation, atomoxetine had been shown to improve objective clinically meaningful outcomes such

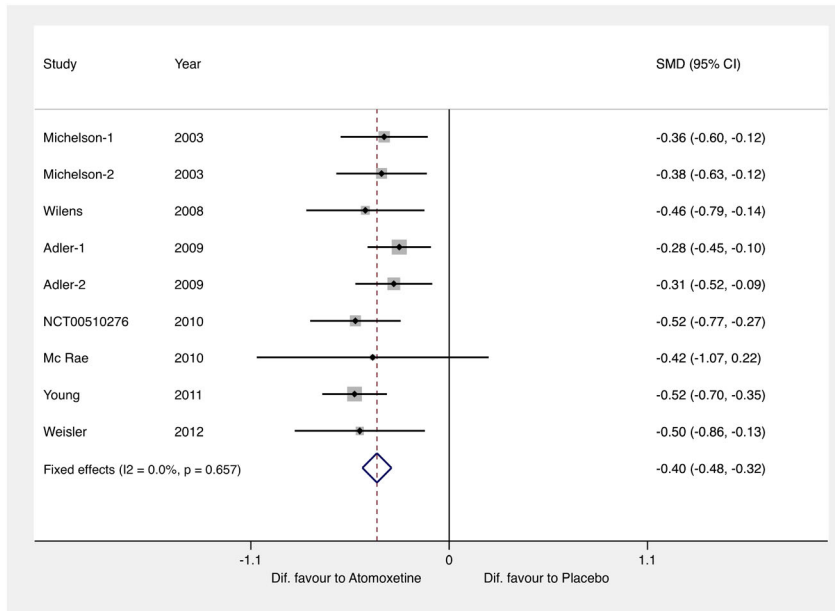


Figure 4. Meta-analysis of the efficacy of atomoxetine on investigator-rated ADHD severity

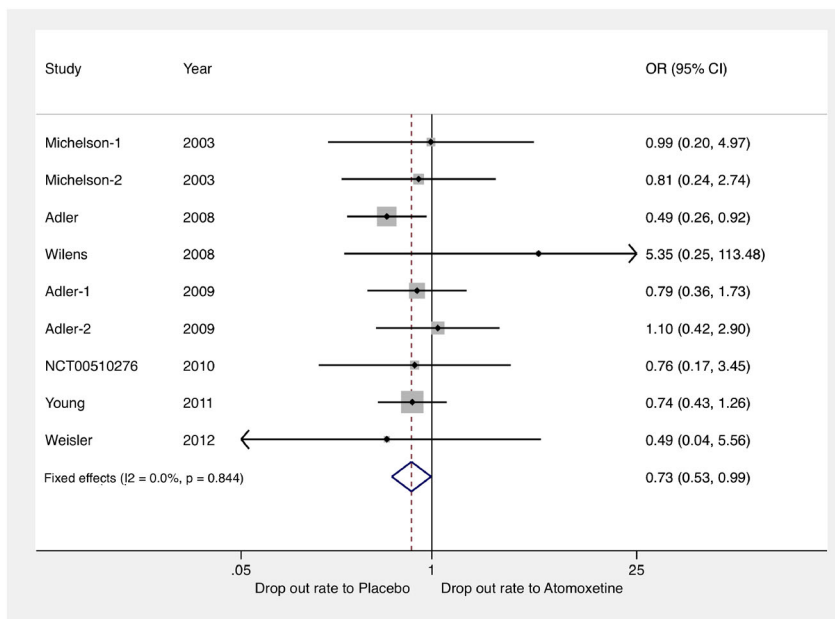


Figure 5. Meta-analysis of the effect of atomoxetine on LOE-induced discontinuation

as work, legal or family problems. However, to our knowledge, no controlled clinical trial has investigated this issue.

It is likely that for some groups of patients or under certain circumstances, atomoxetine is associated with lower treatment discontinuation than placebo. The meta-regression analysis examined the influence of study design, intervention-related variables and patients' characteristics over the primary endpoint and found

no between-group differences, indicating that the effect of atomoxetine on treatment discontinuation is consistent across the subgroups pre-specified. It must be noted that the statistical heterogeneity was small, lowering the possibility of identifying the effect of any co-variables on this endpoint. Furthermore, meta-regression analysis is an indirect methodology for investigating the influence of co-variables. Therefore, these findings should be confirmed in the future.

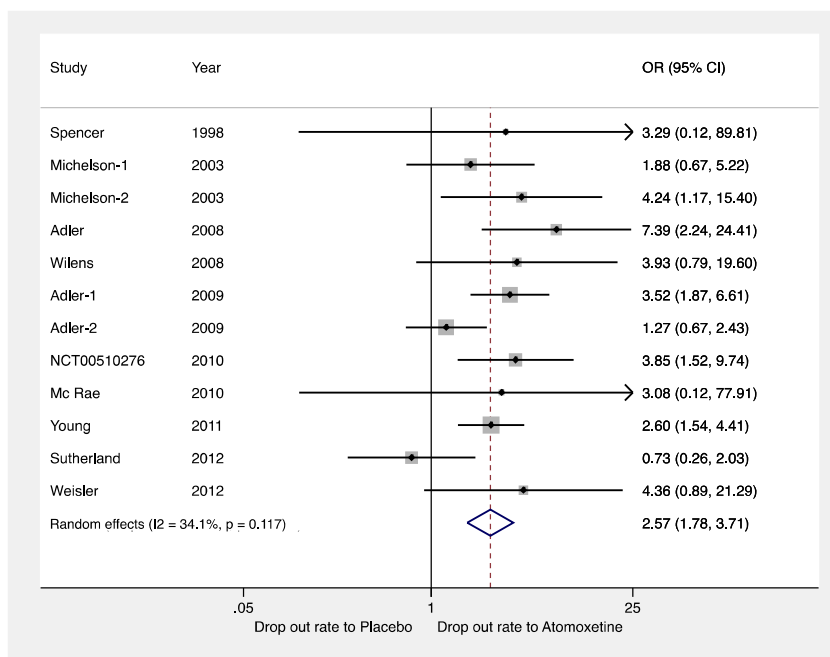


Figure 6. Meta-analysis of the effect of atomoxetine on AE-induced discontinuation

The results of this SRMA highlight the need not to rely excessively on subjective endpoints such as symptom improvement. Objective clinically meaningful endpoints should be preferred. In the absence of these endpoints, all-cause treatment discontinuation can be a useful endpoint with which to appraise the benefit:risk balance of interventions for ADHD. However, regulatory agencies such as the EMA require the demonstration of efficacy on ADHD symptoms as the primary endpoint in regulatory trials.¹⁷ The sample sizes of clinical trials are, therefore, calculated to accomplish this objective. This results in a lack of statistical power to rule out the possibility of a negative outcome on all-cause treatment discontinuation. For this reason, it was not until the fourth published study that it was evident that atomoxetine was associated with greater treatment discontinuation than placebo. Future studies should have enough statistical power to detect clinically important differences concerning this endpoint.

Study limitations are closely related to the quality of the included studies.⁵² Our study warns of the difficulty of carrying out clinical trials that are free of the risk of bias when atomoxetine is investigated. Two potential sources of bias were identified. The first was blinding failure, which may yield performance and detection bias. This can happen when medications with powerful behavioural effects are compared with placebo. The possibility of blinding

failure highlights the importance of using objective outcomes to hinder the influence of detection bias instead of relying on subjective outcomes. The second potential source of bias was attrition bias. Most studies had high discontinuation rates making attrition bias rather likely, except for all-cause treatment discontinuation, which is not affected by this bias.

The external validity of this study may be limited by the fact that all clinical trials were carried out in North America. However, it is unlikely that the results of studies conducted in other regions of the world would differ substantially from those conducted in North America. Indeed, the results of clinical trials comparing methylphenidate with placebo in adults with ADHD in the USA and in the EU were similar.²³ The study length of most clinical trials was short, and the long-term efficacy of atomoxetine is, therefore, unknown. Although it must be stressed that, on average, clinical trials investigating atomoxetine treatment in adults with ADHD was longer (17 weeks) than those of methylphenidate (10 weeks)²³ or amphetamine derivatives (8 weeks).⁵³

Reporting bias can threaten the validity of any meta-analysis. However, we found no evidence of reporting bias in this study as shown by the fact that the funnel plot was symmetrical and the Begg's test provided no evidence of small study effects.

Strengths must also be highlighted. This is the first study to compare treatment discontinuation between atomoxetine and placebo using meta-analytical techniques. A large number of patients were included. No other medicine has been investigated in such a large sample of adults with ADHD. This provides us with considerable statistical power, enabling the calculation of reasonably precise effect estimates. In addition to this, statistical heterogeneity was low in all analyses performed, as shown by the small I^2 index in all analyses and the almost identical results obtained when the meta-analysis was performed using a fixed effect or random effects model. Unlike methylphenidate or amphetamine derivatives, which have been studied in a wide range of doses using numerous distinct pharmaceutical formulations, atomoxetine has a unique formulation, and the dose studied was similar in all studies. This may have helped to obtain results with considerable homogeneity. For the reasons listed earlier, it is unlikely that further research would substantially change the results of this study.

In conclusion, this SRMA found that atomoxetine shows a higher discontinuation rate than placebo, probably because its low efficacy in reducing ADHD does not compensate for its side effects, providing weak support for the use of atomoxetine to treat adults with ADHD. These results, added to those of our previous study,²³ stress that ‘all-cause treatment discontinuation’ can be a useful endpoint for assessing pharmacological interventions for ADHD in adulthood.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

KEY POINTS

- Atomoxetine was associated with higher all-cause discontinuation than placebo.
- Atomoxetine was modestly more efficacious than placebo in reducing ADHD symptoms.
- Atomoxetine was associated with higher discontinuation due to adverse events than placebo.
- All-cause treatment discontinuation is a useful endpoint to appraise risk : benefit balance of interventions for ADHD.
- Atomoxetine risk : benefit balance is poor and thus, the recommendation to use this medication in adults with ADHD in the adulthood should be considered weak.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of this article:

ESM Table 1. Bibliographic search syntax that was used in the following datasets: PubMed, CENTRAL, PsycINFO, clinicaltrials.gov and clinicaltrialsregister.eu and Lillytrials.com.

ESM Table 2. Characteristics of studies included in the SRMA.

ESM Table 3. Subgroup-analysis of the effect of dose regimen, treatment length, comorbidity as inclusion criterion, lead-in phase and type of recruitment on the effect of atomoxetine on treatment discontinuation.

ESM Figure 1. Flow chart for selection of studies.

ESM Figure 2. Risk of bias summary review. The risk of selection, performance, detection, attrition, reporting and other biases is appraised for each study using the Cochrane risk of bias instrument. Green indicates ‘low’, yellow ‘unclear’ and red ‘high’ risk of bias.

ESM Figure 3. Funnel plot of the effect of atomoxetine on all-cause treatment discontinuation in adults with attention deficit disorder.

REFERENCES

1. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, *et al.* Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2007; **190**: 402–9.
2. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, *et al.* Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; **62**: 617–27.
3. Simon V, Czobor P, Bálint S, *et al.* Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009; **194**: 204–11.
4. Biederman J, Petty CR, Woodworth KY, *et al.* Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2012; **73**: 941–50.
5. Langley K, Fowler T, Ford T, *et al.* Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2010; **196**: 235–40.
6. Biederman J, Faraone SV, Spencer TJ, *et al.* Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: a controlled study of 1001 adults in the community. *J Clin Psychiatry* 2006; **67**: 524–540.
7. Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL 3rd. Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry Res* 2008; **160**: 237–46.
8. Barkley RA, Murphy KR, Dupaul GI, *et al.* Driving in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: knowledge, performance, adverse outcomes, and the role of executive functioning. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; **8**: 655–672.
9. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA): Canadian ADHD Practice Guidelines, Third Edition, Toronto, ON, 2011.
10. Dodson WW. Pharmacotherapy of adult ADHD. *J Clin Psychol* 2005; **61**: 589–606.
11. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, *et al.* European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010; **10**: 67. DOI: 10.1186/1471-244X-10-67
12. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Clinical guidelines CG72, 2008.
13. Nutt DJ, Fone K, Asherson P, *et al.* Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2007; **21**: 10–41.
14. Rösler M, Casas M, Konofal E, *et al.* Attention deficit hyperactivity disorder in adults. *World J Biol Psychiatry* 2010; **11**: 684–98.

15. Ramos-Quiroga JA, Casas M. Achieving remission as a routine goal of pharmacotherapy in attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2011; **25**: 17–36.
16. Weiss MD, Gadow K, Wasdell MB. Effectiveness outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; **67** Suppl 8: 38–45.
17. European Medicine Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/08/WC500095686.pdf (accessed 2 November 2011)
18. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1209–23.
19. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, et al. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1290–7.
20. Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ* 1995; **310**: 1433–8.
21. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; **373**: 746–58.
22. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011; **378**: 1306–15.
23. Castells X, Cunill R, Capellà D. Treatment discontinuation with methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; **69**: 347–56.
24. Heil SH, Holmes HW, Bickel WK, et al. Comparison of the subjective, physiological, and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users. *Drug Alcohol Depend* 2002; **67**: 149–56.
25. Jasinski DR, Faries DE, Moore RJ, et al. Abuse liability assessment of atomoxetine in a drug-abusing population. *Drug Alcohol Depend* 2008; **95**: 140–6.
26. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002; **27**: 699–711.
27. Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry* 2010; **71**: 754–63.
28. Peterson K, McDonagh MS, Fu R. Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; **197**: 1–11.
29. Santosh PJ, Sattar S, Canagaratnam M. Efficacy and tolerability of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *CNS Drugs* 2011; **25**: 737–63.
30. Wilens TE, Morrison NR, Prince J. An update on the pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Expert Rev Neurother* 2011; **11**: 1443–65.
31. FDA approval packages for atomoxetine. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-411_Strattera.cfm (accessed 1 June 2012).
32. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of interventions* Version 5.1.0. [updated March 2011]. Higgins JPT, Green S (eds.). The Cochrane Collaboration Available from www.cochrane-handbook.org.
33. Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics* 1954; **10**: 110–129.
34. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ* 2003; **327**: 557–560.
35. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; **7**: 177–188.
36. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; **50**: 1088–1101.
37. Berkey CS, Hoaglin DC, Mosteller F, et al. A random effects regression model for meta-analysis. *Stat Med* 1995; **14**: 395–411.
38. Harris R, Bradburn M, Deeks J, et al. Meta-analysis: fixed- and random-effects meta-analysis. *Stata J* 2008; **8**: 3–28.
39. Harbord R, Higgins JPT. Meta-regression in Stata. *Stata J* 2008; **8**: 493–519.
40. NCT00510276: Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) with atomoxetine in young adults and its effects on functional outcomes. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00510276> (accessed 31 July 2012)
41. Adler LA, Spencer TJ, Levine LR, et al. Functional outcomes in the treatment of adults with ADHD. *J Atten Disord* 2008; **11**: 720–7.
42. Adler LA, Spencer T, Brown TE, et al. Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-month, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol* 2009; **29**: 44–50.
43. Adler LA, Liebowitz M, Kronenberger W, et al. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2009; **26**: 212–21.
44. McRae-Clark AL, Carter RE, Killeen TK, et al. A placebo-controlled trial of atomoxetine in marijuana-dependent individuals with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Addict* 2010; **19**: 481–9.
45. Michelson D, Adler L, Spencer T, et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 2003; **53**: 112–20.
46. Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1998; **155**: 693–5.
47. Sutherland SM, Adler LA, Chen C, et al. An 8-week, randomized controlled trial of atomoxetine, atomoxetine plus bupropion, or placebo in adults with ADHD. *J Clin Psychiatry* 2012; **73**: 445–50.
48. Weisler RH, Pandina GJ, Daly EJ, et al. Randomized clinical study of a histamine H3 receptor antagonist for the treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2012; **26**: 421–34.
49. Wilens TE, Adler LA, Weiss MD, et al. Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend* 2008; **96**: 145–54.
50. Young JL, Sarkis E, Qiao M, et al. Once-daily treatment with atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 2011; **34**: 51–60.
51. Vaughan B, Fegert J, Kratochvil CJ. Update on atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2009; **10**: 669–76.
52. Egger M, Dickersin K, Davey Smith D. Problems and limitations in conducting systematic reviews. In: *Systematic Reviews in healthcare. Meta-analysis in context*. Egger M, Davey Smith D, Altman DG (eds.). BMJ publishing group: London, 2001; 43–68.
53. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, et al. Amphetamines for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007813 DOI: 10.1002/14651858.CD007813.pub2.

Electronic Supplementary Material (ESM)

PubMed	Syntax: (atomoxetine OR tomoxetine) AND ("attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR ADHD OR "minimal brain" OR "hyperkinetic disorder" OR "attention deficit") AND ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] clinical trials [mh] OR (clinical trial [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (latin square [tw]) OR placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR cross-over studies [mh] OR prospective* [tw] OR volunteer [tw]) NOT (animal [mh] NOT human [mh]))
CENTRAL	((attention NEXT deficit NEXT disorder NEXT hyperactivity) OR ADHD OR (minimal NEXT brain) OR (hyperkinetic NEXT disorder) OR (attention NEXT deficit NEXT disorder))) AND adult* AND (atomoxetine OR tomoxetine)
PsychINFO	(atomoxetine OR tomoxetine) AND (attention deficit OR hyperactivity OR ADHD OR minimal brain) and random*
clinicaltrials.gov	(atomoxetine OR tomoxetine) AND ("attention deficit disorder with hyperactivity" OR ADHD OR "minimal brain" OR "hyperkinetic disorder" OR "attention deficit")
clinicaltrialsregister.eu	atomoxetine OR tomoxetine
Lillytrials.com	strattera

ESM Table 1: Bibliographic search syntax that was used in the following datasets: PubMed, CENTRAL, PsycINFO, clinicaltrials.gov and clinicaltrialsregister.eu and Lillytrials.com.

Reference	Patients	Study design	Interventions	Efficacy outcome ^a
NCT 00510276	N=445 Adults with ADHD according to DSM-IV TR criteria	Two group parallel design RPCCT	Group 1: Atomoxetine 25-50 mg/d (BID) (flexible regimen) Group 2: Placebo Treatment length: 12 weeks Psychotherapy: NR	Baseline to endpoint change in CAARS-Inv:SV Baseline to endpoint change in CAARS-S: SV
Adler 2008	N=410 Adults with ADHD according to DSM-IV TR criteria with a CGI-ADHD-S score equal or greater than 4 that were employed for at least 20hours per day during the prior 6 months	Two group parallel design RPCCT	Group 1: Atomoxetine 40-100 mg/d (QD or BID) (flexible regimen, mean dose at endpoint 85.2mg/d) Group 2: Placebo Treatment length: 26 weeks Psychotherapy: NR	NA
Adler 2009-1	N=501 Adults with ADHD according to DSM-IV TR criteria with a CGI-ADHD-S score equal or greater than 4 and impairment in home setting	Two group parallel design RPCCT	Group 1: Atomoxetine 25-100 mg/d (QD) (flexible regimen, mean final dose 84.5 mg/d; mean modal dose 83.9 mg/d) Group 2: Placebo Treatment length: 26 weeks Psychotherapy: NR	Baseline to endpoint change in AISRS

Adler 2009-2	N=442 Adults with ADHD and social anxiety disorder according to DSM-IV TR criteria with a CGI-overall-S score equal or greater than 4	Two group parallel design RPCCT	Group 1: Atomoxetine 40-100 mg/d (BID) (flexible regimen, mean final dose 82.9 mg/d) Group 2: Placebo Placebo lead-in phase after randomization: 2 weeks Treatment length: 14 weeks Psychotherapy: NR	Baseline to endpoint change in CAARS-Inv:SV
McRae 2012	N=78 Adults with ADHD and marijuana dependence according to DSM-IV TR	Two group parallel design RPCCT	Group 1: Atomoxetine 25-100 mg/d (QD) (flexible regimen) Group 2: Placebo Treatment length: 12 weeks Psychotherapy: NR	Baseline to endpoint change in WRAADS Baseline to endpoint change in CAARS-Self
Michelson 2003-1	N= 280 Adults with ADHD according to DSM-IV criteria	Two group parallel design RPCCT	Group 1: Atomoxetine 60-120 mg/d (BID) (flexible regimen, most frequent dose at endpoint 90mg/d) Group 2: Placebo Placebo lead-in phase pre-randomization: 2 weeks (from 318 patients, 19 were excluded because of response to placebo) Treatment length: 10 weeks	Baseline to endpoint change in CAARS-Inv Baseline to endpoint change in CAARS-Self

			Psychotherapy: NR	
Michelson 2003-2	N= 256 Adults with ADHD according to DSM-IV criteria	Two group parallel design RPCCT	<p>Group 1: Atomoxetine 60-120 mg/d (BID) (flexible regimen, most frequent dose at endpoint 90mg/d)</p> <p>Group 2: Placebo</p> <p>Placebo lead-in phase pre-randomization: 2 weeks (from 287 patients, 12 were excluded because of response to placebo)</p> <p>Treatment length: 10 weeks</p> <p>Psychotherapy: NR</p>	<p>Baseline to endpoint change in CAARS-Inv</p> <p>Baseline to endpoint change in CAARS-Self</p>
Spencer 1998	N=22 Adults with ADHD according to DSM-III R criteria	Two group crossover design RPCCT	<p>Group 1: Atomoxetine 40-80 mg/d (BID) (flexible regimen, mean dose 76 mg/d)</p> <p>Group 2: Placebo</p> <p>Treatment length: 3 weeks</p> <p>Psychotherapy: NR</p>	NA
Sutherland 2012	N= 241 Adults with ADHD according to DSM-IV TR criteria with a AISRS score equal or greater than 24	Three group parallel design RPCCT. Only two groups were included in this study (n=144). The remaining group was excluded since participants did not	<p>Group 1: Atomoxetine 40-100 mg/d (BID) (flexible regimen, mean dose during the last 3 weeks= 89.7 mg/d)</p> <p>Group 2: Placebo</p>	Baseline to endpoint change in BADDs

		receive the intervention of interest of this SRMA.	Treatment length: 7 weeks Psychotherapy: NR	
Weisler 2012	N=430 Adults with ADHD according to DSM-IV TR criteria with an CGI-S equal or greater than 4 and who met the following cut-off scores in the CAARS-S:SV (18–39 years: equal or greater than 26 for men and equal or greater than 32 for women; more than 40 years: equal or greater than 29 for men and equal or greater than 27 for women)	Six group parallel design RPCCT. Only two groups were included in this study (n=148). The remaining groups were excluded since participants did not receive the intervention of interest of this SRMA.	Group 1: Atomoxetine 80 mg/ (QD) (fixed regimen) Group 2: placebo Treatment length: 6 weeks Psychotherapy: NR	Baseline to endpoint change in ADHD-RS-IV
Wilens 2008	N=147 Adults with ADHD and alcohol abuse/dependence according to DSM-IV TR criteria, with AISRS score equal or greater than 20 and abstinent for at least the four previous days (but no longer than 30 days)	Two group parallel design RPCCT	Group 1: Atomoxetine 25-100 mg/d (QD or BID) (flexible regimen, mean final dose 89.9 mg/d) Group 2: Placebo Treatment length: 12 weeks Psychotherapy: not provided but 12-step participation for substance abuse was permitted.	Baseline to endpoint change in AISRS Baseline to endpoint change in ASRS
Young 2011	N=502 Adults with ADHD according to DSM-IV TR criteria with a CGI-ADHD-S score equal or greater than 4 that were in a reciprocal relationship with a person of the opposite sex living in the same	Two group parallel design RPCCT	Group 1: Atomoxetine 40-100 mg/d (QD) (flexible regimen, mean final dose 90.3 mg/d) Group 2: Placebo	Baseline to endpoint change in CAARS-Inv:SV

	defined household with at least one child between ages 6 and 17		Treatment length: 24 weeks Psychotherapy: NR	
--	---	--	---	--

ESM Table 2: Characteristics of studies included in the SRMA

^a Efficacy outcomes used in the meta-analysis

Abbreviations: ADHD-RS-IV= adult ADHD Rating Scale, Forth Version, AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Report Scale, ASRS= Adult Self-Report Scale, BADDs= Brown Attention-Deficit Disorder Scale, BID: twice a day, CAARS-Inv= Conners' Adult ADHD Rating Scale: investigator rated, CAARS-Inv: SV = Conners' Adult ADHD Rating Scale: investigator rated: Screening Version, CAARS-Self= Conners' Adult ADHD Rating Scale: Self rated, CAARS:S-SV = Conners' Adult ADHD Rating Scale: Self-rated-Short Version, CGI-S = Clinical Global Impression-Severity, DSM =Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, NA = Not Available in a suitable way to be used in the meta-analysis, QD = once a day, RPCCT = Randomized Placebo Controlled Clinical Trials, WRAADS = Wender-Reimherr Adult Attention Deficit rating Scale

	n ^a	OR (95% CI) ^b	p-value ^c	Residual heterogeneity (I ²) ^d
Treatment length	12	1.01 (0.98, 1.04)	0.449	22.5%
Dose regimen				16.4%
QD	4	1.20 (0.92, 1.57)	0.311	
BID	6	1.49 (1.17, 1.90)	0.573	
QD or BID	2	1.71 (1.20, 2.42)		
Comorbidity as inclusion criterion				
No	9	1.38 (1.14, 1.67)		28.0%
Yes	3	1.41 (0.87, 2.28)	0.927	
Lead-in				
No	10	1.37 (1.12, 1.68)		27.9%
Yes	2	1.42 (0.95, 2.12)	0.901	
Recruitment by advertisement				
No	7	1.39 (1.03, 1.87)		27.9%
Yes	5	1.38 (1.11, 1.72)	0.943	

ESM Table 3: Subgroup-analysis of the effect of dose regimen, treatment length, comorbidity as inclusion criterion, lead-in phase and type of recruitment on the effect of atomoxetine on treatment discontinuation.

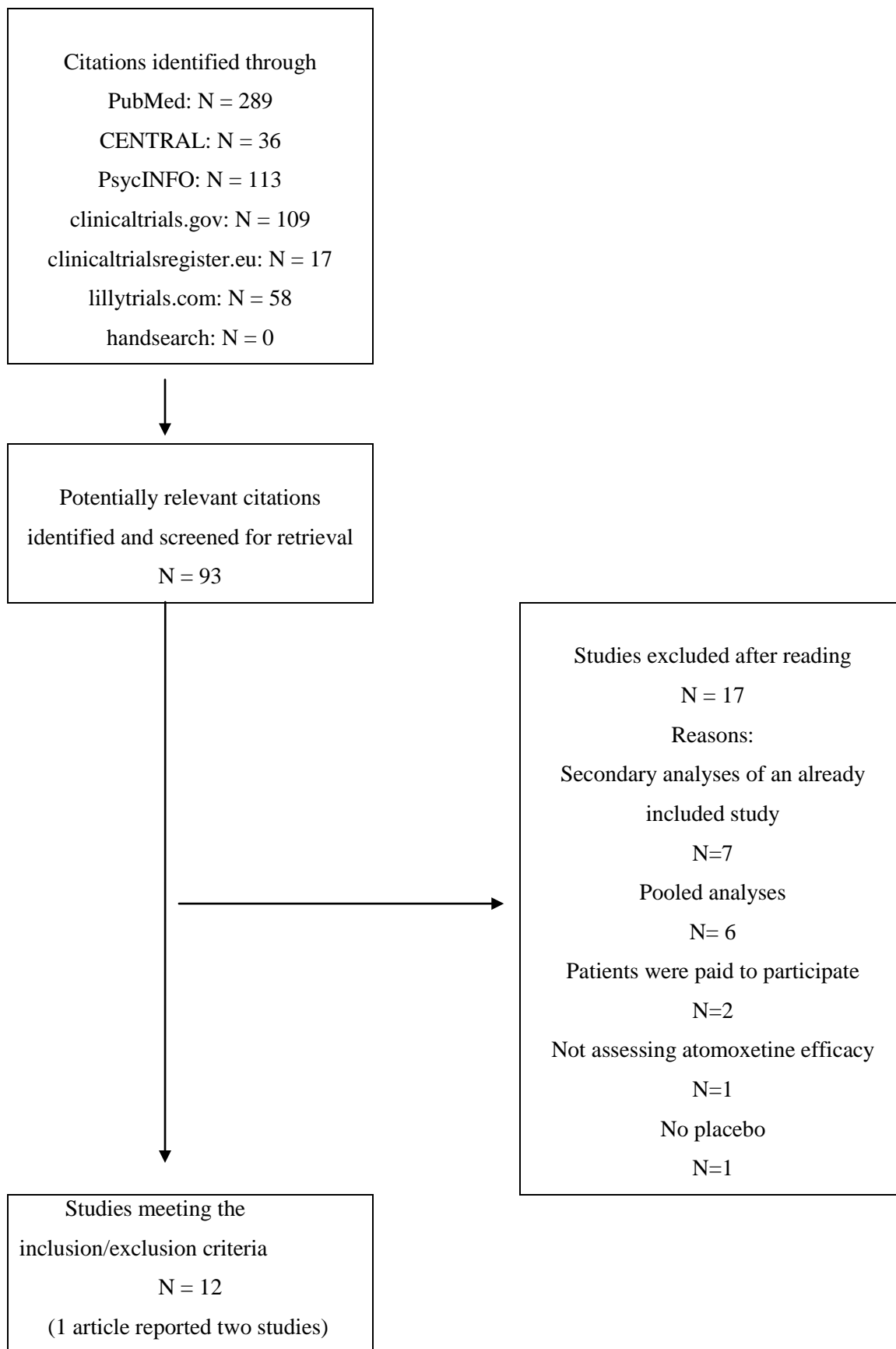
Abbreviations: BID = twice a day, QD = once a day

^a Number of studies in each specific-stratum.

^b Specific-stratum ORs for categorical variables were calculated from sub-group meta-analysis. For the continuous variable the OR, for every 1 week, was calculated from a meta-regression model.

^c p-values indicate whether OR is different to that of the reference category within each categorical variable. For continuous variable the p-value indicates the change in the OR is different to one. All p-values come from meta-regression models.

^d Percentage of the total variation across studies due to heterogeneity.

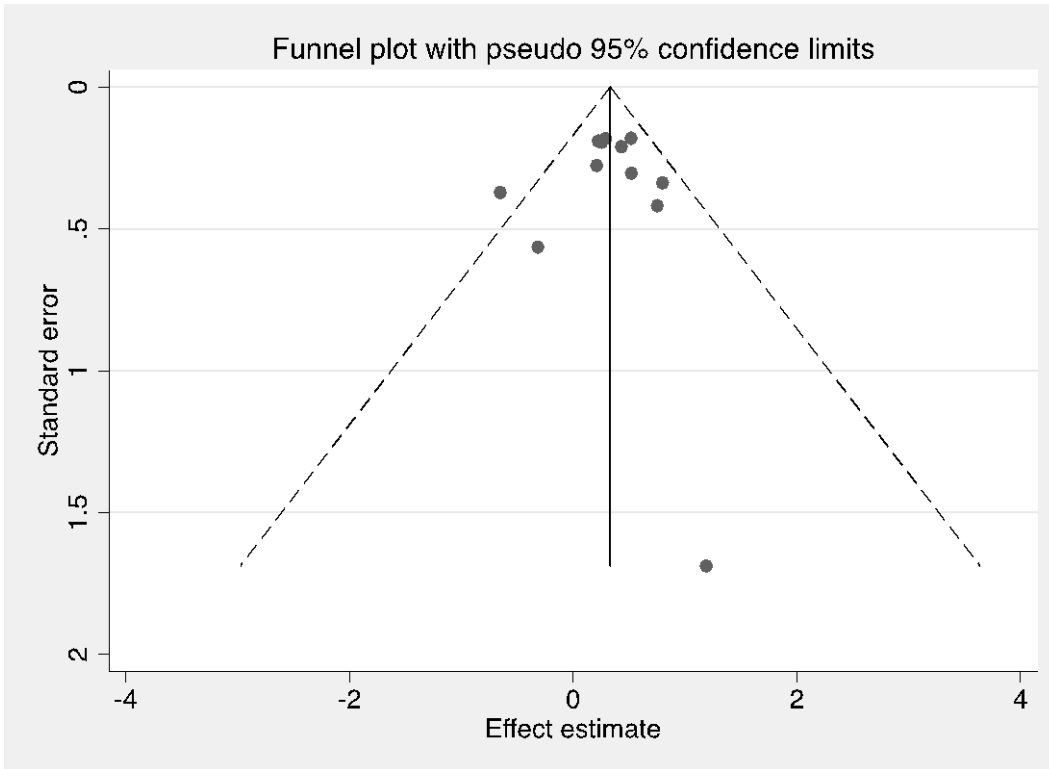


ESM Fig. 1: Flow chart for selection of studies.

Abbreviations: RPCCT = Randomised Placebo-Controlled Clinical Trial

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias): All-cause treatment discontinuation	Blinding of outcome assessment (detection bias): ADHD symptom severity	Blinding of outcome assessment (detection bias): AE-induced discontinuation	Blinding of participants and personnel (performance bias): All-cause treatment discontinuation	Blinding of participants and personnel (performance bias): ADHD symptom severity	Blinding of participants and personnel (performance bias): AE-induced discontinuation	Blinding of participants and personnel (performance bias): LOE-induced discontinuation	Incomplete outcome data (attrition bias): All-cause treatment discontinuation	Incomplete outcome data (attrition bias): ADHD symptom severity	Incomplete outcome data (attrition bias): AE-induced discontinuation	Incomplete outcome data (attrition bias): LOE-induced discontinuation	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Adler 2008	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	-	-	-	?	+
Adler 2009-1	+	+	?	?	?	?	?	?	?	+	-	-	-	+	+
Adler 2009-2	+	+	?	?	?	?	?	?	?	+	?	?	?	+	?
McRae 2010	?	+	?	?	?	?	?	?	?	+	-	-	-	?	-
Michelson 2003-1	+	+	?	?	?	?	?	?	?	+	?	?	?	?	+
Michelson 2003-2	+	+	?	?	?	?	?	?	?	+	?	?	?	?	+
NCT00510276	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	?	?	?	+	?
Spencer 1998	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	+	+	+	?	?
Sutherland 2012	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	?	?	?	?	+
Weisler 2012	+	+	?	?	?	?	?	?	?	+	?	?	?	+	+
Wilens 2008	?	?	?	?	?	?	?	?	?	+	-	-	-	+	+
Young 2011	-	+	?	?	?	?	?	?	?	+	-	-	-	+	+

ESM Fig. 2: Risk of bias summary review. The risk of selection, performance, detection, attrition, reporting and other biases is appraised for each study using the Cochrane risk of bias instrument. Green indicates “low”, yellow “unclear” and red “high” risk of bias.



ESM Fig. 3: Funnel plot of the effect of atomoxetine on all-cause treatment discontinuation in adults with attention deficit disorder.

Article 4:

Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder with co-morbid drug dependence. *J Psychopharmacol* 2015;29:15-23.

Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder with co-morbid drug dependence. *J Psychopharmacol* 2015;29:15-23. © The authors, 2014. Reprinted by permission of SAGE Publications

<http://dx.doi.org/10.1177/0269881114544777>

Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder with co-morbid drug dependence

R Cunill¹, X Castells^{2,3}, A Tobias⁴ and D Capellà^{2,3}

Journal of Psychopharmacology

2015, Vol. 29(1) 15–23

© The Author(s) 2014

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/0269881114544777

jop.sagepub.com



Abstract

Background: Drug dependence is frequent in patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Nevertheless, the efficacy and safety of pharmacological treatments in this population are unclear.

Methods: A systematic review with meta-analysis was performed. Randomised placebo-controlled clinical trials investigating the efficacy of pharmacological treatment in patients with co-occurring ADHD and substance use disorder (SUD) were included. ADHD symptom severity, drug abstinence and all-cause treatment discontinuation were the primary study endpoints. The effects of patient-, intervention- and study-related covariates over the primary outcomes were investigated by means of meta-regression.

Results: Thirteen studies were included, enrolling a total of 1,271 patients. A small to moderate reduction of ADHD symptoms was found. Meta-regression analysis identified the presence of a lead-in period as a covariate associated with reduced efficacy. Conversely, no beneficial effect was observed either on drug abstinence or treatment discontinuation. The efficacy on ADHD symptoms was smaller in studies with a lead-in period. A positive correlation between the efficacy for ADHD and that for SUD was found.

Conclusions: The efficacy of pharmacological interventions for co-occurring ADHD and SUD has been little investigated. Mixed results were obtained: while pharmacological interventions improved ADHD symptoms, no beneficial effect on drug abstinence or on treatment discontinuation was noted. The strength of the recommendation of pharmacological treatment for co-occurring ADHD and SUD is therefore modest. The study was registered with the international prospective register of systematic reviews (PROSPERO): CRD 4212003414.

Keywords

Attention deficit hyperactivity disorder, substance use disorder, meta-analysis, efficacy, safety

Introduction

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a chronic childhood-onset disorder that persists into adulthood with an estimated prevalence of 2–5% (Fayyad et al., 2007; Kessler et al., 2006; Simon et al., 2009). ADHD is considered a risk factor for the development of substance use disorders (SUDs) (Charach et al., 2011; Lee et al., 2011). Between 17–45% of ADHD patients have alcohol abuse or dependence and up to 30% have drug abuse or dependence (Wilens, 2004). The prevalence of ADHD in adolescents and adults with SUD has been estimated to be 23% (Van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2012). Furthermore, ADHD may adversely affect the outcome of SUD. Individuals with both disorders are more frequently polydrug users and have an earlier onset of SUD, more intense drug craving, greater severity of substance use, and worse response to various addiction treatments than patients without ADHD (Kaye and Darke, 2012; Perez de los Cobos et al., 2012; Upadhyaya, 2007).

Two hypotheses that link ADHD with the subsequent development of SUD have been proposed. Firstly, ADHD patients may use drugs in order to alleviate symptoms associated with the disorder such as restlessness, inattention and impulsivity (Khantzian, 1985; Wilens et al., 2007). This is the so-called ‘self-medication hypothesis’. Secondly, ADHD patients may be more prone to

drug use due to the impulsivity that is a typical feature of the disorder (Urcelay and Dalley, 2012). If there is a causal relationship between ADHD and SUD, treating the former could lead to an improvement of SUD outcomes in patients with co-existing ADHD and SUD. Nevertheless, there is some controversy about treating ADHD in patients with SUD because psychostimulants, which constitute the first-line pharmacological treatment for ADHD, have abuse potential (Wilens et al., 2008a). Furthermore, psychostimulants could also act as triggers and increase the use of the abused drug (Kaye and Darke, 2012). Safety concerns have also been raised, since therapeutic doses of methylphenidate and,

¹Unitat d’Hospitalització Psiquiàtrica Penitenciària (UHHP), Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

²Department of Medical Sciences, Universitat de Girona, Girona, Spain

³TransLab Research Group, Universitat de Girona, Girona, Spain

⁴Institute of Environmental Assessment and Water Research (IDAEA), Spanish Council for Scientific Research (CSIC), Barcelona, Spain

Corresponding author:

Xavier Castells, Universitat de Girona, Emili Grahit, 77, Girona, 17071, Spain.

Email: xavier.castells@udg.edu

perhaps, other psychostimulants drugs used to treat ADHD may increase the cardiovascular effects of abused drugs like cocaine (Collins et al., 2006).

Evidence of the efficacy of pharmacological treatment of co-occurring ADHD and SUD is inconclusive; some controlled clinical trials studies show a reduction of ADHD symptoms and SUD outcomes, while others show no benefit (Pérez de los Cobos et al., 2012). In the context of a systematic review, meta-analysis and meta-regression can be used to determine whether apparently discrepant results truly are, and, where there is heterogeneity, to identify the potential sources of between-study variability. This information can be useful when tailoring ADHD treatment to a patient's characteristics.

This study firstly aimed to assess the risk-benefit relationship of pharmacological interventions for ADHD patients with comorbid SUD using ADHD symptom severity, drug abstinence and treatment discontinuation as primary study outcomes. Secondly, we analysed the influence of patient-, intervention- and study design-related covariates over these outcomes. Finally, we also investigated the correlation between the efficacy of the interventions studied upon ADHD symptoms and on SUD outcomes. If ADHD is an independent risk factor of SUD, a positive correlation between ADHD and SUD outcomes could be expected: that is to say, the higher the efficacy on ADHD symptoms the greater the abstinence achieved. To our knowledge, this is the first systematic review with meta-analysis (SRMA) to assess the efficacy and safety of pharmacological interventions for co-occurring ADHD.

Methods and materials

Procedures and study design

An SRMA of randomized controlled clinical trials was carried out. Randomised placebo-controlled clinical trials (RPCCTs) comparing the efficacy of pharmacological interventions for ADHD with placebo in patients with ADHD and comorbid SUD were included. No language restrictions were applied. The following databases were searched (the last search was performed on 11 November 2013): Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed, psycINFO, www.clinicaltrialsregister.eu, and www.clinicaltrials.gov (see Supplementary Material, Table 1 for search strategies). Abstracts of potentially relevant studies were inspected and the full articles of those studies deemed suitable were acquired. The reference list of retrieved studies and of relevant review articles (Faraone et al., 2004; Koesters et al., 2009; Perez de los Cobos et al., 2012; Peterson et al., 2008; Schubiner, 2005) and guidelines (Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CAADRA), 2010; Klieber et al., 2007, Kooij et al., 2010; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2008; Nutt et al., 2007; Pliszka, 2007) were examined to identify any further studies.

Data extraction was performed independently by two investigators (RC, XC). Since the results of RPCCTs are often posted on clinicaltrials.gov, this database was also inspected for non-published information. Where relevant information was not available, study authors were e-mailed and missing information was requested.

The primary study outcomes were: (a) ADHD symptom severity, which included both self- and clinician-rated scores; (b) drug abstinence, including both objective and subjective measures; and (c) all-cause treatment discontinuation, defined as the

proportion of randomised patients that did not complete the study for any reason. When change scores, endpoint scores and response rates of the same outcome (e.g. clinician-rated ADHD efficacy using the ADHD rating scale IV) were reported in the same study, we preferred change scores to endpoint ones and the latter to response rates. Secondary outcomes were: (a) proportion of patients who discontinued due to lack of efficacy (LOE); and (b) proportion of patients who discontinued due to adverse events (AEs). Intention to treat data was preferred to per protocol.

The following covariates were collected: gender (% men), age, baseline ADHD severity (expressed as a percentage of scale maximum), type of SUD, type of pharmacological intervention, administration of concomitant psychosocial interventions, treatment duration, recruitment of patients by advertisement, and presence of a lead-in phase.

The risk of bias was ascertained with the Cochrane Collaboration instrument (Higgins and Green, 2011a), which is based on the description and suitability of seven domains, namely: sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, selective outcome reporting and other sources of bias. Most domains are assessed at study level, except for blinding and incomplete outcome data, which are assessed at outcome level. This tool involves assigning a judgement relating to the risk of bias for each entry in terms of 'low', 'high', or 'unclear' risk.

Statistical analysis

Effect sizes were calculated as follows: odds ratios (ORs) were calculated for dichotomous outcomes, and standardised mean differences (SMDs) for continuous ones. SMDs were subsequently re-expressed as OR to allow further combination of continuous and dichotomous outcomes (Higgins and Green, 2011b). Elbourne's recommendations were applied to calculate SMDs and ORs from cross-over studies (Elbourne et al., 2002); when this was not possible only the results of the first period of the study were used (Higgins 2011c). In studies with multiple and correlated comparisons, e.g. a three-group study comparing two different pharmacological interventions against one placebo group, we analysed the two pharmacological interventions separately but, to avoid over-counting the placebo group, the number of patients in this group was divided by two (Higgins and Green, 2011b). Change scores, endpoint scores and response rates were all used, since combining change and endpoint scores has been shown to be valid (Da Costa et al., 2013), as has the combination of continuous and binary data (Higgins and Green, 2011b). Where one study reported multiple outcomes of ADHD symptom severity (e.g. clinician- and self-rated ADHD symptom severity) or of drug abstinence (e.g. self-reported and objective abstinence) we calculated the effect size for each and averaged them, taking into account the correlation coefficient between the two outcomes where available, and assuming $r=1$ where it was not (Borenstein et al., 2009). This method allows the incorporation of all the information about the efficacy on, for example, drug abstinence available from one study in the same analysis in an accurate manner because it avoids double-counting and over-weighting the study.

The study-specific estimates were pooled using both fixed and random effects models (DerSimonian and Laird, 1986) by means of the inverse variance method. Between-study heterogeneity was

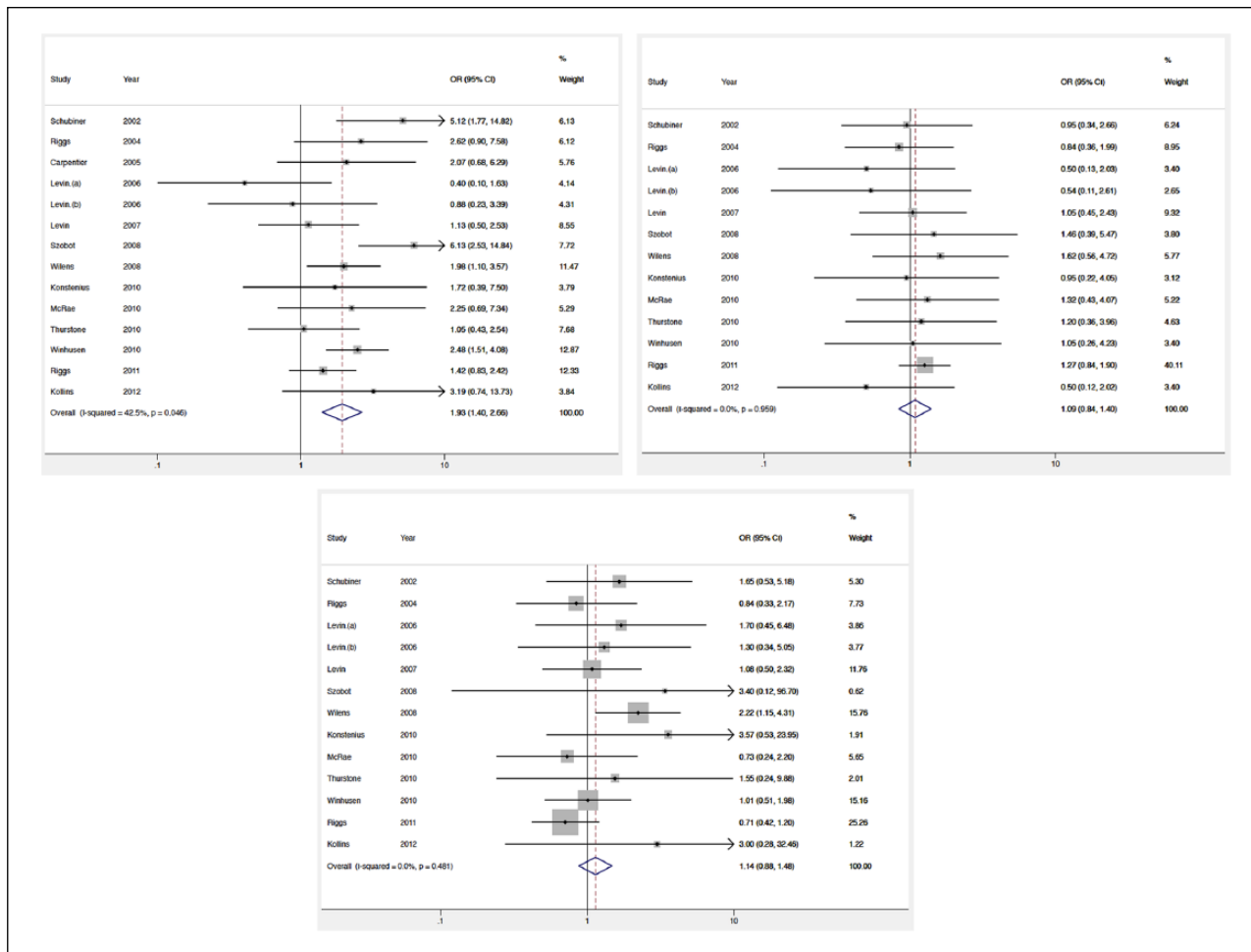


Figure 1. Forest plots of the comparison of pharmacological interventions vs placebo for the primary outcomes: efficacy on attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptom severity (top-left), efficacy on global drug abstinence (top-right) and all-cause treatment discontinuation (bottom). CI: confidence interval; OR: odds ratio.

assessed using Cochran’s Q-test for homogeneity (Cochran, 1954) jointly with the I^2 index (Higgins et al., 2003), which establishes the percentage of variation in the combined estimate attributable to between-study heterogeneity. Publication bias was evaluated using the funnel plot along with Begg’s test (Begg and Mazumdar, 1994).

Covariate analyses for the primary outcomes were performed for the following characteristics: gender (% men), age, baseline ADHD severity (expressed as percentage of scale maximum), type of SUD, type of pharmacological intervention, administration of concomitant psychosocial interventions, treatment duration, recruitment of patients by advertisement and presence of a lead-in phase. Specific-stratum ORs for each covariate were calculated and comparison between each subgroup was performed using random-effects meta-regression (Berkey et al., 1995). The relationship between the efficacy of study medication on ADHD symptoms and drug abstinence was investigated by means of a regression analysis.

Sensitivity analyses of the primary outcomes were performed by: (a) excluding those studies for which at least one domain that could affect any primary outcome was rated as having ‘high risk of bias’ by means of the Cochrane instrument; and (b) excluding

cross-over studies. Statistical analyses were performed using Stata statistical software (StataCorp, 2011) by using the metan (Harris et al., 2008) and metareg commands (Harbord and Higgins, 2008).

Results

Description of studies

Thirteen studies were included (see Supplementary Material, Figure 1 for flow diagram) (Carpentier et al., 2005; Kollins et al., 2014; Konstenius et al., 2010; Levin et al., 2006, 2007; McRae-Clark et al., 2010; Riggs et al., 2004, 2011; Schubiner et al., 2002; Szobot et al., 2008; Thurstone et al., 2010; Wilens et al., 2008b; Winhusen et al., 2010), which enrolled 1271 patients (see Supplementary Material, Table 2 for a description of the studies’ characteristics). One study provided two drugs (methylphenidate and bupropion) vs placebo comparisons (Levin et al., 2006). Patients had a mean age of 28.9 years, most were men (74%) and had combined-type ADHD (69.5%). ADHD diagnosis was performed using the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) (American Psychiatric

Table 1. Analysis of the covariates influence over the efficacy of pharmacological interventions on attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) global symptom severity. 'Ref.' denotes the group within each categorical covariate studied that has served as a reference for calculations.

	OR	(95% CI)	<i>p</i>	<i>R</i> ² (%)
Pharmacological intervention				
Methylphenidate (ref.)	1			55.3
Atomoxetine	0.82	(0.28–2.39)	0.684	
Bupropion	0.43	(0.05–3.53)	0.390	
Lisdexamphetamine	1.58	(0.17–14.26)	0.651	
Pemoline	1.29	(0.21–8.09)	0.760	
Treatment duration (months)	0.92	(0.85–1.01)	0.070	28.5
Psychosocial intervention				
No (ref.)	1			36.1
Yes	0.56	(0.27–1.15)	0.104	
Type of psychosocial intervention				
No (ref.)	1			29.2
Addressing SUD	0.55	(0.24–1.02)	0.065	
Addressing ADHD and SUD	1.43	(0.39–5.47)	0.557	
Type of SUD				
Nicotine (ref.)	1			49.0
Alcohol	0.74	(0.13–4.14)	0.702	
Psychostimulants	0.78	(0.18–3.35)	0.699	
Opiate	0.23	(0.04–1.32)	0.088	
Cannabis	0.85	(0.10–6.89)	0.859	
Unspecific	0.79	(0.22–2.85)	0.681	
Abstinence as inclusion criterion				
No (ref.)	1			46.9
Yes	1.02	(0.39–2.67)	0.971	
Mean age (years)	0.99	(0.95–1.03)	0.618	46.9
Sex (% males)	10.69	(0.62–182.96)	0.094	41.1
Baseline ADHD severity	1.00	(0.92–1.09)	0.943	52.1
Lead-in phase				
No (ref.)	1			21.3
Yes	0.37	(0.16–0.88)	0.027	
Recruitment by advertisement				
No (ref.)	1			46.4
Yes	1.12	(0.49–2.57)	0.779	

CI: confidence interval; OR: odds ratio; SUD: substance use disorder.

Association, 1994) or 4th edition, text revision (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association, 2000) diagnostic criteria in all of the studies (one did not refer the criteria used) and five of them required a minimum symptom severity (Levin et al., 2006, 2007; Thurstone et al., 2010; Wilens et al., 2008b; Winhusen et al., 2010). SUD diagnosis was performed using DSM-IV/DSM-IV TR criteria in 10 studies, DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) criteria in one (Riggs et al., 2004) and two did not specify which diagnostic criteria were applied (Kollins et al., 2014; Winhusen et al., 2010). The comorbid SUDs investigated were nicotine dependence (Kollins et al., 2014; Winhusen et al., 2010), cocaine dependence (Levin et al., 2007; Schubiner et al., 2002), alcohol abuse/dependence (Wilens et al., 2008b), opiate dependence (Levin, 2006), cannabis dependence (McRae-Clark et al., 2010), amphetamine dependence (Konstenius et al., 2010) and four studies enrolled patients with any SUD other than nicotine dependence (Carpentier et al., 2005; Riggs et al., 2004, 2011; Szobot et al., 2008; Thurstone et al.,

2010). Three studies required patients to be abstinent to be included (Carpentier et al., 2005; Konstenius et al., 2010; Wilens et al., 2008b).

Five pharmacological interventions were investigated: methylphenidate (eight studies, 875 patients, mean dose=62.2 mg/d) (Konstenius et al., 2010; Levin et al., 2006, 2007; Riggs et al., 2011; Schubiner et al., 2002; Szobot et al., 2008; Winhusen et al., 2010), atomoxetine (three studies, 295 patients, mean dose=89.5 mg/d) (McRae-Clark 2010, Thurstone et al., 2010, Wilens et al., 2008b), pemoline (one study, 69 patients, mean dose=105.2 mg/d) (Riggs et al., 2004), bupropion (one study, 98 patients, study dose=200-400 mg/d) (Levin et al., 2006), and lisdexamphetamine (one study, 32 patients, study dose=up to 70 mg/d) (Kollins et al., 2014). The average treatment duration was 12.2 weeks, ranging from 3–16 weeks. Additional psychotherapy was reported to have been provided in eight studies, with cognitive behaviour therapy (CBT) being the most widely used approach. Psychotherapy addressed SUD in six studies (Levin et al., 2006,

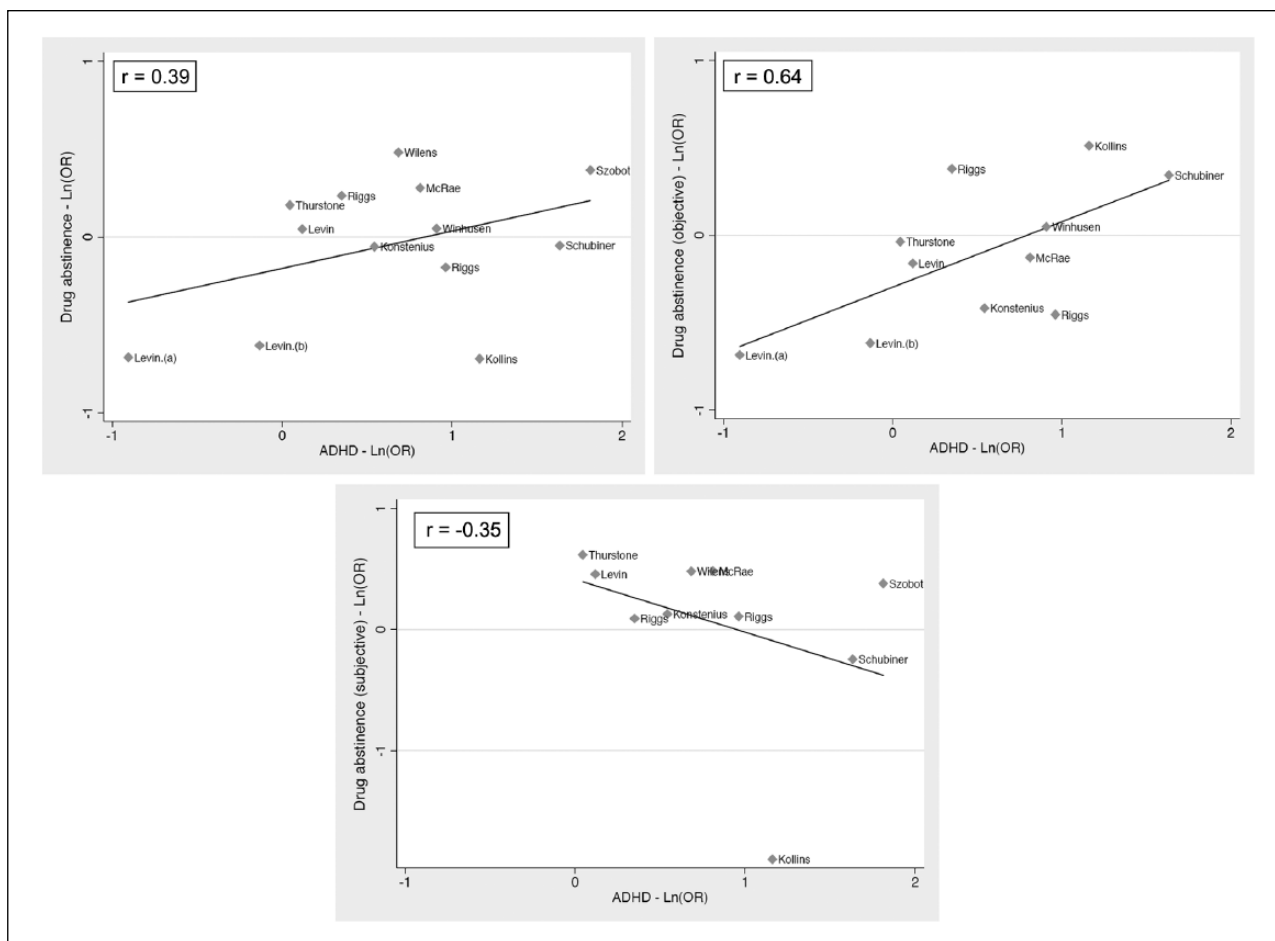


Figure 2. Correlation between the efficacy of pharmacological interventions on attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptom severity and efficacy on global drug abstinence (top-left), objective drug abstinence (top-right), subjective drug abstinence (bottom). OR: odds ratio.

2007; McRae-Clark et al., 2010; Riggs et al., 2011; Thurstone et al., 2010; Winhusen et al., 2010) and both SUD and ADHD in two (Konstenius et al., 2010; Schubiner et al., 2002). Only three studies permitted specific pharmacological treatment for SUD during the double blind phase of the study (Kollins et al., 2014; Levin et al., 2006; Winhusen et al., 2010).

All studies but two (Carpentier et al., 2005; Szobot et al., 2008) had a parallel-group design. Two studies used a pre-randomization placebo lead-in phase (Levin et al., 2006, 2007). All studies but three were carried out in the USA, one of them with additional participation from Canada (Wilens et al., 2008b). The other studies took place in Sweden (Konstenius et al., 2010), the Netherlands (Carpentier et al., 2005) and Brazil (Szobot et al., 2008). All studies were publicly funded except one (Kollins et al., 2014) which was sponsored by a pharmaceutical company (Kollins et al., 2014). Another study received additional pharmaceutical economic support (Wilens et al., 2008b).

No study was considered free of bias in all domains of the Cochrane tool (Supplementary Material, Figure 2), mainly because the treatment discontinuation rate was rather high, yielding the possibility of attrition bias for most study outcomes except for 'all-cause treatment discontinuation', which is not affected by this bias. Additionally, the possibility of performance and detection bias was judged to be likely since the interventions investigated have been associated with behavioural effects (Heil

et al., 2002; Jasinski et al., 2008) that may yield to blinding failure and, hence, to revealing the assigned intervention. The exception was 'objective drug abstinence', which we deemed unlikely to be affected by detection bias due to its objective nature. Two studies (Schubiner et al., 2002; Thurstone et al., 2010) scored 'high risk of bias' in the so-called 'other biases' domain: one because patients' characteristics were unbalanced at baseline (Thurstone et al., 2010), and the other because one study group was removed when the clinical trial was already on-going (Schubiner et al., 2002). Studies with high risk of bias were withdrawn in one sensitivity analysis.

Efficacy, safety and treatment discontinuation

Figure 1 shows the effect of the interventions studied on ADHD symptoms, drug abstinence and all-cause treatment discontinuation. Pharmacological treatment reduced ADHD symptoms in dual patients compared with placebo. The pooled OR was 1.93 and statistical heterogeneity was moderate ($I^2=42.5\%$). This result was similar irrespective of whether the rater was the patient (OR=1.98) or the clinician (OR=1.62) (Supplementary Material, Figure 3). The results, stratified by type of medication and type of SUD, are shown in Supplementary Material, Table 3. Atomoxetine and methylphenidate were efficacious for reducing ADHD

symptoms. In contrast, not one of bupropion, lisdexamfetamine, and pemoline were different from placebo at a statistically significant level. Regarding the type of drug dependence, pharmacological treatment was efficacious in reducing ADHD symptoms in alcohol and nicotine dependent patients as well as in those classified as 'unspecific', but no differences were found in patients with comorbid psychostimulant or opiate dependence.

No pharmacological intervention was efficacious in improving drug abstinence (OR=1.09), (Figure 1) whether stratifying the analysis for pharmacological interventions, or for SUD type (Supplementary Material, Table 3). These results were consistent between objective and subjective drug abstinence (OR=1.08 and 1.23, respectively) (Supplementary Material, Figure 4).

The number of patients that dropped out due to lack of efficacy was only available in four studies, which reported two patients dropping out for this reason with the active intervention and none with placebo (OR=5.35, $p=0.28$). Twenty-two patients discontinued due to AEs and no statistically significant differences were found between groups (OR=1.19, $p=0.58$). Similarly, no differences were observed in all-cause treatment discontinuation (OR=1.14) (Figure 1). These results were consistent across interventions studied and type of SUD (Supplementary Material, Table 3).

Covariate and regression analyses

Sources of heterogeneity were investigated only for ADHD symptom severity, because for SUD outcomes and treatment discontinuation no statistical heterogeneity was observed. Table 1 shows the effect of patient-, intervention- and study design-related covariates. This analysis showed that RPCCTs with a placebo lead-in period had lower efficacy than those without. This covariate accounted for a large amount of the total statistical heterogeneity. A post hoc analysis excluding the two studies with a lead-in period resulted in an OR for ADHD efficacy of 2.26 ($p<0.00001$) with no statistically significant heterogeneity ($I^2=27%$, $p=0.17$). No other covariate was found to modify the effect of the studied interventions on ADHD symptoms.

The regression analysis between the improvement of ADHD and that of objective drug abstinence showed a high positive relationship ($r=0.64$), while it was low between ADHD efficacy and both global drug abstinence and subjective drug abstinence (Figure 2).

Sensitivity and publication bias analyses

Supplementary Material, Table 4 shows the results of sensitivity analyses. No relevant effect on any primary outcome was identified after excluding either cross-over trials or studies with high risk of bias from the analysis.

No evidence of publication bias was found, as shown by funnel plots and Berg tests (Supplementary Material, Figure 5).

Discussion

This is the first SRMA of RPCCTs that has assessed the efficacy and safety of pharmacological treatment of patients with dual ADHD. Despite SUD being a well-recognised common comorbid disorder in patients with ADHD (Wilens, 2004), and being

associated with numerous negative consequences, the efficacy of pharmacological interventions has been infrequently investigated in this population. Furthermore, we found that in these patients pharmacological interventions primarily targeting ADHD symptoms showed mixed results. While ADHD symptoms improved compared to placebo, no benefit was observed on substance use outcomes nor on all-cause treatment discontinuation.

Pharmacological treatment reduced ADHD symptom severity in patients with concurrent ADHD and SUD and only modest statistical heterogeneity was found. The effect size was small, as shown by an OR=1.93, which roughly corresponds to a SMD=0.30 (Higgins and Green, 2011b). This effect size is smaller than that observed in other studies in which SUD was not an inclusion criterion (Castells et al., 2011, 2013; Cunill et al., 2013; Koesters et al., 2009). Nevertheless, it is likely that the effect size is slightly larger because ADHD symptoms may overlap with those of SUD, hampering both ADHD diagnosis and the assessment of the change in its severity (Dakwar et al., 2012). Covariate analysis identified one clinical trial design characteristic – the presence of a placebo lead-in period before randomization – to be associated with a lower effect size. Two studies (Levin et al., 2006, 2007) included a placebo lead-in period. Only those patients that completed this period were randomised. It is likely that this procedure selected the most motivated patients, which may explain why the placebo response in these studies was large (Levin et al., 2006, 2007). Therefore, any room for further improvement was slight, as was the effect of the interventions investigated in these studies. The exclusion of these studies yielded a slightly larger effect size (OR=2.26), which corresponds to an SMD of 0.45 with no statistically significant heterogeneity. This effect size is modest and falls between those of two approved medications for adult ADHD, methylphenidate and atomoxetine (Castells et al., 2013; Cunill et al., 2013). It must be noted that the effect of a placebo lead-in is likely to be the opposite of the one seen in this study when the lead-in period is intended to exclude patients who improve with placebo. Doing so is expected to yield a small placebo-response during the double-blind phase and, thus, a higher effect size.

Two key points in the management of substance-abusing ADHD patients are the type of pharmacological treatment and the timing of its initiation in relation to detoxification or other interventions to reduce substance use. This study found no differences between the interventions examined. Regarding the best time to begin pharmacological treatment, arguments for and against immediate pharmacological treatment of ADHD have been proposed, but no consensus exists (Kleber et al., 2007; Mariani and Levin 2007; Nutt et al., 2007; Perez de los Cobos et al., 2012). We found that the efficacy of pharmacological treatment for ADHD did not differ between RPCCTs for which drug abstinence was an inclusion criterion and those for which it was not. Decisions about the type of pharmacological intervention to be made and the time to begin treatment should, therefore, be based on safety rather than efficacy. For instance, a number of hazardous pharmacokinetic and pharmacodynamics interactions between drugs of abuse and medications to treat ADHD have been described (Collins et al., 2006, Delavenne et al., 2013, Patrick et al., 2007, Tirado et al., 2008). For safety reasons, it may be, therefore, advisable to delay the initiation of pharmacological treatment for ADHD until abstinence is achieved.

Inasmuch as ADHD is associated with SUD – possibly due to the impulsivity that is a feature of ADHD, or because patients ‘self-medicate’ with drugs – it was expected that alleviating ADHD symptoms in patients with coexisting ADHD and SUD would lead to drug use reduction. Nevertheless, we found that pharmacological treatment, despite reducing ADHD symptom severity, did not improve SUD outcomes. This finding showed no statistical heterogeneity and this was consistent across all the analyses performed. These results may be added to recently published studies showing that pharmacological treatment of ADHD patients does not protect them from the development of future SUD (Humphreys et al., 2013; Molina et al., 2013). While pharmacological treatment did not increase drug abstinence, we found that the efficacy over ADHD was positively correlated with drug abstinence in some analyses, suggesting that the larger the efficacy for ADHD, the greater the drug abstinence. Together, these findings may indicate that the treatment of ADHD in patients with comorbid SUD could have a positive effect on drug abstinence if the effect size on ADHD symptoms was larger. In patients with major depressive disorder and comorbid SUD it was found that antidepressant treatment achieved drug use reduction when the effect size on depressive symptoms was above an SMD of 0.5, this is when the antidepressant efficacy was modest to high (Nunes and Levin, 2004). Nevertheless, this interpretation is rather speculative and should be confirmed in the future.

Few patients dropped out due to AEs. This contrasts with previous studies showing a higher rate of AE-induced treatment discontinuation in patients receiving pharmacological treatment for ADHD (Castells et al., 2013; Cunill et al., 2013). This lower AE-induced dropout rate could be a consequence of the fact that the study population consisted of drug-dependent patients who may be accustomed to certain drug-induced behavioural AEs such as drowsiness or insomnia, which are common causes of treatment discontinuation in non-dual ADHD patients. Overall, no differences were found in all-cause treatment discontinuation. This is consistent with the findings that pharmacological treatment had modest efficacy and that it was well tolerated.

Study limitations include those of the RPCCTs included along with those typical of a SRMA. Biased RPCCTs lead to a biased SRMA. No study was found free of bias and some of them scored high for risk of bias. It seems that these studies did not unduly influence our findings because their exclusion from the main analyses yielded similar results. Publication bias must also be borne in mind. However, this bias appears unlikely in this study, as shown by the fact that Begg’s test provided no evidence of small study effects. Besides this, the funnel plots were symmetrical. It must be stressed that the external validity of this study may be compromised by the short study duration of most RPCCTs included. Unlike meta-analysis, co-variable analysis provides indirect evidence with a high risk of selection bias. Furthermore, no adjustment for multiple comparisons was made, and the risk of false positive associations must be taken into account. Furthermore, the possibility that some study co-variables confound each other cannot be ruled out. Confounding could be controlled by means of multi-variable meta-regression. Nevertheless, this type of analysis could not be performed due to the small number of RPCCT that exist. Finally, the precision of the effects calculated is limited by the reduced number of RPCCT, most of which had a small sample size. This limitation is particularly relevant in the subgroup and meta-regression analyses because

some categories included a low number of studies; therefore, the statistical power of these analyses is small.

Conclusions

This study found mixed results of the efficacy of pharmacological treatment for patients with ADHD and comorbid drug dependence. While small to moderate reduction of ADHD symptoms was achieved, no improvement in drug abstinence or treatment discontinuation was found. A moderate reduction of attention and hyperactivity/impulsivity that is not accompanied with an increase of drug abstinence in patients with ADHD and comorbid SUD is of limited clinical interest. This, along with the fact that few short-term RPCCTs have been carried out, provides modest evidence to support pharmacological treatment in patients with ADHD and comorbid drug dependence.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

- American Psychiatric Association (1987) Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders: DSM-III-R. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders: DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders: DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Begg CB and Mazumdar M (1994) Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 50: 1088–1101
- Berkey CS, Hoaglin DC, Mosteller F, et al. (1995) A random effects regression model for meta-analysis. *Stat Med* 14: 395–411.
- Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, et al. (2009) Multiple outcomes or time-points within a study. In: Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, et al. (eds) *Introduction to Meta-analysis*. Chichester: John Wiley, pp.226–242.
- Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA) (2011) *Canadian ADHD Practice Guidelines, Third Edition*. Toronto, Ontario.
- Carpentier PJ, de Jong CA, Dijkstra BA, et al. (2005) A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Addiction* 100: 1868–1874.
- Castells X, Cunill R, Capellà D (2013) Treatment discontinuation with methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 69: 347–356.
- Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, et al. (2011) Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-regression analysis. *CNS Drugs* 25: 157–169.
- Charach A, Yeung E, Climans T, et al. (2011) Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: Comparative meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50: 9–21.
- Cochran WG (1954) The combination of estimates from different experiments. *Biometrics* 10: 110–129

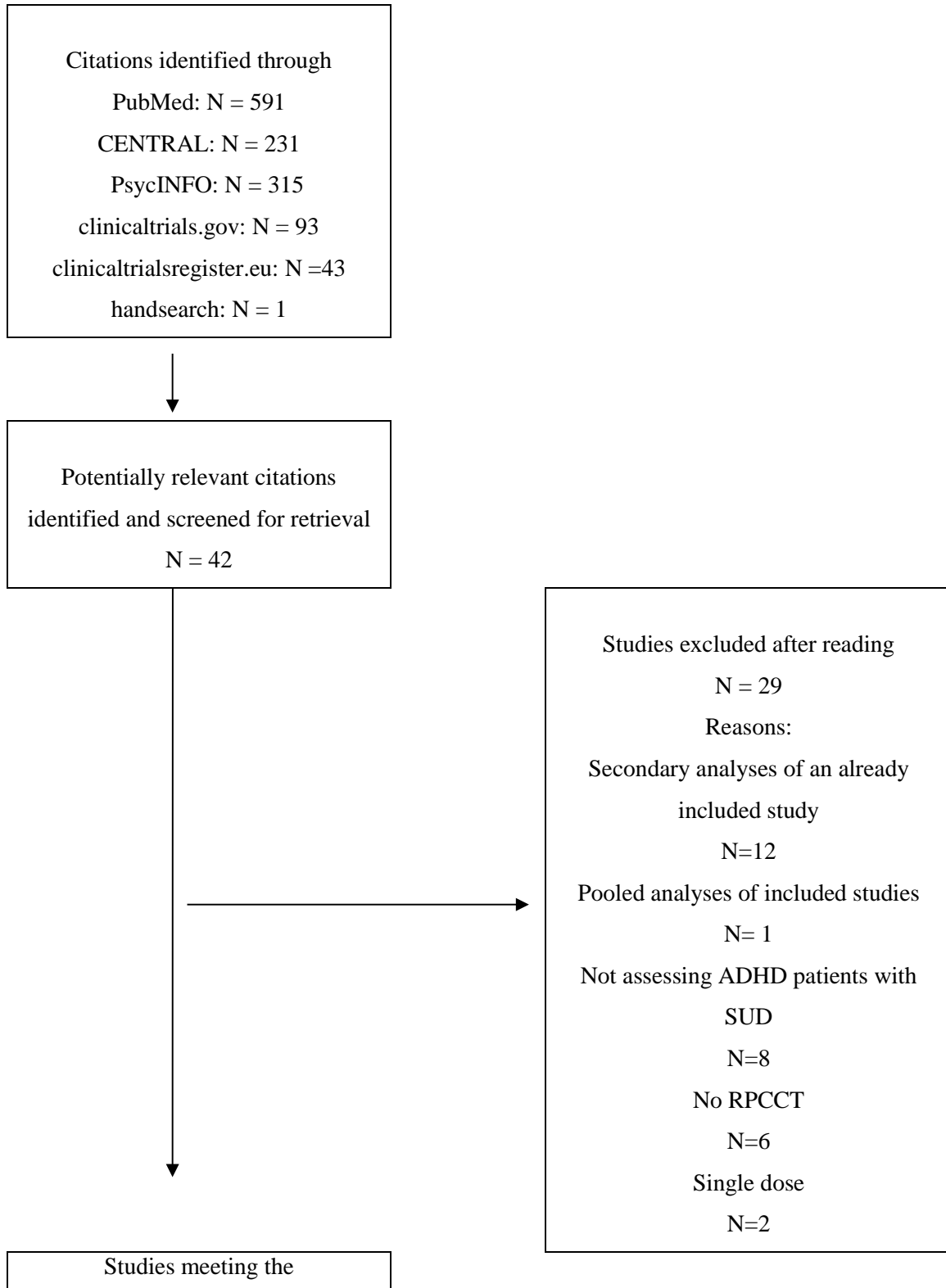
- Collins SL, Levin FR, Foltin RW, et al. (2006) Response to cocaine, alone and in combination with methylphenidate, in cocaine abusers with ADHD. *Drug Alcohol Depend* 82: 158–167.
- Cunill R, Castells X, Tobias A, et al. (2013) Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: A meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22: 961–969.
- Da Costa BR, Nüesch E, Rutjes AW, et al. (2013) Combining follow-up and change data is valid in meta-analyses of continuous outcomes: A meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol* 66: 847–855.
- Dakwar E, Mahony A, Pavlicova M, et al. (2012) The utility of attention-deficit/hyperactivity disorder screening instruments in individuals seeking treatment for substance use disorders. *J Clin Psychiatry* 73: e1372–e1378.
- Delavenne H, Duarte Garcia F, Lacoste J, et al. (2013) Psychosis in a cocaine-dependent patient with ADHD during treatment with methylphenidate. *Gen Hosp Psychiatry* 35: 451.e7–9.
- DerSimonian R and Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7: 177–188.
- Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, et al. (2002) Meta-analyses involving cross-over trials: Methodological issues. *Int J Epidemiol* 31: 140–149.
- Faraone SV, Spencer T, Alcardi M, et al. (2004) Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 24: 24–29.
- Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, et al. (2007) Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 190: 402–409.
- Harbord R and Higgins JPT (2008) Meta-regression in Stata. *Stata Journal* 8: 493–519.
- Harris R, Bradburn M, Deeks J, et al. (2008) Metan: Fixed- and random-effects meta-analysis. *Stata Journal* 8: 3–28
- Heil SH, Holmes HW, Bickel WK, et al. (2002) Comparison of the subjective, physiological, and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users. *Drug Alcohol Depend* 67: 149–156.
- Higgins JPT and Green S (2011a) The Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias. In: Higgins JPT and Green S (eds) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration.
- Higgins JPT and Green S (2011b) Re-expressing SMD by transformation to OR. In: Higgins JPT and Green S (eds) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Available at: www.cochrane-handbook.org
- Higgins JPT and Green S (2011c) Methods for incorporating cross-over trials into a meta-analysis. In: Higgins JPT and Green S (eds) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Available at: www.cochrane-handbook.org
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, et al. (2003) Measuring inconsistency in meta-analysis. *Brit Med J* 327: 557–560.
- Humphreys KL, Eng T, Lee SS (2013) Stimulant medication and substance use outcomes: A meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 70: 740–749.
- Jasinski DR, Faries DE, Moore RJ, et al. (2008) Abuse liability assessment of atomoxetine in a drug-abusing population. *Drug Alcohol Depend* 95: 140–146.
- Kaye S and Darke S (2012) The diversion and misuse of pharmaceutical stimulants: What do we know and why should we care? *Addiction* 107: 467–477.
- Kessler RC, Adler L, Barkley R, et al. (2006) The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 163: 716–723.
- Khantzian EJ (1985) The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 142: 1259–1264.
- Kleber HD, Weiss RD, Anton RF Jr, et al.; Work Group on Substance Use Disorders; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines (2007) Treatment of patients with substance use disorders, second edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 164: 5–123.
- Koesters M, Becker T, Kilian R, et al. (2009) Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol* 23: 733–744.
- Kollins SH, English JS, Itchon-Ramos N, et al. (2014) A pilot study of lisdexamfetamine dimesylate (LDX/SPD489) to facilitate smoking cessation in nicotine-dependent adults with ADHD. *J Atten Disord* 18: 158–168.
- Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Beck O, et al. (2010) Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine abusers: a pilot study. *Drug Alcohol Depend* 108: 130–133.
- Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, et al. (2010) European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 10: 67.
- Lee SS, Humphreys KL, Flory K, et al. (2011) Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 31: 328–341.
- Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, et al. (2006) Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: Double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend* 81: 137–148.
- Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, et al. (2007) Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: Double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend* 87: 20–29.
- Mariani JJ and Levin FR (2007) Treatment strategies for co-occurring ADHD and substance use disorders. *Am J Addict* 16: 45–54.
- McRae-Clark AL, Carter RE, Killeen TK, et al. (2010) A placebo-controlled trial of atomoxetine in marijuana-dependent individuals with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Addict* 19: 481–489.
- Molina BS, Hinshaw SP, Eugene Arnold L, et al. (2013) Adolescent substance use in the multimodal treatment study of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (MTA) as a function of childhood ADHD, random assignment to childhood treatments, and subsequent medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52: 250–263.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2008) *Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. NICE Clinical Guideline 72*. Available at: nice.org.uk/CG72 [NICE guideline]
- Nunes EV and Levin FR (2004) Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: A meta-analysis. *JAMA* 291: 1887–1896.
- Nutt DJ, Fone K, Asherson P, et al. (2007) Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 21: 10–41.
- Patrick KS, Straughn AB, Minhinnett RR, et al. (2007) Influence of ethanol and gender on methylphenidate pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 81: 346–353.
- Perez de los Cobos J, Siñol N, Perez V, et al. (2012) Pharmacological and clinical dilemmas of prescribing in co-morbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and addiction. *Br J Clin Pharmacol*. Epub ahead of print 7 December 2012. DOI: 10.1111/bcp.12045.
- Peterson K, McDonagh MS and Fu R (2008) Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 197: 1–11.
- Pliszka S; American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Work Group on Quality Issues (2007) Practice parameter

- for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46: 894–921.
- Riggs PD, Hall SK, Mikulich-Gilbertson SK, et al. (2004) A randomized controlled trial of pemoline for attention-deficit/hyperactivity disorder in substance-abusing adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43: 420–429.
- Riggs PD, Winhusen T, Davies RD, et al. (2011) Randomized controlled trial of osmotic-release methylphenidate with cognitive-behavioral therapy in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50: 903–914.
- Schubiner H (2005) Substance abuse in patients with attention-deficit hyperactivity disorder: Therapeutic implications *CNS Drugs* 19: 643–655.
- Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, et al. (2002) Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 10: 286–294.
- Simon V, Czobor P, Bálint S, et al. (2009) Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: Meta-analysis. *Br J Psychiatry* 194: 204–211.
- StataCorp (2011) *Stata Statistical Software: Release 12*. College Station, Texas: StataCorp LP.
- Szobot CM, Rohde LA, Katz B, et al. (2008) A randomized crossover clinical study showing that methylphenidate-SODAS improves attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adolescents with substance use disorder. *Braz J Med Biol Res* 41: 250–257.
- Thurstone C, Riggs PD, Salomonsen-Sautel S, et al. (2010) Randomized, controlled trial of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents with substance use disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49: 573–582.
- Tirado CF, Goldman M, Lynch K, et al. (2008). Atomoxetine for treatment of marijuana dependence: A report on the efficacy and high incidence of gastrointestinal adverse events in a pilot study. *Drug Alcohol Depend* 94: 254–257.
- Upadhyaya HP (2007) Managing attention-deficit/hyperactivity disorder in the presence of substance use disorder. *J Clin Psychiatry* 68: 23–30.
- Urcelay GP and Dalley JW (2012) Linking ADHD, impulsivity, and drug abuse: A neuropsychological perspective. *Curr Top Behav Neurosci* 9: 173–197.
- Van Emmerik-van Oortmerssen K, Van de Glind G, Van den Brink W, et al. (2012) Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug Alcohol Depend* 122: 11–19.
- Wilens TE (2004) Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: The nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am* 27: 283–301.
- Wilens TE, Adamson J, Sgambati S, et al. (2007) Do individuals with ADHD self-medicate with cigarettes and substances of abuse? Results from a controlled family study of ADHD. *Am Addict* 16: 14–21.
- Wilens TE, Adler LA, Adams J, et al. (2008a) Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: A systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47: 21–31.
- Wilens TE, Adler LA, Weiss MD, et al. (2008b) Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend* 96: 145–154.
- Winhusen TM, Somoza EC, Brigham GS, et al. (2010) Impact of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) treatment on smoking cessation intervention in ADHD smokers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 71: 1680–1688.

ELECTRONIC SUPPLEMENTARY MATERIAL

ESM Figure 1: Flow diagram for selection of studies.

Abbreviations: RPCCT = Randomised Placebo-Controlled Clinical Trial



inclusion/exclusion criteria

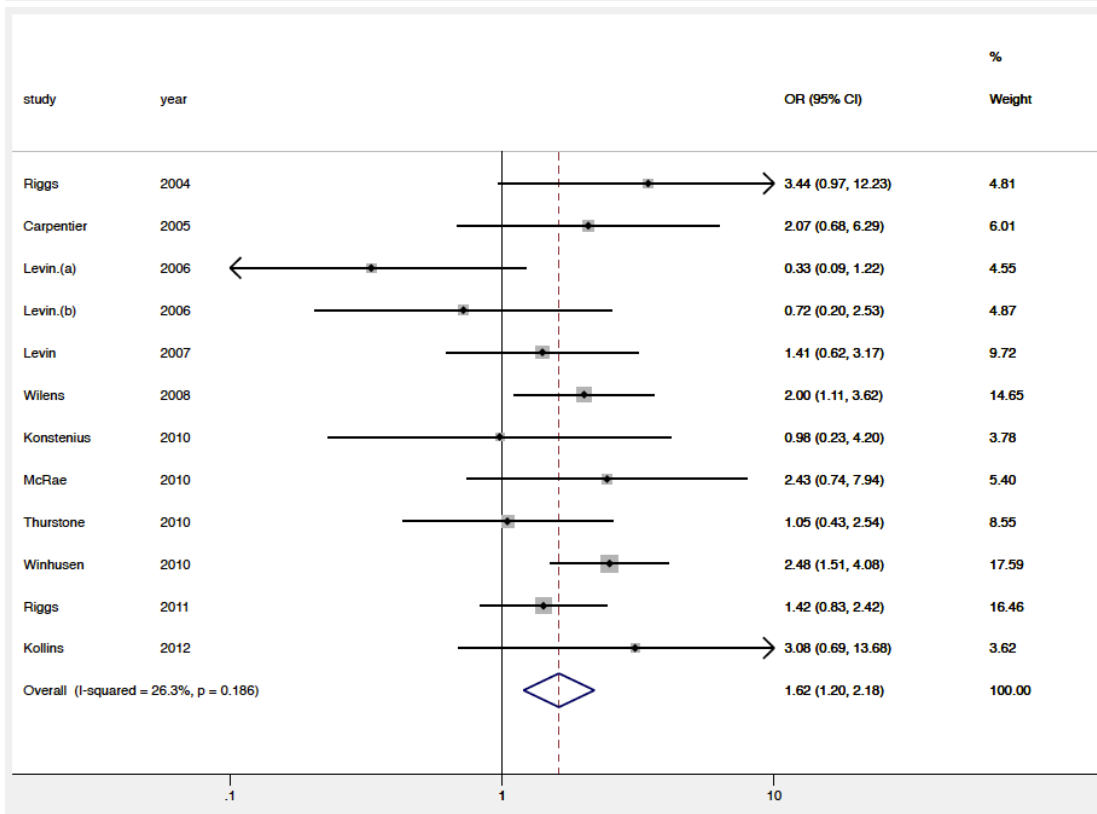
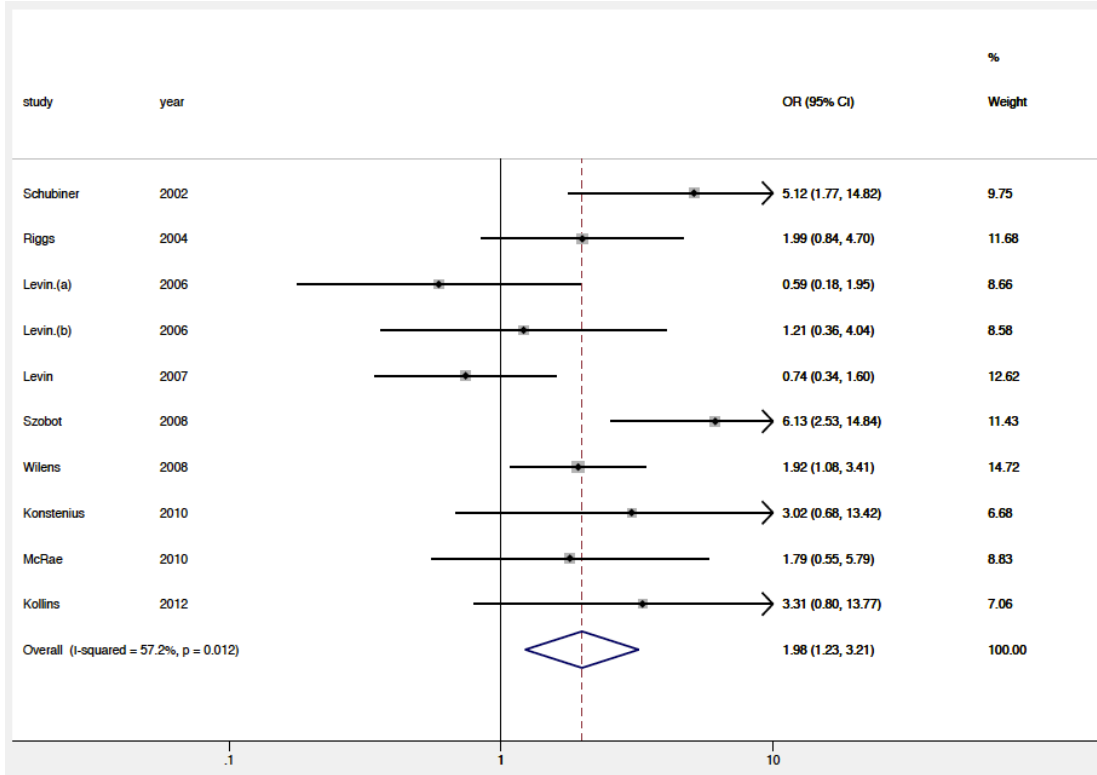
N = 13

ESM Figure 2: Risk of bias summary review. The risk of selection, performance, detection, attrition, reporting and other biases is appraised for each study using the Cochrane risk of bias instrument. Green indicates “low”, yellow “unclear” and red “high” risk of bias.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All-cause treatment discontinuation	Blinding of participants and personnel (performance bias): ADHD symptom severity	Blinding of participants and personnel (performance bias): Drug abstinence (objective)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Drug abstinence (subjective)	Blinding of outcome assessment (detection bias): All-cause treatment discontinuation	Blinding of outcome assessment (detection bias): ADHD symptom severity	Blinding of outcome assessment (detection bias): Drug abstinence (objective)	Blinding of outcome assessment (detection bias): Drug abstinence (subjective)	Incomplete outcome data (attrition bias): All-cause treatment discontinuation	Incomplete outcome data (attrition bias): ADHD symptom severity	Incomplete outcome data (attrition bias): Drug abstinence (objective)	Incomplete outcome data (attrition bias): Drug abstinence (subjective)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Carpentier 2005	+	+	?	?	?	?	?	?	+	?		+			?	?
Kollins 2012	?	?	?	?	?	?	?	?	+	?	+	?	+	+	+	?
Konstenius 2010	+	?	?	?	?	?	?	?	+	?	+	?	+	?	+	?
Levin 2006 a	?	?	?	?	?	?	?	?	+	?	+	?	+		?	+
Levin 2006 b	?	?	?	?	?	?	?	?	+	?	+	?	?		?	?
Levin 2007	?	?	?	?	?	?	?	?	+	?	+	-	?		?	+
McRae 2012	?	?	?	?	?	?	?	?	+	?	+	-	+	-	+	?
Riggs 2004	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	?	?	+
Riggs 2011	?	?	?	?	?	?	?	?	+	?	+	?	+	?	+	+
Schubiner 2002	?	?	?	?	?	?	?	?	+	?	+	?	+	?	?	-
Szobot 2008	+	+	-	-	-	-	-	-	+	?	+	+		+	?	?
Thurstone 2010	?	?	?	?	?	?	?	?	+	?	+	+	+	+	+	-
Wilens 2008	?	?	?	?	?	?	?	?	+	?	+	-		-	+	+
Winhusen 2010	+	?	?	?	?	?	?	?	+	?	+	?	+	+	+	+

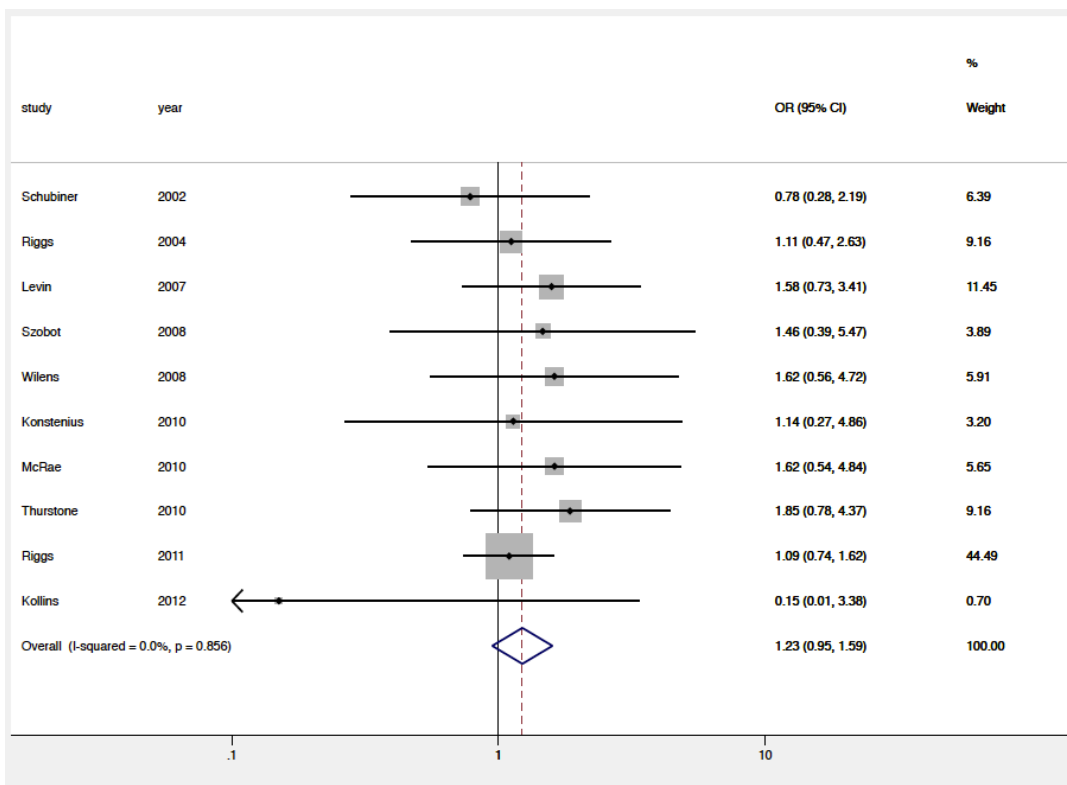
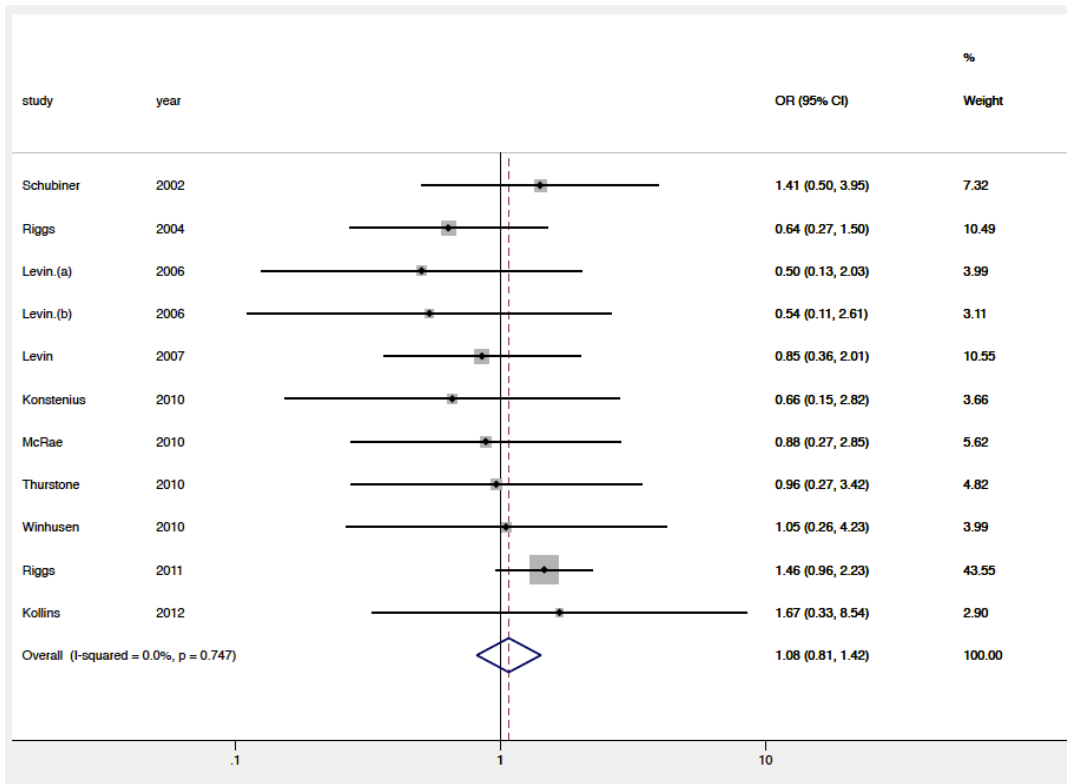
ESM Figure 3: effect of the pharmacological interventions studied on self-rated (top) and clinician-rated (down) ADHD symptom severity.

Levin (a) 2006: methylphenidate; Levin (b) 2006: bupropion

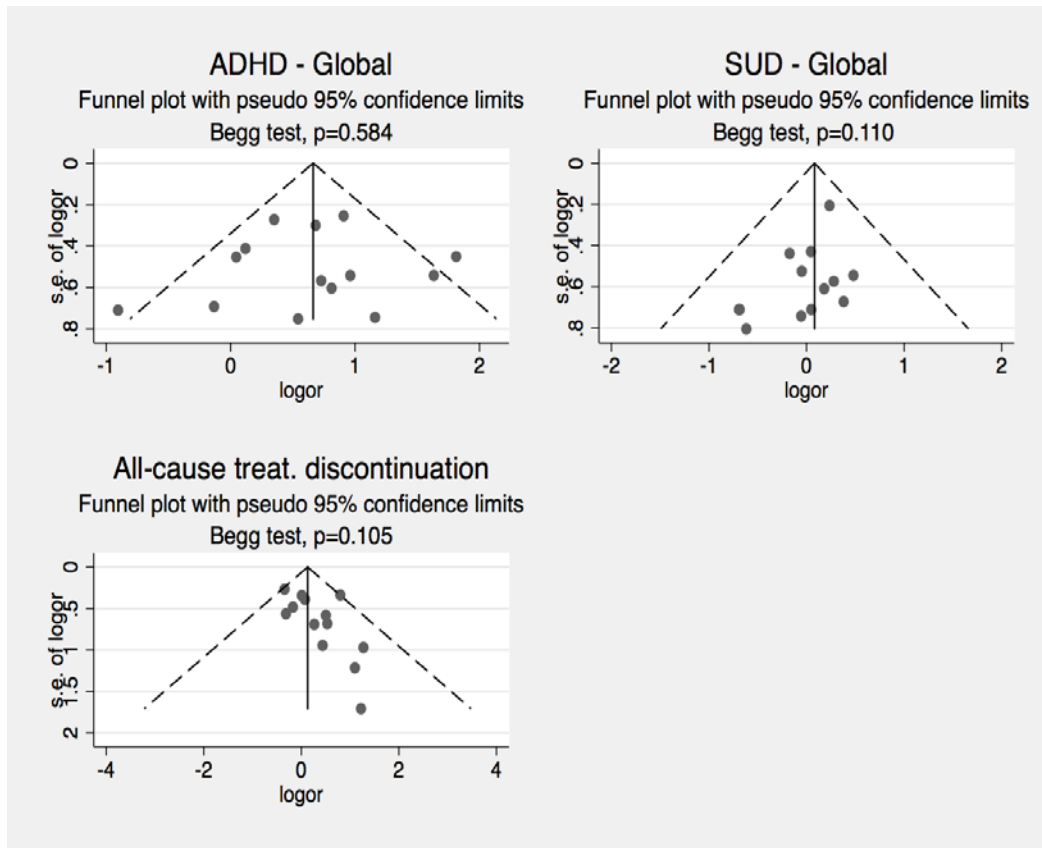


ESM-Figure 4: effect of the pharmacological interventions studied on objective (top) and subjective (bottom) drug abstinence.

Levin (a) 2006: methylphenidate; Levin (b) 2006: bupropion



ESM Figure 5: Funnel plot and Begg test of primary study outcomes



ESM Table 1: Bibliographic search syntax that was used in the following datasets: PubMed, CENTRAL, PsycINFO, clinicaltrials.gov and clinicaltrialsregister.eu.

PubMed	(“Attention Deficit Disorder with Hyperactivity”[Mesh] OR ADHD OR “minimal brain” OR “hyperkinetic disorder” OR “attention deficit”) AND (“Substance-Related Disorder”[Mesh] OR “substance use disorder*” OR “abuse*” OR “dependence” OR “dependent” OR smoker*) AND (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] clinical trials [mh] OR (clinical trial [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (latin square [tw]) OR placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR cross-over studies [mh] OR prospective* [tw] OR volunteer [tw]) NOT (animal [mh] NOT human [mh])
CENTRAL	("Attention deficit disorder with hyperactivity" OR ADHD OR "minimal brain" OR "hyperkinetic disorder" OR "attention deficit") AND (“abuse” OR “dependence” OR “dependent” OR “misuse” OR “substance use” OR “smok*”)
PsychINFO	("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity" OR ADHD OR "minimal brain" OR "hyperkinetic disorder" OR "attention deficit") AND ("Substance-Related Disorder" OR "abuse" OR "dependence" OR "dependent" OR smoker OR smoking) AND (randomized OR controlled OR "clinical trial")
clinicaltrials.gov	("Attention deficit disorder with hyperactivity" OR ADHD OR "minimal brain" OR "hyperkinetic disorder" OR "attention deficit") AND (“abuse” OR “dependence” OR “dependent” OR “misuse” OR “substance use” OR “smok*”)
clinicaltrialsregister.eu	("Attention deficit disorder with hyperactivity" OR ADHD OR "minimal brain" OR "hyperkinetic disorder" OR "attention deficit")

AND (“abuse” OR “dependence” OR “dependent” OR “misuse” OR
“substance use” OR “smok*”)

ESM Table 2: Description of patients', study design', interventions' and outcomes 'characteristics of RPCCT included.

Abbreviations: AARS: Adult ADHD Rating Scale; ADHD-RS-IV: ADHD Rating Scale, fourth edition; AISRS: Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale; ASI: Addiction Severity Index Interview; ASRS: Adult Self Report Scale; BID: twice per day; CAARS: Conners' Adult ADHD Rating Scale; CBT: Cognitive Behavioural Therapy; CGI-I: clinical global impression, improvement; CGI-S: clinical global impression, severity; CO: carbon monoxide; IR: immediate release; NA: not applicable; NR: Not reported; QD: once per day; SNAP-IV: Swanson, Nolan and Pelham Scale, version IV; SR-sustained release; RPCCT: randomized placebo controlled clinical trial; TAAADS: Targeted Adult Attention Deficit Disorder Scale; TID: three times per day; TLFB: Time-line Follow-Back self reported interview; UDS: urine drug screen; WRAADS: Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder scale.

* The instrument used to assess drug abstinence was not reported

^a: data available from Koesters 2009

Reference	Patients	Study design	Interventions	ADHD outcome	SUD Outcome
Carpentier 2005	N=25 Adults with ADHD and any SUD according to DSM-IV Abstinence required during all the study Netherlands	Two group crossover design RPCCT	Group 1: Methylphenidate IR 15-45 mg/d (TID) (fixed regimen; mean dose: 34 mg/d ^a) Group 2: Placebo Treatment length: 4 weeks Psychotherapy: NR	Clinician-rated ADHD severity assessed with the ADHD-RS-IV, Clinical Observation Scale and CGI-S Proportion of patients achieving 30% reduction on ADHD symptom severity assessed with the ADHD-RS-IV, Clinical Observation Scale and CGI-S	NA
Kollins, 2012	N=32 Adults with ADHD according to DSM-IV and nicotine	Two group parallel design RPCCT	Group 1: Lisdexamphetamine 30-70 mg/d (QD) (flexible regimen)	Self-rated ADHD severity assessed with the CAARS	Proportion of patients achieving 4 weeks of self-reported drug abstinence assessed by

	dependence that smoked at least 10 cigarettes/day and had an expired air CO level of at least 10 ppm United States		Group 2: Placebo Treatment length: 4 weeks Psychotherapy: NR	Clinician-rated ADHD severity assessed with the CAARS	means of a diary Proportion of patients achieving 4 weeks of objective drug abstinence assessed by means of CO levels
Konstenius 2010	N=24 Adults with ADHD and amphetamine dependence according to DSM-IV Abstinence required for the previous 2 weeks Sweden	Two group parallel design RPCCT	Group 1: Methylphenidate OROS 18-72 mg/d (QD) (flexible regimen) Group 2: Placebo Treatment length: 12 weeks Psychotherapy: Skills training targeting both SUD and ADHD	Self-rated ADHD severity assessed with the CAARS Clinician-rated ADHD severity assessed with the CAARS	Self-reported drug abstinence assessed by means of TLFB Objective drug abstinence assessed by means of UDS
Levin 2006	N=98 Adults with ADHD and opiate dependence in methadone-maintenance treatment, according to DSM-IV, with an AARS total score of at least 23 and on the same dose of methadone for the previous 3 weeks United States	Three group parallel design RPCCT	Group 1: Methylphenidate SR 10-80 mg/d (BID) (flexible regimen; mean dose: 77 mg/d ^a) Group 2: Bupropion-SR 100-400 mg/d (flexible regimen) Group 3: Placebo	Proportion of patients achieving 30% reduction on self-rated ADHD severity assessed with AARS Proportion of patients achieving a CGI-I <3 Proportion of patients achieving both 30% reduction on AARS	Objective drug abstinence assessed by means of UDS Proportion of patients achieving 2 weeks of objective drug abstinence assessed by means of UDS

			Treatment length: 10 weeks Psychotherapy: CBT	and a CGI-I <3	
Levin 2007	N=106 Adults with ADHD and cocaine dependence according to DSM-IV TR with an AARS total score of at least 23 United States	Two group parallel design RPCCT	Group 1: Methylphenidate SR 10-60 mg/d (BID) (flexible regimen; mean dose: 59 mg/d ^a) Group 2: Placebo Treatment length: 13 weeks Psychotherapy: CBT	Proportion of patients achieving 30% reduction on self-rated ADHD severity assessed with AARS Proportion of patients achieving 30% reduction on clinician-rated ADHD severity assessed with TAADS Proportion of patients achieving a CGI-I<3 Proportion of patients achieving both 30% reduction on AARS and a CGI-I <3	Objective drug abstinence assessed by means of UDS Proportion of patients achieving 2 weeks of objective drug abstinence assessed by means of UDS Proportion of patients achieving drug dependence improvement
McRae 2012	N=78 Adults with ADHD and marijuana dependence according to DSM-IV United States	Two group parallel design RPCCT	Group 1: Atomoxetine 25-100 mg/d (QD) (flexible regimen) Group 2: Placebo Treatment length: 12 weeks Psychotherapy:	Self-rated ADHD severity assessed with the CAARS Clinician-rated ADHD severity assessed with the WRAADS, the CGI-I and the CGI-S	Self reported drug abstinence assessed by means of TLFB Objective drug abstinence assessed by means of UDS Percentage of patients with no self-reported

			motivational interviewing intervention		heavy use assessed by means of TLFB
Riggs 2004	N=69 Adolescents with ADHD according to DSM-IV, lifetime comorbid conduct disorder according to DSM-IIIIR/DSM-IV and any SUD, according to DSM-IIIIR United States	Two group parallel design RPCCT	Group 1: Pemoline 37.5-112.5 mg/d (QD) (flexible regimen; mean dose: 105.2 mg/d) Group 2: Placebo Treatment length: 12 weeks Psychotherapy: not provided	Self-rated ADHD severity assessed with Conners Hyperactivity Impulsivity Proportion of patients achieving a CGI-I<3	Self-reported drug abstinence assessed by means of the Follow-Up Interview Objective drug abstinence assessed by means of UDS
Riggs 2011	N=303 Adolescents with ADHD and any SUD, according to DSM-IV United States	Two group parallel design RPCCT	Group 1: Methylphenidate OROS 18-72 mg/d (QD) (flexible regimen) Group 2: Placebo Treatment length: 16 weeks Psychotherapy: CBT	Clinician-rated ADHD severity assessed with the ADHD-RS-IV, administered to both patients and parents Proportion of patients achieving a CGI-I<3	Self-reported drug abstinence assessed by means of TLFB Objective drug abstinence assessed by means of UDS
Schubiner 2002	N=48 Adults with ADHD and cocaine dependence according to DSM-	Two group parallel design RPCCT	Group 1: Methylphenidate IR 30-90 mg/d (TID) (flexible regimen;	Self-rated ADHD severity assessed with the ADHD symptom checklist	Self-reported drug abstinence assessed by means of ASI

	IV criteria United States		mean dose: 78.75 mg/d) Group 2: Placebo Treatment length: 12 weeks Psychotherapy: CBT		Objective drug abstinence assessed by means of UDS
Szobot 2008	N=16 Adolescents with ADHD and any SUD according to DSM-IV criteria Brasil	Two group cross-over design RPCCT	Group 1: Methylphenidate SODAS 0.3-1.2 mg/Kg/d (QD) (fixed regimen) Group 2: Placebo Treatment length: 3 weeks Psychotherapy: not provided	Self-rated ADHD severity assessed with the SNAP-IV	Self-reported drug abstinence*
Thurstone 2010	N=70 Adolescents with ADHD and any SUD according to DSM-IV criteria and minimum self-report DSM-IV ADHD checklist score of 22 United States	Two group parallel design RPCCT	Group 1: Atomoxetine (<70 kg: 0.5-1.5 mg/Kg/d; >79 kg: 50-100 mg/d) (QD) (flexible regimen, mean dose 88.8 mg/d) Group 2: Placebo Treatment length: 12 weeks	Clinician-rated ADHD severity assessed with the ADHD-RS-IV, administered to both patients and parents Proportion of patients achieving a CGI-I<3	Self-reported drug abstinence assessed by means of TLFB Objective drug abstinence assessed by means of UDS Proportion of patients achieving objective drug abstinence,

			Psychotherapy: CBT		assessed by means of UDS
Wilens 2008	<p>N=147</p> <p>Adults with ADHD and alcohol abuse/dependence according to DSM-IV TR criteria, with a minimum AISRS of 20 and abstinent for at least the four previous days (but no longer than 30 days)</p> <p>United States and Canada</p>	Two group parallel design RPCCT	<p>Group 1: Atomoxetine 25-100 mg/d (QD or BID) (flexible regimen, mean dose 89.9 mg/d)</p> <p>Group 2: Placebo</p> <p>Treatment length: 12 weeks</p> <p>Psychotherapy: not provided</p>	<p>Self-rated ADHD severity assessed with the ASRS</p> <p>Clinician-rated ADHD severity assessed with the AISRS, the CGI-I and the CGI-S</p>	<p>Self-reported drug abstinence assessed by means of TLFB</p> <p>Proportion of patients achieving self-reported drug abstinence assessed by means of TLFB</p>
Winhusen 2010	<p>N=255</p> <p>Adults with ADHD according to DSM-IV with a minimum ADHD-RS-IV of 22, that smoke at least 10 cigarettes/d for at least the last 3 months, and have an expired air CO level of at least 8ppm</p> <p>United States</p>	Two group parallel design RPCCT	<p>Group 1: Methylphenidate OROS 18-72 mg/d (QD) (flexible regimen)</p> <p>Group 2: Placebo</p> <p>Treatment length: 11 weeks</p> <p>Psychotherapy: smoking cessation counselling</p>	Proportion of patients achieving clinician-rated ADHD severity improvement defined as a reduction of 30% on ADHD-RS-IV and of 1-point on the CGI-S	<p>Proportion of patients achieving 4 weeks of objective drug abstinence assessed by means of CO levels</p> <p>Proportion of patients achieving objective drug abstinence at week 10 assessed by means of CO levels</p>

ESM-Table 3: Comparison between pharmacological interventions and placebo on ADHD symptom severity, drug abstinence and all-cause treatment discontinuation stratified by type of intervention and type of SUD.

	ADHD symptom severity OR 95%CI	Drug abstinence OR 95%CI	All-cause treatment discontinuation OR 95%CI
Type of medication			
Atomoxetine	1.71 (1.09, 2.69)	1.38 (0.72, 2.65)	1.65 (0.96, 2.83)
Bupropion	0.88 (0.23, 3.39)	0.54 (0.11, 2.61)	1.30 (0.34, 5.05)
LDX	3.19 (0.74, 13.73)	0.50 (0.12, 2.02)	3.00 (0.28, 32.46)
Methylphenidate	2.02 (1.23, 3.32)	1.13 (0.83, 1.54)	1.00 (0.72, 1.40)
Pemoline	2.62 (0.90, 7.58)	0.84 (0.36, 1.99)	0.84 (0.33, 2.17)
Type of drug dependence			
Alcohol	1.98 (1.10, 3.57)	1.62 (0.56, 4.72)	2.22 (1.15, 4.31)
Cannabis	2.25 (0.69, 7.34)	1.32 (0.43, 4.07)	0.73 (0.24, 2.20)
Nicotine	2.55 (1.59, 4.08)	0.72 (0.27, 1.94)	1.09 (0.57, 2.10)
Opiate	0.60 (0.23, 1.59)	0.52 (0.18, 1.48)	1.49 (0.58, 3.86)
Psychostimulants	2.10 (0.78, 5.63)	1.00 (0.55, 1.81)	1.37 (0.75, 2.51)
Unspecific drug	2.11 (1.15, 3.88)	1.19 (0.85, 1.68)	0.79 (0.51, 1.23)

ESM Table 4: Sensitivity analyses of primary study outcomes.

Type of sensitivity analysis	ADHD symptoms	Drug abstinence	All-cause discontinuation
Exclusion of cross-over studies	OR = 1.75 95% CI = 1.29, 2.37 I ² = 29.5%	OR = 1.07 95% CI = 0.83, 1.40 I ² = 0.0%	OR = 1.13 95% CI = 0.87, 1.48 I ² = 1.3%
Exclusion of studies with a high risk of bias	OR = 1.74 95% CI = 1.20, 2.53 I ² = 22.2%	OR = 1.03 95% CI = 0.76, 1.38 I ² = 0.0%	OR = 1.12 95% CI = 0.82, 1.53 I ² = 14.8%

DISCUSSIÓ

Abandonament del tractament farmacològic en adults amb TDAH

El tractament farmacològic en adults amb TDAH s'associa a un major abandonament del tractament per qualsevol motiu en comparació amb el placebo. Malgrat que la diferència és petita, des d'un punt de vista clínic es tracta d'un resultat rellevant, perquè per a qualsevol intervenció farmacològica és desitjable que l'abandonament del tractament sigui menor que amb el placebo, com succeeix amb el tractament amb antipsicòtics en pacients amb esquizofrènia (221) o amb el tractament amb metadona i buprenorfina en pacients amb dependència d'opiacis (214,215). Un menor abandonament del tractament amb el fàrmac que amb el placebo suggereix que l'alleujament del símptomes compensa els efectes adversos. Per contra, un major abandonament del tractament amb el fàrmac que amb el placebo indicaria que la millora de la simptomatologia no compensa els efectes adversos i que, per tant, la relació benefici-risc no és favorable. En suport a aquesta interpretació hem observat que malgrat que el tractament farmacològic s'associa a un augment de l'abandonament per manca d'eficàcia en comparació amb el placebo, la proporció de pacients que abandonen el tractament per EA és clarament superior amb les intervencions farmacològiques que amb el placebo.

Cal destacar que els resultats de l'abandonament del tractament són considerablement precisos, fet que probablement es deu a l'elevat nombre d'estudis i pacients inclosos. Per aquest motiu és improbable que l'aparició d'un nou estudi canviï significativament l'efecte observat. A més, és poc probable que aquests resultats estiguin esbiaixats, ja que pocs ACA inclosos presenten un risc de biaix alt per a aquesta variable i la seva exclusió en una anàlisi de sensibilitat troba uns resultats similars a la principal. Tanmateix, també cal destacar que hem observat una heterogeneïtat estadística moderada que indica que una part considerable de la variabilitat dels resultats entre els estudis no es deu a l'atzar. Per aquest motiu, malgrat que els resultats són clínicament rellevants, precisos i probablement poc esbiaixats, el fet que hàgim identificat heterogeneïtat estadística fa que concloquem que aquest estudi troba una evidència de baixa qualitat que, globalment, el tractament farmacològic dels adults amb TDAH

s'associa a un major abandonament que en el cas del placebo, la qual cosa suggereix una relació benefici-risc lleugerament desfavorable. Atès que s'ha identificat una notable heterogeneïtat estadística, és probable que aquesta relació benefici-risc variï en funció de determinades característiques dels pacients, les intervencions o els estudis inclosos.

Després d'analitzar les possibles causes de la variabilitat entre estudis en l'abandonament del tractament hem identificat que es pot deure a l'administració concomitant de psicoteràpia; de manera que l'administració de psicoteràpia conjuntament amb la intervenció farmacològica millora el resultat del tractament farmacològic sobre l'abandonament del tractament. Quan s'administra psicoteràpia no s'observen diferències en l'abandonament del tractament entre els fàrmacs i el placebo. Podria ser que els pacients que reben psicoteràpia, en tenir una major accessibilitat a terapeutes i investigadors, tinguin alhora més oportunitats per comentar la seva percepció de l'eficàcia i tolerabilitat de les intervencions que estan rebent. Aquest fet pot generar una millor aliança terapèutica, que en altres estudis s'ha associat a una disminució de l'abandonament del tractament (235). Un altre factor que podria explicar la variabilitat dels resultats entre els estudis inclosos és el tipus d'intervenció farmacològica. Hem observat una tendència a la significació estadística que els fàrmacs psicoestimulants s'associen a una millora de l'abandonament del tractament respecte als no-estimulants. De fet, no hem trobat diferències entre els psicoestimulants i el placebo en l'abandonament del tractament. Recentment, també en nens i adolescents amb TDAH s'ha trobat que els resultats sobre l'abandonament del tractament són més favorables amb els fàrmacs estimulants que amb els no-estimulants (236). A més, l'anàlisi del metilfenidat i l'atomoxetina troba uns resultats coherents amb l'anàlisi de covariables, de manera que l'atomoxetina s'associa a un major abandonament del tractament que el placebo, mentre que no s'observen diferències entre el metilfenidat i el placebo. Els resultats de l'anàlisi de la variabilitat indiquen, per tant, que la relació benefici-risc és més favorable quan el tractament farmacològic s'administra en combinació amb psicoteràpia i, probablement, quan s'empren psicoestimulants. Ara bé, atès que aquests resultats són indirectes, la qualitat de l'evidència és molt baixa.

El cas paradigmàtic d'una relació benefici-risc desfavorable és el de l'atomoxetina en adults amb TDAH. Hem trobat que aquest fàrmac provoca una modesta millora de la gravetat dels símptomes de TDAH que no compensa l'aparició d'EA, com ho demostra que la proporció de pacients que abandonen el tractament per manca d'eficàcia amb atomoxetina és lleugerament superior que en el cas del placebo, mentre que els que ho

fan per EA és clarament superior en el cas de l'atomoxetina. Això es tradueix en un abandonament del tractament superior amb l'atomoxetina que en el cas del placebo. Hem trobat, a més, que aquest resultat és precís i consistent. Aquesta homogeneïtat estadística pot ser deguda al fet que l'atomoxetina, a diferència del metilfenidat, té una única formulació i les dosis utilitzades en els diversos estudis són similars. Per aquest motiu, podem concloure que aquest estudi troba una evidència d'alta qualitat que l'atomoxetina s'associa a un major abandonament del tractament que el placebo, cosa que suggereix una relació benefici-risc desfavorable. És important subratllar que l'atomoxetina va ser el primer fàrmac autoritzat per al tractament del TDAH en l'adult. Les autoritats responsables de l'autorització de comercialització de l'atomoxetina en la indicació del tractament dels adults amb TDAH es van basar en uns resultats favorables sobre els símptomes del TDAH i uns EA que van considerar acceptables. Probablement, pel mateix motiu, nombroses guies de pràctica clínica recomanen l'ús de l'atomoxetina per al tractament dels adults amb TDAH (125–127). Els resultats d'aquesta tesi posarien en dubte la decisió de les agències reguladores i les recomanacions d'aquestes guies de pràctica clínica. A més, posarien de manifest la necessitat de tenir en consideració els resultats sobre la variable “abandonament del tractament” a l'hora de prendre decisions regulatòries o formular recomanacions terapèutiques i, per aquest motiu, caldria exigir que els ACA regulatoris tinguessin el poder estadístic adequat per, com a mínim, descartar que l'abandonament del tractament no sigui superior amb el fàrmac que amb el placebo (237).

En el cas del metilfenidat els resultats són menys clars i menys desfavorables que amb l'atomoxetina, ja que no hem trobat diferències en l'abandonament del tractament respecte del placebo. Sembla, en aquest cas, que els EA que es produeixen amb el tractament amb metilfenidat queden compensats per la millora de la simptomatologia, ja que, malgrat que l'abandonament per EA és major amb el metilfenidat que amb el placebo, l'abandonament per manca d'eficàcia és major amb el placebo que amb el metilfenidat. Amb aquests resultats no queda clara la relació benefici-risc del metilfenidat. La formulació del metilfenidat OROS sí que s'associa a un major abandonament del tractament que el placebo. Aquesta troballa pot tenir dues explicacions. La primera està relacionada amb les característiques farmacocinètiques del metilfenidat OROS. Aquesta presentació, en ser d'alliberament bimodal, permet una única administració al llarg del dia i s'associa a una major durada dels efectes (176), que podria dificultar l'ajust de dosi en el cas que es presentin EA. Podria ser, per tant, que els EA siguin de major durada i intensitat i que, per tant, sigui més probable

que els pacients abandonin el tractament. La segona explicació seria de tipus estadística. Quasi dues tercers parts dels pacients inclosos al nostre estudi estaven rebent tractament amb metilfenidat OROS, i, per tant, pot ser que només es detectin diferències per a aquesta formulació perquè el poder estadístic és superior. De totes maneres cal destacar que no hem observat diferències significatives entre les diverses formulacions investigades i, per tant, hem de considerar que, globalment, el metilfenidat no s'associa a un major abandonament del tractament que el placebo. Aquest resultat, però, és poc precís i amb una notable heterogeneïtat. Per aquest motiu, podem concloure que aquest estudi troba una evidència de molt baixa qualitat que el metilfenidat no millora l'abandonament del tractament, que suggereix que la seva relació benefici-risc és dubtosa.

Eficàcia del tractament farmacològic sobre els símptomes del TDAH en pacients adults

El tractament farmacològic del TDAH disminueix la gravetat de la simptomatologia del trastorn en pacients adults. La millora de la gravetat dels símptomes és una variable d'eficàcia subjectiva, que ha estat criticada per la poca informació que aporta sobre l'estat clínic o funcional del pacient (191) i que pot estar afectada pel biaix de detecció, intervenció i desgast. De fet, no hem trobat que cap estudi estigui lliure de biaix per aquesta variable. L'efecte observat en la millora de la gravetat té una grandària moderada i és menor que la que s'ha trobat en nens i adolescents amb TDAH utilitzant la mateixa metodologia d'estudi (236) Alhora, és poc consistent ja que vam observar una gran variabilitat en el resultat dels ACA inclosos. Per aquests motius podem concloure que aquest estudi troba una evidència de baixa qualitat que el tractament farmacològic és moderadament eficaç per reduir la gravetat dels símptomes del TDAH.

L'anàlisi de les possibles explicacions de la variabilitat entre estudis en els resultats d'eficàcia ha identificat que aquesta variabilitat es pot explicar per l'efecte de tres covariables. En primer lloc, per la durada del tractament, que hem trobat que s'associa negativament a l'eficàcia. Aquesta disminució de l'eficàcia del tractament farmacològic amb el temps es podria deure als canvis funcionals que es produeixen al cervell amb el tractament a mitjà/llarg termini amb psicoestimulants (163) i no-estimulants (147). Així mateix, si tenim en compte que l'evolució natural del TDAH és cap a una millora de la gravetat, aquesta disminució de l'eficàcia del tractament farmacològic podria estar relacionada amb el curs del trastorn. De tota manera, la millora de la gravetat es

produeix progressivament al llarg dels anys i sembla una explicació poc probable tenint en compte la curta durada dels estudis. Per últim, l'efecte de la durada del tractament sobre l'eficàcia pot reflectir el biaix de desgast, que és més probable que es produeixi en estudis de major durada.

La segona covariable que hem trobat que pot explicar la variabilitat en els resultats d'eficàcia és l'avaluador de l'eficàcia, de manera que els resultats són més favorables quan l'avaluador és l'investigador que no quan ho fa el mateix pacient. Aquest efecte podria deure's al biaix de detecció, que pot haver-se originat per la ruptura del cegament com a conseqüència dels efectes conductuals que tenen els fàrmacs emprats per al tractament del TDAH, i que podria donar lloc a resultats imparcials quan l'avaluador de l'eficàcia és l'investigador. També podria ser que les escales per avaluar els símptomes del TDAH siguin més sensibles a la identificació de canvis en la gravetat de la simptomatologia quan són administrades pels investigadors, ja que els pacients poden haver-se acostumat als símptomes i no adonar-se de modificacions subtils (238). Aquest efecte del tipus d'avaluador accentua la necessitat d'utilitzar variables objectives a l'hora d'investigar l'eficàcia de les intervencions farmacològiques en pacients adults amb TDAH.

La tercera i última covariable que modifica els resultats d'eficàcia és el tipus de fàrmac, de manera que l'eficàcia és més gran amb els psicoestimulants que amb els fàrmacs no-estimulants. Aquesta troballa podria tenir una explicació neurobiològica. En la mesura que s'han identificat alteracions del funcionament cortical i estriatal en els pacients amb TDAH, i que els estimulants actuen sobre ambdós territoris mentre que els no-estimulants només al còrtex, podria ser que els psicoestimulants milloressin en major mesura les alteracions que es produeixen en aquests pacients. Aquests resultats coincideixen amb els resultats individuals del metilfenidat i l'atomoxetina. Així, hem trobat que el metilfenidat és moderadament eficaç en la reducció de la gravetat dels símptomes del TDAH. Aquest resultat és precís i consistent per a les diferents formulacions de metilfenidat, però presenta una heterogeneïtat estadística moderada. Per tant, podem concloure que aquest estudi troba una evidència de baixa qualitat que el tractament amb metilfenidat millora els símptomes del TDAH. Pel que fa a l'atomoxetina, també observem que s'associa amb una millora entre petita i moderada de la gravetat dels símptomes del TDAH, tant si l'avaluador és el pacient com l'investigador. Aquest resultat és precís i consistent. Per tant, podem concloure que aquest estudi troba una evidència d'alta qualitat que el tractament amb atomoxetina millora els símptomes del TDAH. La millora de la gravetat del trastorn amb el

metilfenidat és lleugerament superior que amb l'atomoxetina. Així, la grandària de l'eficàcia sobre els símptomes del TDAH amb el metilfenidat és moderada (una *odds ratio* (OR) de 2,66 que equival a una diferència estandaritzada de la mitjana (DEM) de 0,56) i amb l'atomoxetina, petita (DEM de 0,33 quan l'avaluador és el pacient i de 0,40 quan és l'investigador). La superioritat del metilfenidat respecte de l'atomoxetina ha estat demostrada en comparacions directes en nens amb TDAH (239), però és la primera vegada que s'observa, per bé que de forma indirecta, en adults. Aquestes diferències en l'eficàcia entre els estimulants i els no-estimulants no estan acceptades per tothom, com ho demostra que les recomanacions de les guies de pràctica clínica són variables. Així, algunes guies recomanen com a primera opció terapèutica els psicoestimulants o, més concretament, el metilfenidat (125,127), però d'altres recomanen tant els psicoestimulants (metilfenidat o amfetamines) com l'atomoxetina (126). Els nostres resultats, malgrat ser indirectes, afavoririen els fàrmacs psicoestimulants com a tractament farmacològic de primera elecció en pacients adults amb TDAH.

És important subratllar que els resultats de l'efecte de la durada del tractament, el tipus d'avaluador i el tipus de fàrmac sobre l'eficàcia del tractament farmacològic per als adults amb TDAH provenen de comparacions indirectes i per tant fàcilment esbiaixades. Per aquest motiu, cal considerar que les evidències que proporcionen aquests resultats són de molt baixa qualitat.

Seguretat del tractament farmacològic del TDAH en pacients adults

Com era d'esperar, el tractament farmacològic s'associa a una major incidència d'EA que el placebo. Aquest resultat és precís, però poc consistent, ja que presenta una heterogeneïtat estadística notable. Per tant, podem concloure que aquest estudi troba una evidència de baixa qualitat que, globalment, els EA són més freqüents amb el tractament farmacològic que amb el placebo.

Hem identificat dues covariables que podrien explicar la variabilitat dels resultats entre els estudis inclosos en l'efecte del tractament farmacològic sobre la incidència dels EA. En primer lloc, la utilització d'un període de preinclusió amb placebo abans de l'aleatorització, que es relacionaria amb uns resultats de seguretat més favorables. Durant el període de preinclusió, normalment s'exclouen els pacients que presenten EA. Es produeix, per tant, una selecció de pacients amb una major tolerància a l'aparició d'EA, fet que podria explicar que els resultats siguin més favorables al

medicament en aquests estudis. Cal dir que quan vam valorar el risc de biaix dels estudis inclosos amb l'instrument de la Col·laboració Cochrane no vam considerar que la presència d'un període de preinclusió fos un factor que augmentés el risc de biaix, sinó que el vam considerar una covariable que podria afectar la validesa externa dels resultats, perquè afectava la representativitat de la mostra de pacients inclosos. Probablement hagués estat més acurat considerar aquest tipus d'ACA com d'alt risc de biaix. La segona covariable que explicaria la variabilitat en els resultats de seguretat són els antecedents de tractament amb psicoestimulants. Així, quan augmenta la proporció de pacients tractats prèviament amb psicoestimulants, disminueix el risc d'EA. Podria ser que els pacients que han rebut tractament amb psicoestimulants estiguin més acostumats als EA i els tolerin millor que els pacients naïf, de manera que els notifiquen amb una menor freqüència. També podria ser que els pacients que han estat tractats prèviament i que han experimentat EA no desitgin participar en un ACA i per tant, que els pacients que acceptin formar-ne part siguin els que han tolerat el tractament prèviament. Aquesta autoselecció dels pacients amb una millor tolerància podria explicar que trobem uns resultats més favorables pel que fa a la seguretat en els estudis que han inclòs una major proporció de pacients que han rebut tractament amb psicoestimulants prèviament.

El fet que la metanàlisi de la variable "qualsevol EA" identifiqui una notable heterogeneïtat, mentre que no s'identifiqui en l'"abandonament per EA", pot semblar poc coherent ja que ambdues variables avaluen la seguretat. L'explicació de la diferència en l'anàlisi de l'heterogeneïtat és estadística. La incidència de "qualsevol EA" és superior a la de l'"abandonament per EA", per tant, la precisió de l'efecte dels estudis individuals és superior, el solapament entre els IC95% entre els diferents estudis és menor, i la variabilitat entre estudis, major.

Eficàcia, seguretat i abandonament del tractament farmacològic del TDAH en pacients amb TDAH i TUS

En pacients amb TDAH i TUS, el tractament farmacològic del TDAH, tot i reduir lleugerament la gravetat dels símptomes del TDAH, no millora l'abstinència de substàncies ni l'abandonament del tractament respecte del placebo. Si, com s'ha anat repetint al llarg d'aquesta tesi, en el cas d'un tractament simptomàtic, una millora de l'abandonament del tractament és un resultat desitjable que indicaria una relació benefici-risc favorable, quan la intervenció es dirigeix a pacients amb TUS, aquest

objectiu és encara més important, ja que en la medicina de les addiccions es considera que l'abandonament del tractament és suggeritiu d'una recaiguda en el consum de la substància d'abús (240). L'efecte observat sobre l'abandonament del tractament, tot i ser consistent entre les diferents intervencions farmacològiques i els diferents tipus de TUS i no presentar heterogeneïtat estadística és poc precís. Per tant, podem concloure que aquest estudi troba una evidència de baixa qualitat que el tractament farmacològic del TDAH no millora l'abandonament del tractament en pacients amb TDAH i TUS comòrbid, la qual cosa suggereix una relació benefici-risc dubtosa.

El tractament farmacològic millora lleugerament la gravetat dels símptomes del TDAH tant si l'avaluador és l'investigador com el pacient. Aquest efecte s'observa per a l'atomoxetina i el metilfenidat, però no per a la lisdexamfetamina, el bupropió i la pemolina, i amb els pacients amb dependència d'alcohol, nicotina i qualsevol substància, però no amb aquells amb dependència d'amfetamines, cocaïna i opiàcis. De totes maneres, no es troben diferències estadísticament significatives entre els diferents medicaments i els diferents tipus de TUS sobre els resultats d'eficàcia i, per tant, cal considerar que, globalment, el tractament farmacològic millora la gravetat del TDAH en pacients amb TDAH i TUS, amb independència del fàrmac emprat i el tipus de TUS.

Si comparem l'eficàcia del tractament farmacològic sobre els símptomes del TDAH entre els pacients amb TDAH i TUS i els adults amb TDAH sense aquesta comorbiditat, s'observa que és menor en pacients que presenten un TUS comòrbid ($DEM = 0,36$ en comparació amb $0,53$). Aquesta diferència ja ha estat descrita en altres estudis (181,185) i presenta, com a mínim, dues possibles explicacions. En primer lloc, podria ser que els canvis en la gravetat del TDAH siguin difícils d'apreciar en pacients amb TDAH dual a causa del solapament que hi ha entre alguns dels símptomes del TDAH i els símptomes relacionats amb el consum o abstinència de substàncies com, per exemple, la impulsivitat, la inquietud i la inatenció (241,242). Per tant, encara que hi hagi una millora de la inquietud o la impulsivitat relacionades amb el TDAH per l'efecte del tractament farmacològic, en persistir la inquietud o la impulsivitat relacionades amb el consum, possiblement el canvi sigui menys evident. En segon lloc, podria ser que els pacients amb TDAH i TUS necessitin dosis més altes que els pacients sense TUS per aconseguir un efecte similar a causa de les modificacions que es produeixen en el sistema dopaminèrgic amb l'ús crònic de substàncies (90). En aquest punt és important destacar que l'anàlisi de covariables (article 1) no va trobar que el TUS comòrbid modifiqués l'eficàcia del tractament farmacològic, probablement perquè aquesta anàlisi va ser molt restrictiva i només va permetre incloure 3 ACA de pacients amb TDAH i

TUS, mentre que en l'estudi que va avaluar aquesta qüestió de forma més específica (article 4) en va incloure 14.

Malgrat que les intervencions farmacològiques van ser eficaces per reduir la gravetat del TDAH, la precisió va ser moderada i amb una gran variabilitat entre estudis. Per tant, podem concloure que aquest estudi troba una evidència de molt baixa qualitat que el tractament farmacològic millora els símptomes del TDAH en pacients amb TDAH i TUS comòrbid.

S'observa una notable variabilitat entre els ACA quant a l'eficàcia de les intervencions farmacològiques sobre els símptomes del TDAH en pacients amb TDAH i TUS. Hem trobat que aquesta variabilitat s'explica principalment per la presència d'un període de preinclusió. Així, aquells estudis que van incloure un període de preinclusió van mostrar una menor eficàcia sobre els símptomes del TDAH que els que no el van incloure. En els estudis que utilitzen aquest període s'aleatoritzen només els pacients que completen la fase de preinclusió. Podria ser, per tant, que es produís una selecció dels pacients més motivats. Aquest fet podria explicar l'elevada resposta al placebo que s'observa en aquests estudis (243,244) que, alhora, podria explicar el menor efecte en la millora de la gravetat dels símptomes del TDAH. En haver-hi una major resposta al placebo, la diferència amb la intervenció farmacològica és menor.

Contràriament al que és esperable, les intervencions farmacològiques no són eficaces en la millora de l'abstinència de substàncies. És d'esperar que, si el consum de substàncies és conseqüència del TDAH, ja sigui per la impulsivitat pròpia del trastorn o perquè els pacients s'automediquen, les intervencions farmacològiques per al TDAH en millorar la gravetat dels símptomes millorin també el consum de substàncies. La manca d'eficàcia del tractament farmacològic del TDAH sobre el consum de substàncies podria deure's, novament, al fet que les dosis investigades fossin inadequades. Recentment s'han publicat dos ACA que han investigat dosis altes de metilfenidat OROS (180 mg/d) (245) i salts mixtes d'amfetamines (80 mg/d) (246) en pacients amb TDAH i dependència d'amfetamines i de cocaïna, respectivament, i troben que aquestes dues intervencions disminueixen el consum de substàncies. També podria ser que la discreta millora en la gravetat del TDAH que s'observa amb el tractament farmacològic sigui insuficient per millorar una de les repercussions d'aquest trastorn, com és el consum de substàncies. En aquesta línia, una anàlisi secundària recent d'un ACA de metilfenidat OROS realitzat en pacients amb TDAH i dependència de nicotina observa unes majors taxes d'abstinència en els pacients que presentaven una major millora dels símptomes

del TDAH (247). En pacients amb un trastorn depressiu major i TUS comòrbid també s'ha observat que la millora del consum de substàncies és superior quan l'eficàcia del tractament antidepressiu sobre els símptomes depressius és més gran (248).

L'efecte observat en el nostre estudi sobre l'abstinència de substàncies, tot i ser consistent entre les diferents intervencions farmacològiques i els diferents tipus de TUS i no presentar heterogeneïtat estadística, és poc precís. Per aquests motius podem concloure que aquest estudi troba una evidència de baixa qualitat que el tractament farmacològic no millora el consum de substàncies en pacients amb TDAH i TUS.

Les intervencions farmacològiques no es van associar a un major abandonament per EA que el placebo en pacients amb TDAH i TUS. Aquest resultat contrasta amb el que trobem per al conjunt de pacients amb TDAH. Podria ser que els pacients amb un TUS comòrbid, com a conseqüència de l'ús crònic de drogues, estiguin més acostumats a experimentar alguns efectes associats al consum, com, per exemple, insomni, inquietud o sensació de mareig, i que, per tant, tolerin millor els EA dels medicaments que els pacients amb TDAH que no presenten aquesta comorbiditat.

L'efecte observat en l'abandonament del tractament per EA va ser poc precís però consistent. Per aquests motius podem concloure que aquest estudi troba una evidència de baixa qualitat que el tractament farmacològic del TDAH no s'associa a un major abandonament del tractament per EA que el placebo en pacients amb TDAH i TUS.

Limitacions i fortalezes

Les limitacions del nostre estudi estan relacionades amb la seva validesa interna i externa. La validesa interna ve condicionada per la qualitat dels estudis inclosos i de la metodologia emprada. Hem identificat que la qualitat dels estudis inclosos pot estar influïda principalment per dues fonts de biaix. La primera és la ruptura del cegament doble, que pot ocórrer quan les intervencions estudiades, com és el cas dels medicaments per al TDAH, tenen efectes conductuals importants. Això pot produir un biaix de detecció i un d'intervenció que s'han associat a una exageració de l'eficàcia de les intervencions estudiades (229). La impossibilitat de minimitzar el risc d'aquests dos baixos quan s'utilitzen medicaments amb efectes conductuals evidents que els fan fàcilment identificables accentua la necessitat d'emprar variables objectives a l'hora d'avaluar l'eficàcia dels tractaments farmacològics. La segona font de biaix està relacionada amb les elevades taxes d'abandonament del tractament que poden

ocasionar un biaix de desgast. Aquest biaix no afecta la variable d'abandonament del tractament ja que, en si mateixa, inclou els pacients que abandonen i, per tant, no és necessària la imputació de dades. De tota manera, l'anàlisi de sensibilitat que vam realitzar excloent els estudis amb alt risc de biaix no va modificar els resultats de la nostra RSMA i, per tant, és probable que aquests biaixos hagin tingut una influència modesta sobre els resultats de l'estudi.

La metodologia d'estudi emprada en aquesta tesi, RSMA, presenta, a més, biaixos propis. En primer lloc, el biaix de publicació, que es pot produir pel fet que els estudis amb resultats positius tenen major probabilitat de ser publicats i, per tant, de ser identificats en la revisió sistemàtica i inclosos en la metanàlisi. La cerca exhaustiva que es va realitzar, que va incloure diverses bases de dades de publicacions mèdiques i registres d'ACA, minimitza el risc que s'hagi produït aquest biaix. A més, l'anàlisi del biaix de publicació no va trobar cap indicatiu de l'existència d'aquest biaix.

En segon lloc, cal tenir present que la metaregressió proporciona comparacions indirectes i, per tant, amb un risc elevat de biaix de selecció, que es produeix com a conseqüència del fet que la covariable investigada no ha estat assignada a l'atzar i, per tant, l'efecte observat es pot deure al de variables confusores. La metaregressió múltiple permet minimitzar l'efecte d'aquest biaix, perquè permet incloure més d'una covariable en el model estadístic; no obstant això, cal un nombre elevat d'estudis per poder emprar aquesta metodologia, circumstància que només es produeix per a la variable "abandonament del tractament". Com que són indirectes i estan potencialment influïts per l'efecte de variables confusores, hem considerat que tots els resultats de les anàlisis de metaregressió proporcionen evidències de molt baixa qualitat. En relació amb l'anàlisi de metaregressió és important fer notar l'elevat nombre de comparacions realitzades, fet que pot traduir-se en resultats falsament positius. Atès que aquesta no era l'anàlisi principal de l'estudi, els seus resultats cal confirmar-los amb estudis *ad hoc*.

La validesa externa d'aquesta tesi es veu afectada principalment per la curta durada de la majoria d'estudis inclosos (entre 4 i 26 setmanes), que contrasta amb el curs crònic del TDAH. En aquest sentit és important subratllar que, tot i la curta durada dels ACA disponibles, les guies de pràctica clínica no recomanen que el tractament farmacològic tingui una durada limitada en el temps, sinó que es limiten a aconsellar de mantenir-lo indefinidament mentre sigui eficaç (125–127).

La present tesi també presenta un sèrie de forteses que cal destacar. En primer lloc, la seva originalitat, ja que mai abans no s'havia investigat la relació benefici-risc de totes les intervencions farmacològiques disponibles per al TDAH utilitzant una variable pragmàtica com és l'abandonament del tractament. A més, també ha estat la primera vegada que s'ha estudiat la relació benefici-risc del tractament farmacològic del TDAH en pacients amb TDAH i TUS. A més, hem emprat una metodologia d'estudi que permet investigar les causes de la variabilitat dels resultats d'eficàcia, seguretat i abandonament del tractament entre els diferents ACA inclosos. Finalment, els resultats són generalitzables a una gran part del pacients adults amb TDAH, perquè la població inclosa és geogràficament i clínicament diversa.

CONCLUSIONS

Aquesta tesi troba:

- Una evidència de baixa qualitat que l'abandonament del tractament en els pacients adults amb TDAH és superior amb el tractament farmacològic que amb el placebo.
- Una evidència de baixa qualitat que el tractament farmacològic és moderadament eficaç per reduir la gravetat dels símptomes del TDAH en els pacients adults amb TDAH.
- Una evidència de baixa qualitat que els pacients adults amb TDAH presenten una major incidència d'EA amb el tractament farmacològic que amb el placebo.
- Una evidència de molt baixa qualitat que els resultats del tractament farmacològic sobre l'abandonament del tractament són més favorables quan el tractament farmacològic s'acompanya de psicoteràpia i possiblement també quan s'utilitzen fàrmacs psicoestimulants.
- Una evidència de molt baixa qualitat que l'eficàcia del tractament farmacològic en pacients adults amb TDAH és superior quan la durada del tractament és curta, quan l'avaluador és l'investigador i quan s'utilitzen els fàrmacs psicoestimulants.
- Una evidència de molt baixa qualitat que els resultats de seguretat del tractament farmacològic en pacients adults amb TDAH són més favorables quan s'utilitza un període de preinclusió amb placebo i en pacients que ja han estat prèviament tractats amb psicoestimulants.
- Una evidència de molt baixa qualitat que no hi ha diferències en l'abandonament del tractament entre el metilfenidat i el placebo en els pacients adults amb TDAH.
- Una evidència de baixa qualitat que el metilfenidat és moderadament eficaç per

reduir la gravetat dels símptomes del TDAH en els pacients adults amb TDAH.

- Una evidència de molt baixa qualitat que no hi ha diferències en l'eficàcia, la seguretat i l'abandonament del tractament amb metilfenidat en funció de la formulació farmacèutica emprada en els pacients adults amb TDAH.
- Una evidència d'alta qualitat que l'abandonament del tractament amb atomoxetina és superior que amb el placebo en els pacients adults amb TDAH.
- Una evidència d'alta qualitat que l'atomoxetina presenta una eficàcia lleu-moderada per reduir la gravetat dels símptomes del TDAH en els pacients adults amb TDAH.
- Una evidència de baixa qualitat que no hi ha diferències en l'abandonament del tractament entre les intervencions farmacològiques i el placebo en els pacients amb TDAH i TUS comòrbid.
- Una evidència de molt baixa qualitat que el tractament farmacològic del TDAH presenta una eficàcia lleu-moderada per reduir la gravetat dels símptomes del TDAH en els pacients amb TDAH i TUS comòrbid.
- Una evidència de baixa qualitat que el tractament farmacològic del TDAH no millora l'abstinència de substàncies en els pacients amb TDAH i TUS comòrbid.
- Una evidència de baixa qualitat que el tractament farmacològic del TDAH no s'associa a un major abandonament del tractament per EA que el placebo en els pacients amb TDAH i TUS.
- Els ACA que han investigat l'eficàcia del tractament farmacològic d'adults amb TDAH i en pacients amb TDAH i TUS comòrbid tenen una qualitat metodològica modesta, fonamentalment perquè les intervencions són difícilment emmascarables, el risc de biaix de desgast és alt i la variable d'eficàcia sobre els símptomes del TDAH és subjectiva.
- Globalment, la relació benefici-risc del tractament farmacològic dels pacients adults amb TDHA i dels pacients amb TDAH i TUS és dubtosa.
- Específicament, la relació benefici-risc del metilfenidat en els pacients adults amb TDAH és dubtosa mentre que la de l'atomoxetina és desfavorable.

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-V), 5th edn. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
2. Still G. Some abnormal psychical conditions in children: the Goulstonian lectures. *Lancet* 1902;1:1008–12.
3. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord* 2010;2:241–55.
4. Clements SD, Peters JE. Minimal brain dysfunctions in the school-age child. Diagnosis and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1962;6:185–97.
5. Laufer MW, Denhoff E. Hyperkinetic behavior syndrome in children. *J Pediatr* 1957;50:463–74.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-II), 2nd edn. Washington DC: American Psychiatric Association; 1968.
7. Douglas VI. Stop, look and listen: the problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children. *Can J Behav Sci* 1972;4:259–282.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III), 3rd edn. Washington DC: American Psychiatric Association; 1980.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III-R), 3rd edn rev. Washington DC: American Psychiatric Association; 1987.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV), 4th edn. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-R), 4th edn Text revision. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
12. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural

- disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
13. Agnew-Blais JC, Polanczyk G V., Danese A, Wertz J, Moffitt TE, Arseneault L. Evaluation of the Persistence, Remission, and Emergence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Young Adulthood. *JAMA Psychiatry* 2016;73:713–20.
 14. Caye A, Rocha TB, Anselmi L, Murray J, Menezes AMB, Barros FC, i cols. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Trajectories From Childhood to Young Adulthood Evidence From a Birth Cohort Supporting a Late-Onset Syndrome. 2016;3(7):705–12.
 15. Moffitt TE, Houts R, Asherson P, Belsky DW, Corcoran DL, Hammerle M, i cols. Is Adult ADHD a Childhood-Onset Neurodevelopmental Disorder? Evidence From a Four-Decade Longitudinal Cohort Study. *Am J Psychiatry* 2015;172:967–77.
 16. Asherson P, Buitelaar J, Faraone S V, Rohde LA. Adults Attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. *Lancet Psychiatry* 2016;3:568-78.
 17. Thomas R, Mitchell GK, Batstra L. Attention-deficit/hyperactivity disorder: are we helping or harming? *Br Med Journal* 2013;347:f6172.
 18. Timimi S. Why diagnosis of ADHD has increased so rapidly in the west: a cultural perspective. A: Timimi S and Leo J, eds. *Rethinking ADHD: from brain to culture*. London: Palgrave Macmillan 2009:133-159.
 19. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2015;135:e994-1001.
 20. Catalá-López F, Peiró S, Ridao M, Sanfélix-Gimeno G, Gènova-Maleras R, Catalá MA. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry* 2012;12:168.
 21. Gaub M, Carlson CL. Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1036–45.
 22. Biederman J, Mick E, Faraone S V, Braaten E, Doyle A, Spencer T, i cols. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry* 2002;159:36–42.
 23. Gershon J. A meta-analytic review of gender differences in ADHD. *J Atten Disord* 2002;5:143–54.
 24. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide

- prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007;164:942–8.
25. Faraone S V, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 2006;36:159–65.
 26. Kessler RC, Green JG, Adler L a, Barkley R a, Gruber MJ, Jewell M, i cols. Structure and Diagnosis of Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(11):1168–78.
 27. Evans WN, Morrill MS, Parente ST. Measuring inappropriate medical diagnosis and treatment in survey data: The case of ADHD among school-age children. *J Health Econ* 2010;29:657–73.
 28. Morrow RL, Garland EJ, Wright JM, Maclure M, Taylor S, Dormuth CR. Influence of relative age on diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *CMAJ* 2012;184:755–62.
 29. Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, Holbrook JR, Kogan MD, Ghandour RM, i cols. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:34–46.e2.
 30. Timimi S, Taylor E. ADHD is best understood as a cultural construct. *Br J Psychiatry* 2004;184:8–9.
 31. Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. *Eur J Pediatr* 2007;166:117–23.
 32. Lara C, Fayyad J, de Graaf R, Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Angermeyer M, i cols. Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biol Psychiatry* 2009;65:46–54.
 33. Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009;194:204–11.
 34. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics* 2012;9:490–9.
 35. Caye A, Spadini A V, Karam RG, Grevet EH, Rovaris DL, Bau CHD, i cols. Predictors of persistence of ADHD into adulthood: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016. Disponible a: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fsoo787-016-0831-8>.
 36. Thapar A, Cooper M. Attention defi cit hyperactivity disorder. *Lancet* 2016;387:

- 1240-50.
37. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics* 2011;127:462–70.
 38. Jensen CM, Steinhausen H-C. Comorbid mental disorders in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in a large nationwide study. *Atten Defic Hyperact Disord* 2015;7:27–38.
 39. Steinhausen H-C. The heterogeneity of causes and courses of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009;120:392–9.
 40. Kooij, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, i cols. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010;10:67.
 41. Retz W, Stieglitz R-D, Corbisiero S, Retz-Junginger P, Rösler M. Emotional dysregulation in adult ADHD: What is the empirical evidence? *Expert Rev Neurother* 2012;12:1241–51.
 42. Corbisiero S, Stieglitz R-D, Retz W, Rösler M. Is emotional dysregulation part of the psychopathology of ADHD in adults? *Atten Defic Hyperact Disord* 2013;5:83–92.
 43. Kessler RCPD, Adler LMD, Barkley RPD, Biederman JMD, Conners CKPD, Demler, Olga M.A. MPH, i cols. The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States: Results From the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006;163:716–23.
 44. Volkow ND, Swanson JM. Clinical practice: Adult attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med* 2013;369:1935–44.
 45. Moncrieff J, Timimi S. Is ADHD a valid diagnosis in adults? No. *BMJ*. 2010;340:c547.
 46. Faraone S V, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2010;33:159–80.
 47. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009;126:51–90.
 48. Wu J, Xiao H, Sun H, Zou L, Zhu L-Q. Role of dopamine receptors in ADHD: a systematic meta-analysis. *Mol Neurobiol* 2012;45:605–20.
 49. Yang B, Chan RCK, Jing J, Li T, Sham P, Chen RYL. A meta-analysis of association studies between the 10-repeat allele of a VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144B:541–50.
 50. Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch K-P, i cols. Meta-

- analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:884–97
51. Zayats T, Athanasiu L, Sonderby I, Djurovic S, Westlye LT, Tamnes CK, i cols. Genome-wide analysis of attention deficit hyperactivity disorder in Norway. *PLoS One* 2015;10:e0122501.
 52. Elia J, Gai X, Xie HM, Perin JC, Geiger E, Glessner JT, i cols. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Mol Psychiatry* 2010;15:637–46.
 53. Williams NM, Franke B, Mick E, Anney R JL, Freitag CM, Gill M, i cols. Genome-wide analysis of copy number variants in attention deficit hyperactivity disorder: the role of rare variants and duplications at 15q13.3. *Am J Psychiatry* 2012;169:195–204.
 54. Stergiakouli E, Hamshere M, Holmans P, Langley K, Zaharieva I, deCODE Genetics, i cols. Investigating the contribution of common genetic variants to the risk and pathogenesis of ADHD. *Am J Psychiatry* 2012;169:186–94
 55. Gallo EF, Posner J. Moving towards causality in attention-deficit hyperactivity disorder: overview of neural and genetic mechanisms. *Lancet Psychiatry* 2016;3:555–67.
 56. Froehlich TE, Anixt JS, Loe IM, Chirdkiatgumchai V, Kuan L, Gilman RC. Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2011;13:333–44.
 57. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008;121:e358-65.
 58. Thapar A, Cooper M, Jefferies R, Stergiakouli E. What causes attention deficit hyperactivity disorder? *Arch Dis Child* 2012;97:260–5.
 59. Langley K, Rice F, van den Bree MBM, Thapar A. Maternal smoking during pregnancy as an environmental risk factor for attention deficit hyperactivity disorder behaviour. A review. *Minerva Pediatr* 2005;57:359–71.
 60. Halmøy A, Klungsoyr K, Skjærven R, Haavik J. Pre- and perinatal risk factors in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2012;71:474–81.
 61. Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, Savelkoul HF, Dubois AE, Pereira RR, i cols. Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:494–503.
 62. Castellanos FX, Sonuga-Barke EJS, Milham MP, Tannock R. Characterizing

- cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends Cogn Sci* 2006;10:117–23.
63. Sonuga-Barke EJS, Sergeant JA, Nigg J, Willcutt E. Executive dysfunction and delay aversion in attention deficit hyperactivity disorder: nosologic and diagnostic implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008;17:367–84, ix.
 64. Hervey AS, Epstein JN, Curry JF. Neuropsychology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2004;18:485–503.
 65. Huang-Pollock CL, Karalunas SL, Tam H, Moore AN. Evaluating vigilance deficits in ADHD: a meta-analysis of CPT performance. *J Abnorm Psychol* 2012;121:360–71.
 66. Martinussen R, Hayden J, Hogg-Johnson S, Tannock R. A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:377–84.
 67. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone S V, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 2005;57:1336–46.
 68. Arnsten AFT, Rubia K. Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:356–67.
 69. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:1051–62.
 70. Luman M, Oosterlaan J, Sergeant JA. The impact of reinforcement contingencies on AD/HD: a review and theoretical appraisal. *Clin Psychol Rev* 2005;25:183–213.
 71. Makris N, Biederman J, Monuteaux MC, Seidman LJ. Towards conceptualizing a neural systems-based anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dev Neurosci* 2009;31:36–49.
 72. Plichta MM, Scheres A. Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: a meta-analytic review of the fMRI literature. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;38:125–34.
 73. Ströhle A, Stoy M, Wrase J, Schwarzer S, Schlagenhauf F, Huss M, i cols. Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage* 2008;39:966–72.

74. Arnsten AFT. Catecholamine influences on dorsolateral prefrontal cortical networks. *Biol Psychiatry* 2011;69:e89-99.
75. Bush G. Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention networks. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:278–300.
76. Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1263–72.
77. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2008;8:51.
78. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:114–26.
79. Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry* 2011;168:1154–63.
80. Valera EM, Faraone S V, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61:1361–9.
81. Almeida LG, Ricardo-Garcell J, Prado H, Barajas L, Fernández-Bouzas A, Avila D, i cols. Reduced right frontal cortical thickness in children, adolescents and adults with ADHD and its correlation to clinical variables: a cross-sectional study. *J Psychiatr Res* 2010;44:1214–23.
82. Shaw P, Malek M, Watson B, Greenstein D, de Rossi P, Sharp W. Trajectories of cerebral cortical development in childhood and adolescence and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2013;74:599–606
83. Proal E, Reiss PT, Klein RG, Mannuzza S, Gotimer K, Ramos-Olazagasti MA, i cols. Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder established in childhood. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1122–34.
84. Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, Proal E, Di Martino A, Milham MP, i cols. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. *Am J Psychiatry* 2012;169:1038–55.
85. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA psychiatry* 2013;70:185–98.

86. Eklund A, Nichols TE, Knutsson H. Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:7900–5.
87. Castellanos FX, Acosta MT. Towards an understanding of the molecular mechanisms underlying the pharmacological treatments of attention deficit hyperactivity disorder. *Rev Neurol* 2011;52:S155-60.
88. Spencer RC, Devilbiss DM, Berridge CW. The cognition-enhancing effects of psychostimulants involve direct action in the prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 2015;77:940–50.
89. Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2011;69:e145-57.
90. Volkow N, Wang G, Kollins S, Wigal T, Newcorn J, Telang F, i cols. Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA* 2009;302:1084–91.
91. Volkow ND, Wang G-J, Newcorn JH, Kollins SH, Wigal TL, Telang F, i cols. Motivation deficit in ADHD is associated with dysfunction of the dopamine reward pathway. *Mol Psychiatry* 2011;16:1147–54.
92. Daley D, Birchwood J. ADHD and academic performance: Why does ADHD impact on academic performance and what can be done to support ADHD children in the classroom? *Child Care Health Dev* 2010;36:455–64.
93. Harpin VA. The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. *Arch Dis Child* 2005;90:i2-7.
94. Harpin V, Mazzone L, Raynaud JP, Kahle J, Hodgkins P. Long-Term Outcomes of ADHD: A Systematic Review of Self-Esteem and Social Function. *J Atten Disord* 2016;20:295–305.
95. Hoza B. Peer Functioning in Children With ADHD Why are Peer Relationships Important. *J Pediatr Psychol* 2007;32:655–63.
96. Biederman J, Petty CR, Woodworth KY, Lomedico A, Hyder LL, Faraone S V. Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: A controlled 16-year follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:941–50.
97. Klein RG, Mannuzza S, Ramos Olazagasti M a, Roizen Belsky E, Hutchison JA, Lashua-Shriftman E, i cols. Clinical and Functional Outcome of Childhood ADHD 33 Years Later. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1295–303.
98. Nigg JT. Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes. *Clin Psychol Rev* 2013;33:215–28.

99. Dalsgaard S, Mortensen PB, Frydenberg M, Thomsen PH. Long-term criminal outcome of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Crim Behav Ment Health* 2013;23:86–98.
100. Langley K, Fowler T, Ford T, Thapar AK, van den Bree M, Harold G, i cols. Adolescent clinical outcomes for young people with attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2010;196:235–40.
101. Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL. Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: A prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry Res* 2008;160:237–46.
102. Satterfield JH, Faller KJ, Crinella FM, Schell AM, Swanson JM, Homer LD. A 30-year prospective follow-up study of hyperactive boys with conduct problems: adult criminality. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:601–10.
103. Jerome L, Segal A, Habinski L. What we know about ADHD and driving risk: a literature review, meta-analysis and critique. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;15:105–25.
104. Vaa T. ADHD and relative risk of accidents in road traffic: a meta-analysis. *Accid Anal Prev* 2014;62:415–25.
105. Impey M, Heun R. Completed suicide, ideation and attempt in attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:93–102.
106. Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet* 2015;385:2190–6.
107. Torgersen T, Gjervan B, Rasmussen K. ADHD in adults: a study of clinical characteristics, impairment and comorbidity. *Nord J Psychiatry*;60:38–43.
108. Biederman J, Wilens TE, Mick E, Faraone S V, Spencer T. Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biol Psychiatry* 1998;44:269–73.
109. Pomerleau OF, Downey KK, Stelson FW, Pomerleau CS. Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *J Subst Abuse* 1995;7:373–8.
110. Lambert NM, Hartsough CS. Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Learn Disabil* 1998;31:533–44.
111. Wilens TE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27:283–301.

112. van Emmerik-van Oortmerssen K, van de Glind G, van den Brink W, Smit F, Crunelle CL, Swets M, i cols. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug Alcohol Depend* 2012;122:11–9.
113. Charach A, Yeung E, Climans T, Lillie E. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:9–21.
114. Lee SS, Humphreys KL, Flory K, Liu R, Glass K. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2011;31:328–41.
115. Urcelay GP, Dalley JW. Linking ADHD, impulsivity, and drug abuse: a neuropsychological perspective. *Curr Top Behav Neurosci*;9:173–97.
116. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 1985;142:1259–64.
117. Wilens TE, Adamson J, Sgambati S, Whitley J, Santry A, Monuteaux MC, i cols. Do individuals with ADHD self-medicate with cigarettes and substances of abuse? Results from a controlled family study of ADHD. *Am J Addict*;16 Suppl 1:14-21-3.
118. Molina BSG, Pelham WE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and risk of substance use disorder: developmental considerations, potential pathways, and opportunities for research. *Annu Rev Clin Psychol*;10:607–39.
119. Wilens TE, Biederman J, Mick E, Faraone S V, Spencer T. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:475–82.
120. Delavenne H, Ballon N, Charles-Nicolas A, Garcia FD, Thibaut F, Lacoste J, i cols. Attention deficit hyperactivity disorder is associated with a more severe pattern of cocaine consumption in cocaine users from French West Indies. *J Addict Med* 2011;5:284–8.
121. Pérez de Los Cobos J, Siñol N, Puerta C, Cantillano V, López Zurita C, Trujols J. Features and prevalence of patients with probable adult attention deficit hyperactivity disorder who request treatment for cocaine use disorders. *Psychiatry Res* 2011;185:205–10.
122. Levin FR, Evans SM, Vosburg SK, Horton T, Brooks D, Ng J. Impact of attention-deficit hyperactivity disorder and other psychopathology on treatment retention among cocaine abusers in a therapeutic community. *Addictive*

- Behaviors 2004;29:1875-82.
123. Humfleet GL, Prochaska JJ, Mengis M, Cullen J, Muñoz R, Reus V, i cols. Preliminary evidence of the association between the history of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and smoking treatment failure. *Nicotine Tob Res* 2005;7:453-60.
 124. Young Z, Moghaddam N, Tickle A. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy for Adults With ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Atten Disord* 2016. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.04.005. Disponible a:
<http://jad.sagepub.com/content/early/2016/08/22/1087054716664413.long>.
 125. Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, Bazire S, Coghill D, Heal D, i cols. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: Update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology 2014;28:179-203.
 126. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance, (CADDRA). Canadian ADHD Practice Guidelines [Internet]. Third Edition. Toronto, ON: CADDRA; 2011; 1-148. Disponible a: <http://www.caddra.ca/cms4>.
 127. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Clinical guidelines CG72 [Internet]. 2008. Disponible a: www.nice.org.uk/CG072.
 128. Safren SA, Sprich S, Mimiaga MJ, Surman C, Knouse L, Groves M, i cols. Cognitive behavioral therapy vs relaxation with educational support for medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:875-80.
 129. Vidal R, Bosch R, Nogueira M, Gómez-Barros N, Valero S, Palomar G, i cols. Psychoeducation for adults with attention deficit hyperactivity disorder vs. cognitive behavioral group therapy: a randomized controlled pilot study. *J Nerv Ment Dis* 2013;201:894-900.
 130. Sonuga-Barke EJS, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, i cols. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* 2013;170:275-89.
 131. Nigg JT, Lewis K, Edinger T, Falk M. Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *J Am Acad Child*

- Adolesc Psychiatry 2012;51:86–97.e8.
132. Gatley SJ, Pan D, Chen R, Chaturvedi G, Ding YS. Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci* 1996;58:231–9.
 133. Ballon JS, Feifel D. A systematic review of modafinil: Potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 2006;67:554–66.
 134. Mignot E, Nishino S, Guilleminault C, Dement WC. Modafinil binds to the dopamine uptake carrier site with low affinity. *Sleep* 1994;17:436–7.
 135. Cooper BR, Hester TJ, Maxwell RA. Behavioral and biochemical effects of the antidepressant bupropion (Wellbutrin): evidence for selective blockade of dopamine uptake in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;215:127–34
 136. Wilens TE, Bukstein O, Brams M, Cutler AJ, Childress A, Rugino T, et al. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:74–85.e2.
 137. Dwoskin LP, Rauhut AS, King-Pospisil KA, Bardo MT. Review of the pharmacology and clinical profile of bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent. *CNS Drug Rev* 2016;12:178–207.
 138. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:699–711.
 139. Madras BK, Miller GM, Fischman AJ. The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1397–409
 140. Sulzer D, Sonders MS, Poulsen NW, Galli A. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Prog Neurobiol* 2005;75:406–33.
 141. Bolden-Watson C, Richelson E. Blockade by newly-developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes. *Life Sci* 1993;52:1023–9.
 142. Bönisch H, Runkel F, Roubert C, Giros B, Brüss M. The human desipramine-sensitive noradrenaline transporter and the importance of defined amino acids for its function. *J Auton Pharmacol* 1999;19:327–33.
 143. Sorkin EM, Heel RC. Guanfacine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of hypertension. *Drugs* 1986;31:301–36.
 144. Arnsten AFT, Wang MJ, Paspalas CD. Neuromodulation of thought: flexibilities

- and vulnerabilities in prefrontal cortical network synapses. *Neuron* 2012;76:223–39.
145. Berridge CW, Devilbiss DM, Andrzejewski ME, Arnsten AFT, Kelley AE, Schmeichel B, i cols. Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. *Biol Psychiatry* 2006;60:1111–20.
146. Chamberlain SR, Hampshire A, Müller U, Rubia K, Del Campo N, Craig K, i cols. Atomoxetine modulates right inferior frontal activation during inhibitory control: a pharmacological functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2009;65:550–5.
147. Koda K, Ago Y, Cong Y, Kita Y, Takuma K, Matsuda T. Effects of acute and chronic administration of atomoxetine and methylphenidate on extracellular levels of noradrenaline, dopamine and serotonin in the prefrontal cortex and striatum of mice. *J Neurochem* 2010;114:259–70.
148. Smith A, Cubillo A, Barrett N, Giampietro V, Simmons A, Brammer M, i cols. Neurofunctional effects of methylphenidate and atomoxetine in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder during time discrimination. *Biol Psychiatry* 2013;74(8):615–22.
149. Volkow ND, Wang G-J, Tomasi D, Kollins SH, Wigal TL, Newcorn JH, i cols. Methylphenidate-elicited dopamine increases in ventral striatum are associated with long-term symptom improvement in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *J Neurosci* 2012;32:841–9.
150. Easton N, Shah YB, Marshall FH, Fone KC, Marsden CA. Guanfacine produces differential effects in frontal cortex compared with striatum: assessed by pHMRI BOLD contrast. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;189:369–85.
151. Peterson BS, Potenza MN, Wang Z, Zhu H, Martin A, Marsh R, i cols. An fMRI study of the effects of psychostimulants on default-mode processing during Stroop task performance in youths with ADHD. *Am J Psychiatry* 2009;166:1286–94.
152. Rubia K, Halari R, Cubillo A, Smith AB, Mohammad A-M, Brammer M, i cols. Methylphenidate normalizes fronto-striatal underactivation during interference inhibition in medication-naïve boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1575–86.
153. Seeman P, Madras BK. Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. *Mol Psychiatry* 1998;3:386–96.
154. Sekar S, Van Audekerke J, Vanhoutte G, Lowe AS, Blamire AM, Van der Linden

- A, i cols. Neuroanatomical targets of reboxetine and bupropion as revealed by pharmacological magnetic resonance imaging. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;217:549–57.
155. Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, i cols. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:14494–9.
156. Bédard A-C V, Schulz KP, Krone B, Pedraza J, Duhoux S, Halperin JM, i cols. Neural mechanisms underlying the therapeutic actions of guanfacine treatment in youth with ADHD: a pilot fMRI study. *Psychiatry Res* 2015;231:353–6.
157. Bush G, Spencer TJ, Holmes J, Shin LM, Valera EM, Seidman LJ, i cols. Functional magnetic resonance imaging of methylphenidate and placebo in attention-deficit/hyperactivity disorder during the multi-source interference task. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:102–14.
158. Schulz KP, Fan J, Bédard A-C V, Clerkin SM, Ivanov I, Tang CY, i cols. Common and unique therapeutic mechanisms of stimulant and nonstimulant treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*;69:952–61.
159. Castells X, Casas M, Vidal X, Bosch R, Roncero C, Ramos-Quiroga JA, i cols. Efficacy of central nervous system stimulant treatment for cocaine dependence : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Addiction* 2007;102:1871–87.
160. Nguyen M, Tharani S, Rahmani M, Shapiro M. A review of the use of clonidine as a sleep aid in the child and adolescent population. *Clin Pediatr (Phila)* 2014;53:211–6.
161. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, i cols. Blockade of striatal dopamine transporters by intravenous methylphenidate is not sufficient to induce self-reports of “high”. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:14–20.
162. Volkow ND, Wang G, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L, i cols. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci* 2001;21:RC121.
163. Wang G-J, Volkow ND, Wigal T, Kollins SH, Newcorn JH, Telang F, i cols. Long-term stimulant treatment affects brain dopamine transporter level in patients with attention deficit hyperactive disorder. *PLoS One*;8:e63023.
164. Lee JS, Kim BN, Kang E, Lee DS, Kim YK, Chung J-K, i cols. Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: comparison

- before and after methylphenidate treatment. *Hum Brain Mapp* 2005;24:157–64.
165. Robbins TW, Sahakian BJ. “Paradoxical” effects of psychomotor stimulant drugs in hyperactive children from the standpoint of behavioural pharmacology. *Neuropharmacology* 1979;18:931–50.
166. Rapoport JL, Inoff-Germain G. Responses to methylphenidate in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and normal children: update 2002. *J Atten Disord* 2002;6:S57-60.
167. Swanson JM, Volkow ND. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of stimulants: implications for the design of new treatments for ADHD. *Behav Brain Res* 2002;130:73–8.
168. Marquand AF, De Simoni S, O’Daly OG, Williams SCR, Mourão-Miranda J, Mehta MA. Pattern classification of working memory networks reveals differential effects of methylphenidate, atomoxetine, and placebo in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1237–47.
169. Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Squires L, 311 Study Group. A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2009;3:17
170. Robertson P, Hellriegel ET. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:123–37.
171. Cui YM, Teng CH, Pan AX, Yuen E, Yeo KP, Zhou Y, i cols. Atomoxetine pharmacokinetics in healthy Chinese subjects and effect of the CYP2D6*10 allele. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:445–9
172. Witcher JW, Long A, Smith B, Sauer J-M, Heilgenstein J, Wilens T, i cols. Atomoxetine pharmacokinetics in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:53–63.
173. Wolraich ML, Doffing MA. Pharmacokinetic considerations in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder with methylphenidate. *CNS Drugs* 2004;18:243–50.
174. Patrick KS, Straughn AB, Jarvi EJ, Breese GR, Meyer MC. The absorption of sustained-release methylphenidate formulations compared to an immediate-release formulation. *Biopharm Drug Dispos* 1989;10:165–71.
175. Swanson J, Gupta S, Guinta D, Flynn D, Agler D, Lerner M, i cols. Acute tolerance to methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:295–305.
176. Coghill D, Seth S. Osmotic, controlled-release methylphenidate for the treatment

- of ADHD. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:2119–38.
177. García-García P, López-Muñoz F, Molina JD, Fischer R AC. Methylphenidate extended-release capsules: a new formulation for attention-deficit hyperactivity disorder. *Front Drug Des Discov* 2009;4:228–46.
 178. McGough JJ, Pataki CS, Suddath R. Dexmethylphenidate extended-release capsules for attention deficit hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother* 2005;5:437–41.
 179. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). 2010.
 180. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Nogueira M, Casas M. Amphetamines for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD007813.
 181. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X, i cols. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *CNS Drugs* 2011;25:157–69.
 182. Epstein T, Patsopoulos NA, Weiser M. Immediate-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane database Syst Rev* 2014;5:CD005041.
 183. Faraone S V, Spencer T, Aleari M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:24–9.
 184. Faraone S V, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry* 2010;71:754–63.
 185. Koesters M, Becker T, Kilian R, Fegert JM, Weinmann S. Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol* 2009;23:733–44.
 186. Maneeton N, Maneeton B, Srisurapanont M, Martin SD. Bupropion for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Psychiatry Clin Neurosci*;65:611–7.
 187. Mészáros A, Czobor P, Bálint S, Komlósi S, Simon V, Bitter I. Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:1137–47.
 188. Peterson K, McDonagh MS, Fu R. Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic

- review and indirect comparison meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;197:1–11
189. 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.
190. Verbeeck W, Tuinier S, Bekkering GE. Antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *Adv Ther* 2009;26:170–84.
191. Weiss MD, Gadow K, Wasdell MB. Effectiveness outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:38–45.
192. Tierney JF, Stewart LA. Investigating patient exclusion bias in meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2005;34:79–87.
193. Higgins JPT Green S. The Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias. A: Higgins JPT Green S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*. 2011.
194. Lakhan SE, Kirchgessner A. Prescription stimulants in individuals with and without attention deficit hyperactivity disorder: misuse, cognitive impact, and adverse effects. *Brain Behav* 2012;2:661–77.
195. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, i cols. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011;20:17–37.
196. Perrin JM, Friedman RA, Knilans TK, Black Box Working Group, Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular monitoring and stimulant drugs for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008;122:451–3.
197. Cutaneous drug reaction case reports: from the world literature. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:63–9.
198. Modafinil: serious skin reactions. *Prescrire Int* 2007;16:71.
199. King A, Harris P, Fritzell J, Kurlan R. Syncope in children with Tourette's syndrome treated with guanfacine. *Mov Disord* 2006;21:419–20.
200. Lim JR, Faught PR, Chalasani NP, Molleston JP. Severe liver injury after initiating therapy with atomoxetine in two children. *J Pediatr* 2006;148:831–4.
201. Goetzche PC. *Deadly psychiatry and dead ends*. A: Goetzche PC, ed. *Deadly psychiatry and organized denial*. Kindle Edi. People Press; 2015.
202. Stroup TS, Mcevoy JP, Swartz MS, Byerly MJ, Qlick ID, Canive JM, i cols. The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol

- development. *Schizophr Bull* 2003;29:15–31.
203. Mt-Isa S, Hallgreen CE, Wang N, Callréus T, Genov G, Hirsch I, i cols. Balancing benefit and risk of medicines: a systematic review and classification of available methodologies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:667–78.
204. Hughes D, Waddingham E, Mt-Isa S, Goginsky A, Chan E, Downey GF, i cols. Recommendations for benefit-risk assessment methodologies and visual representations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25:251–62.
205. Sarac SB, Rasmussen CH, Rasmussen MA, Hallgreen CE, Søbørg T, Colding-Jørgensen M, i cols. A comprehensive approach to benefit-risk assessment in drug development. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012;111:65–72.
206. Curtin F, Schulz P. Assessing the benefit: risk ratio of a drug--randomized and naturalistic evidence. *Dialogues Clin Neurosci* 2011;13:183–90.
207. Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ* 1995;310:1433–8.
208. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, i cols. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746–58.
209. Koesters M, Guaiana G, Cipriani A, Becker T, Barbui C. Agomelatine efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. *Br J Psychiatry* 2013;203:179–87.
210. McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, i cols. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1531–41; quiz 1666.
211. Maneeton N, Maneeton B, Eurviriyankul K, Srisurapanont M. Efficacy, tolerability, and acceptability of bupropion for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized-controlled trials comparison with venlafaxine. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:1053–62.
212. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, i cols. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011;378:1306–15.
213. Castells X, Cunill R, Pérez-Mañá C, Vidal X, Capellà D. Psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane database Syst Rev* 2016;9:CD007380.
214. Farré M, Mas A, Torrens M, Moreno V, Camí J. Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: a meta-analysis. *Drug*

- Alcohol Depend 2002;65:283–90.
215. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane database Syst Rev* 2014;2:CD002207.
 216. Pérez-Mañá C, Castells X, Torrens M, Capellà D, Farre M. Efficacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence. *Cochrane database Syst Rev* 2013;9:CD009695.
 217. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M, i cols. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2014;40:192–213.
 218. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, i cols. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2063–71.
 219. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, i cols. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209–23.
 220. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, i cols. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-analysis. *JAMA psychiatry* 2016;73:199–210.
 221. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, i cols. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951–62
 222. Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, Rotrosen J, Sawtelle R, i cols. Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:21–31.
 223. Kaye S, Darke S. The diversion and misuse of pharmaceutical stimulants: what do we know and why should we care? *Addiction* 2012;107:467–77.
 224. Collins SL, Levin FR, Foltin RW, Kleber HD, Evans SM. Response to cocaine, alone and in combination with methylphenidate, in cocaine abusers with ADHD. *Drug Alcohol Depend* 2006;82:158–67.
 225. Grella CE, Hser YI, Joshi V, Rounds-Bryant J. Drug treatment outcomes for adolescents with comorbid mental and substance use disorders. *J Nerv Ment Dis* 2001;189:384–92.
 226. Rowe CL, Liddle HA, Greenbaum PE, Henderson CE. Impact of psychiatric comorbidity on treatment of adolescent drug abusers. *J Subst Abuse Treat* 2004

- Mar;26:129–40.
227. Egger M, Smith GD. Meta-Analysis. Potentials and promise. *BMJ* 1997;315:1371–4.
 228. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ* 1997;315:1533–7.
 229. Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001;323:42–6.
 230. Dechartres A, Trinquart L, Faber T, Ravaud P. Empirical evaluation of which trial characteristics are associated with treatment effect estimates. *J Clin Epidemiol* 2016. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.04.005. Disponible a: [http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(16\)30091-9/abstract](http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(16)30091-9/abstract).
 231. Davey Smith G, Egger M, Phillips AN. Meta-analysis. Beyond the grand mean? *BMJ* 1997;315:1610–4.
 232. Thompson SG. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ* 1994;309:1351–5.
 233. Sterne JA, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ* 2001;323:101–5.
 234. Hopewell S, McDonald S, Clarke M, Egger M. Grey literature in meta-analyses of randomized trials of health care interventions. *Cochrane database Syst Rev* 2007;2:MR000010.
 235. Sharf J, Primavera LH, Diener MJ. Dropout and therapeutic alliance: a meta-analysis of adult individual psychotherapy. *Psychotherapy (Chic)* 2010;47:637–45.
 236. Riera M, Castells X, Tobias A, Cunill R, Blanco L CD. Efficacy, Safety, Treatment Discontinuation and Drug Effect Moderators of Pharmacological Treatment for Children and Adolescents with ADHD: Meta-analysis of 63 Studies Enrolling 11,788 patients. Enviat per publicació.
 237. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Reply to the letter to the editor by Ramos-Quiroga i cols. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:437–8.
 238. Taylor A, Deb S, Unwin G. Scales for the identification of adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review. *Res Dev Disabil* 2011;32:924–38.
 239. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, Casat CD, Ruff DD, Moore RJ, i cols. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: Acute comparison and differential

- response. *Am J Psychiatry* 2008;165:721–30.
240. Simpson DD, Joe GW, Rowan-Szal GA. Drug abuse treatment retention and process effects on follow-up outcomes. *Drug Alcohol Depend* 1997;47:227–35.
241. Dakwar E, Mahony A, Pavlicova M, Glass A, Brooks D, Mariani JJ, i cols. The utility of attention-deficit/hyperactivity disorder screening instruments in individuals seeking treatment for substance use disorders. *J Clin Psychiatry* 2012;73:e1372-8.
242. Levin FR. Diagnosing attention-deficit/hyperactivity disorder in patients with substance use disorders. *J Clin Psychiatry* 2007;68:9–14.
243. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Kalbag AS, Garawi F, Nunes E V. Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2006;81:137–48.
244. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend* 2007;87:20–9.
245. Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Guterstam J, Beck O, Philips B, Franck J. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder and drug relapse in criminal offenders with substance dependence: a 24-week randomized placebo-controlled trial. *Addiction* 2014;109:440–9.
246. Levin FR, Mariani JJ, Specker S, Mooney M, Mahony A, Brooks DJ, i cols. Extended-Release Mixed Amphetamine Salts vs Placebo for Comorbid Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Cocaine Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry* 2015;72:593–602
247. Nunes E V, Covey LS, Brigham G, Hu M-C, Levin FR, Somoza EC, i cols. Treating nicotine dependence by targeting attention-deficit/ hyperactivity disorder (ADHD) with OROS methylphenidate: the role of baseline ADHD severity and treatment response. *J Clin Psychiatry* 2013;74:983–90.
248. Nunes E V, Levin FR. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1887–96.
249. Goto Y, Otani S, Grace AA. The Yin and Yang of dopamine release: a new perspective. *Neuropharmacology* 2007;53:583–7.

ANNEXOS

La present tesi doctoral inclou tres documents annexos, que es detallen continuació.

El primer document és la resposta que vam donar a la carta a l'editor que va escriure Ramos-Quiroga i altres (Ramos-Quiroga JA, López-Romero P, Bushe C. Response to Cunill et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:435-6) arran de la publicació del tercer article d'aquesta tesi (Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Reply to the letter to the editor by Ramos-Quiroga et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:437-8).

El segon document és una revisió sobre el TDAH que ens va sol·licitar l'editor de la revista *Medicina Clínica*, que es va titular "Trastorno por déficit de atención con hiperactividad" i que va sortir publicada l'abril de 2015 (Cunill R, Castells X. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Med Clin (Barc)* 2015;144:370-5).

I finalment el tercer document annex és un editorial sobre el TDAH dual que l'editora de la revista *Adicciones* ens va convidar a escriure, que es va titular "Tratamiento del TDAH dual: una gota en el desierto" i que va sortir publicat el juny de 2016 (Cunill R, Castells X. Tratamiento del TDAH dual: una gota en el desierto. *Adicciones* 2016;28:131-5).

1. Resposta a la carta a l'editor:

Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Reply to the letter to the editor by Ramos-Quiroga et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:437-8.

2. Revisió:

Cunill R, Castells X. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Med Clin (Barc)* 2015;144:370-5.

3. Editorial:

Cunill R, Castells X. Tratamiento del TDAH dual: una gota en el desierto.
Adicciones 2016;28:131-5.

Resposta a la carta a l'editor:

Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Reply to the letter to the editor by Ramos-Quiroga et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:437-8.

S'adjunta la resposta que vam donar a la carta de Ramos-Quiroga (Ramos-Quiroga JA, López-Romero P, Bushe C. Response to Cunill et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:435-6) que deia:

“We have read with much interest the recent paper from Cunill et al. (1) that raises the discussion as to whether discontinuation rates can be regarded as a valid clinical endpoint to assess riskbenefit. The paper also addresses the clinical efficacy of atomoxetine (ATX) as measured by the standardized mean difference (SMD). We would like to state that all-cause discontinuation rates cannot measure risk-benefit and hence their analyses though of great interest cannot be used to draw any conclusion about the risk-benefit profile of ATX. The cornerstone of the risk-benefit assessment in a clinical setting is based on the joint evaluation of all the available individual measures of efficacy and safety in order to determine whether for a particular population the benefits of a medicine outweigh its undesired effects. The all-cause discontinuation rate, even being a valid endpoint particularly in real-world analyses, does not represent a primary endpoint within placebo-controlled clinical studies therefore cannot be considered as an objective measure to determine the risk-benefit balance in such studies. Their role has often been defined as measuring clinical effectiveness of a medication in routine practice or in a pragmatic clinical trial undertaken to compare other medications in a real-world setting. It is not included in the EMA guidelines for the investigation and clinical assessment of risk-benefit in medicinal products (2). To the best of our knowledge, the comparison of all-cause discontinuation rates between active medication and placebo has never been used nor accepted by any regulatory agency or significant guideline group as a riskbenefit measure. Additionally, it is generally acknowledged that in randomized clinical trials (RCT) due to the complex and onerous nature of the trials many factors contribute to discontinuation and accordingly all-cause discontinuation rates may be substantially greater than those reported in naturalistic studies. Using LYAO study as an example, one of the original placebo RCT ATX registration trials, from the 85 discontinuations reported (placebo n=38, 30%; and ATX n=47, 36%), only 24 in total were due to adverse events or lack of efficacy. The

remaining causes of sponsors decision (n=28), subject decision (n=12), lost to follow up (n=12) and other (n=9) (3) demonstrate that within the robust RCT structure usage of discontinuation rates as an endpoint alone to calculate risk-benefit is complex and far from robust. For that, the published assessor comments in the ATX Public Assessment Report (PAR) are as follows: “Discontinuation rates and patients’ adherence to treatment was broadly in line with what has been seen for other trials in psychiatry in general and ADHD in particular. No concerns are identified” (3). The SMD of 0.4 is considered as a weak evidence of efficacy by the authors. We would like to point out that the SMD represents the number of standard deviations between the estimated treatment means and therefore it is useful to compare the means of the same clinical outcomes that have been estimated using different scales but it does not represent any measure of clinical relevance of the efficacy of a given treatment. A more relevant measure of clinical efficacy may be the precise numbers of patients who respond. In that sense, in an integrated efficacy analysis of the long-term ATX trials using responder analyses on the ITT population, 43% of ATX and 28% placebo responded (3). In addition, more recently ATX has undertaken the only positive clinical trial in maintenance of response of adult ADHD in which all discontinuations were counted as failures and 64% of ATX patients maintained a clinically relevant response, defined as 30% improvement on CAARS-Inv:SV and a CGI-S score of ≤ 3 , during a 6 month RCT (3). In the same line, the MHRA assessor commented that “The absolute percentages of patients meeting the response criteria were between about 10% and 19%. This is considered clinically useful and is certainly no worse than the responder rates seen in the pivotal trials for numerous approved drugs in psychiatry” (3). We would agree with the authors that “objective clinically meaningful endpoints should be preferred”. For ATX these now currently exist as high responder rates using valid and robust definitions of response, the only positive trial in adult ADHD to show maintenance of response over a total of one year, and real-world evidence of improvements in crime reduction (4) and driving (5). The overall view of the MHRA assessor is thus of additional importance “In conclusion ATX has been shown to have significant efficacy in this patient population which is considered to outweigh the potential risks, provided patients are appropriately selected for treatment as specified in the SPC. The risk-benefit is positive” (3).

REFERENCES

1. Cunill R, Castells X, Tobias A, et al. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013. Jul 1. [Epub ahead of print]
2. EMA. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/08/WC500095686.pdf (accessed 23 July 2013)
3. MHRA. Public Assessment Report Atomoxetine. www.mhra.gov.uk/home/groups/pla/documents/websiteresources/con020684.pdf (accessed 23 July 2013)
4. Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, et al. Medication for attention deficit hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med.* 2012; 367(21):2006-14. DOI 10.1056/NEJMoa1203241
5. Sobanski E, Sabljic D, Alm B, et al. Driving performance in adults with ADHD: Results from a randomized, waiting list controlled trial with atomoxetine. *Eur Psychiatry* 2013; 28(6):379-85. DOI10.1016/j.eurpsy.2012.08.001”

Reply to the letter to the editor by Ramos-Quiroga *et al.*

Dear editor,

We have read the letter written by Ramos-Quiroga *et al.*, in which the authors make a methodological critique of our recent paper, based on two issues: the use of all-cause treatment discontinuation as the main outcome of the study, and the measurement of the clinical efficacy of atomoxetine by means of the standardized mean difference (SMD). We aim to address their critiques in the present letter.

The authors of the letter argue that all-cause treatment discontinuation, despite being a valid endpoint in the real-world setting, should not be considered a risk : benefit endpoint because it does not represent a primary outcome in randomized placebo controlled clinical trials (RPCCT), is not included in the European Medicines Agency guidelines for the investigation and clinical assessment of the risk : benefit of medicinal products¹ and has never been used or accepted by any regulatory agency as a risk : benefit measure. We partially agree with the observations made but not with the conclusion the authors draw from them. First of all, it is precisely because all-cause treatment discontinuation is a valid endpoint in the real-world setting that it may contribute to add useful translational clinical information to RPCCT. Conversely, surrogate endpoints used in most preauthorisation trials are clinically less informative because their external validity is less clear.

Secondly, we consider that all-cause treatment discontinuation does represent a risk : benefit endpoint because it combines both efficacy and safety² in the following way. If symptom improvement outweighs medication-induced side effects, treatment discontinuation should be lower with the active medication than with placebo. Conversely, if the improvement on symptom severity does not compensate for the side effects, then treatment discontinuation should be higher with the active compound. The latter is what we found in our study: treatment discontinuation was higher with atomoxetine than with placebo.

We are aware that despite the interest that all-cause treatment discontinuation could have, little attention has been given to this endpoint by regulatory agencies and consequently in regulatory trials. In fact, our research

aimed to propose to these agencies the use of all-cause treatment discontinuation as an additional endpoint with which to appraise the risk : benefit profile of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications.^{3,4}

We agree that many factors may contribute to treatment discontinuation in RPCCT, thereby hindering the interpretation of this endpoint. To improve the understanding of our findings on treatment discontinuation, we investigated the causes that may account for it. We focused this analysis on those causes that have a straightforward clinical interpretation: adverse events and lack of efficacy. It was found that, while AE-induced discontinuation was more than twice as high with atomoxetine than with placebo, discontinuation due to lack of efficacy was only slightly higher with placebo than with atomoxetine. These results along with those for all-cause treatment discontinuation suggest that atomoxetine efficacy may not compensate for its side effects.

In the light of these results, we cannot share the opinion of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency assessor that there are no concerns regarding treatment discontinuation.⁵ This discrepancy may have a statistical explanation. When taken individually, most clinical trials show no differences in discontinuation rates between atomoxetine and placebo because their sample size is usually too small to detect these differences, because they are powered to investigate the efficacy of atomoxetine on ADHD symptom severity, following regulatory recommendations.¹

When this statistical limitation is overcome by pooling the results of all the available data using meta-analytical techniques as we did, all-cause treatment discontinuation is found to be higher with atomoxetine than with placebo. It is likely that if the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency assessor had been aware of this finding his/her opinion on this issue would have been less favourable.

Ramos-Quiroga *et al.* also showed concern about the way the efficacy on ADHD symptom severity was analysed in our study. Instead of analysing it as a continuous endpoint, they proposed comparing the proportion of responders as a more relevant measure of efficacy. First of all, we would like to emphasize

that this type of analysis can provide relevant findings only when the definition of responder is clinically meaningful. In this sense, it should be said that some atomoxetine clinical trials used a definition of 'treatment responders' that falls on the generous side.⁵ Secondly, we planned to analyse the efficacy of atomoxetine on ADHD symptoms using both change scores and response rates. Nevertheless, we could not compare the proportion of responders between the studied interventions because only two studies included reported these data.⁴ Moreover, these two studies used a different definition of responders. We are obliged to point out that the primary efficacy measure of the studies included in the meta-analysis was the change from baseline in ADHD symptom severity assessed with different rating scales. Consequently, SMDs were calculated for each study and pooled afterwards. This analysis found an SMD of -0.33 for self-rated efficacy and -0.40 for clinician-rated indicating that atomoxetine efficacy on ADHD symptom is modest.

Finally, the authors agreed with us on the need for objective clinically meaningful outcomes when assessing efficacy for ADHD interventions. Given the chronic nature of ADHD and its significant clinical and psychosocial consequences, any treatment should demonstrate that it improves not only typical symptoms but also the consequences associated with this disorder. They cited some recent studies^{6,7} that suggested a role of ADHD medication in criminality and driving performance. Nevertheless, it must be highlighted that none of these studies were double-blind RPCCT and therefore the evidence provided is of lower quality. Unfortunately, to our knowledge, no RPCCT has investigated the efficacy of any ADHD medication on objective clinically meaningful outcomes.^{3,4,8}

In summary, atomoxetine's efficacy has been assessed mostly on symptom severity improvement, which may not necessarily correlate with its efficacy on the clinical consequences of the disorder.⁹ In the absence of objective clinically meaningful outcomes, it is difficult to interpret the clinical significance of the improvement of ADHD symptoms. This difficulty increases when the drug investigated can cause unbearable side effects that may yield to the abandonment of treatment. In such cases, weighting up the risk : benefit relationship may be difficult. In this context, all-cause treatment discontinuation can be a helpful endpoint to assist in that assessment. We would like to underline that we are not proposing the use of all-cause treatment discontinuation as a substitute for objective clinically meaningful efficacy outcomes, because it is not an efficacy endpoint. Neither, do we suggest that treatment discontinuation is 'the' risk : benefit endpoint. Rather,

we propose that all-cause treatment discontinuation may provide clinicians, clinical guideline developers and regulators with additional information for assessing the risk : benefit relationship of symptomatic treatments for adult patients with ADHD, particularly when efficacy data on clinically meaningful outcomes are lacking.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. European Medicine Agency (EMA): guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/08/WC500095686.pdf (accessed 2 November 2011)
2. Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, *et al.* The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophr Bull* 2003; **29**: 15–31.
3. Castells X, Cunill R, Capellà D. Treatment discontinuation with methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; **69**: 347–356.
4. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; **22**: 961–969.
5. MHRA. Public assessment report atomoxetine. www.mhra.gov.uk/home/groups/pla/documents/websiteresources/con020684.pdf (accessed 09 August 2013).
6. Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, *et al.* Medication for attention deficit hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med* 2012; **367**: 2006–2014.
7. Sobanski E, Sabljic D, Alm B, *et al.* Driving performance in adults with ADHD: results from a randomized, waiting list controlled trial with atomoxetine. *Eur Psychiatry* 2013; **28**: 379–385.
8. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Nogueira M, Casas M. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD007813. doi:10.1002/14651858.CD007813.pub2
9. Weiss MD, Gadow K, Wasdell MB. Effectiveness outcomes in attention deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; **67**(Suppl 8): 38–45.

R. CUNILL¹
X. CASTELLS^{2*}
A. TOBIAS³
D. CAPELLÀ²

¹Unitat d'hospitalització psiquiàtrica penitenciària. Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

²Clinical Pharmacology Unit, TransLab Research Group, Department of Medical Sciences, Universitat de Girona, Girona, Spain

³Institute of Environmental Assessment and Water Research (IDAEA), Spanish Council for Scientific Research (CSIC), Barcelona, Spain

*Xavier Castells, School of Medicine. C. Emili Grahit, TransLab Research Group, Department of Medical Science, Universitat de Girona, Clinical Pharmacology Unit, 77, 17071 Girona, Spain

*E-mail: xavier.castells@udg.edu

Revisió:

Cunill R, Castells X. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Med Clin (Barc) 2015;144:370-5.



Revisión

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Ruth Cunill^{a,*} y Xavier Castells^b^a Unitat d'Hospitalització Psiquiàtrica Penitenciària, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Fundació Sant Joan de Déu, Barcelona, España^b Departament de Ciències Mèdiques, Universitat de Girona, Grupo de investigación TransLab, Girona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de enero de 2014

Aceptado el 27 de febrero de 2014

On-line el 29 de abril de 2014

Palabras clave:

Trastorno por déficit de atención con

hiperactividad

Diagnóstico

Neurobiología

Tratamiento farmacológico

Tratamiento psicosocial

Revisión

RESUMEN

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es una de las enfermedades psiquiátricas más frecuentes en la infancia y puede persistir durante la edad adulta. El TDAH presenta importantes consecuencias en el funcionamiento social, académico y ocupacional. El diagnóstico es clínico y se basa en el cumplimiento de unos criterios que pueden variar en función de la clasificación diagnóstica que se utilice. Las manifestaciones clínicas del trastorno presentan una gran variabilidad entre pacientes y se han relacionado principalmente con alteraciones en los circuitos frontoestriatales y mesolímbicos. La interacción de múltiples factores genéticos y ambientales parece que podría generar una vulnerabilidad a desarrollar el trastorno, aunque no se ha establecido todavía una asociación causal clara con ninguno de ellos. Aunque el tratamiento habitualmente recomendado incluye la combinación de tratamiento farmacológico y psicosocial, las pruebas de eficacia del primero se limitan mayoritariamente a una mejora sintomática a corto plazo, mientras que las del segundo son poco claras. Aun así, el tratamiento farmacológico ha aumentado exponencialmente durante las 2 últimas décadas, coincidiendo con la comercialización de nuevos medicamentos.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Attention deficit hyperactivity disorder

ABSTRACT

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common childhood psychiatric disorders and can persist into the adulthood. ADHD has important social, academic and occupational consequences. ADHD diagnosis is based on the fulfillment of several clinical criteria, which can vary depending on the diagnostic system used. The clinical presentation can show great between-patient variability and it has been related to a dysfunction in the fronto-striatal and meso-limbic circuits. Recent investigations support a model in which multiple genetic and environmental factors interact to create a neurobiological susceptibility to develop the disorder. However, no clear causal association has yet been identified. Although multimodal treatment including both pharmacological and psychosocial interventions is usually recommended, no convincing evidence exists to support this recommendation. Pharmacological treatment has fundamentally shown to improve ADHD symptoms in the short term, while efficacy data for psychosocial interventions are scarce and inconsistent. Yet, drug treatment is increasingly popular and the last 2 decades have witnessed a sharp increase in the prescription of anti-ADHD medications coinciding with the marketing of new drugs to treat ADHD.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Attention deficit hyperactivity disorder

Diagnosis

Neurobiology

Pharmacological treatment

Psychosocial treatment

Review

Introducción

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) define un síndrome caracterizado por déficits de atención, hiperactividad e impulsividad. Es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes de la infancia¹ y puede tener un impacto importante en el desarrollo y el funcionamiento psicosocial de los

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: rcunill@pssjd.org, ruthviladegracia@hotmail.com (R. Cunill).

pacientes que lo presentan². En las últimas décadas ha habido un gran interés en entender los correlatos neurobiológicos que puedan explicar la aparición y las manifestaciones del trastorno, así como en buscar estrategias terapéuticas adecuadas para estos pacientes^{3,4}. El diagnóstico de TDAH y su tratamiento son objeto de controversia desde hace años, y no son pocos los que defienden que se trata de un trastorno inventado o exagerado cuya popularización obedece a intereses económicos⁵. Este artículo pretende revisar los hallazgos recientes que ayuden a entender este trastorno y su abordaje terapéutico.

Definición

El TDAH define un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad/impulsividad, incoherente con el nivel de desarrollo del individuo. El trastorno tiene un inicio en la infancia e interfiere en el funcionamiento social, académico y ocupacional del paciente. La definición del trastorno según el *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) ha ido cambiando a lo largo del tiempo y, en general, la tendencia que se observa es que los criterios diagnósticos son cada vez menos restrictivos. Así, progresivamente, se ha ido elevando el punto de corte de la edad de inicio del trastorno, reduciendo el número de síntomas necesarios para su diagnóstico y permitiendo el diagnóstico en presencia de comorbilidades⁵. La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) también reconoce el TDAH, aunque establece unos criterios diagnósticos más restrictivos que el DSM-V (tabla 1). Hay que subrayar que los criterios del DSM son más populares que los de la CIE, y la mayoría de las investigaciones científicas utilizan los primeros.

Epidemiología

Se considera que alrededor de un 5% de los niños de la población mundial presentan TDAH, y de estos, un 15-50% mantendrán el diagnóstico en la edad adulta¹. Existen diferencias considerables en la prevalencia del TDAH entre diferentes estudios. Se han propuesto varios factores para explicar esta variabilidad. Por un lado, factores sociodemográficos como el sexo y la edad. En general,

la prevalencia del TDAH es más elevada en los estudios que incluyen una mayor proporción de varones, pues el TDAH es más frecuente en estos¹. Además, se ha observado que su prevalencia se relaciona negativamente con la edad¹. Esto no es extraño si se tiene en cuenta que la sintomatología declina con el tiempo⁶. La localización geográfica también se ha asociado a diferencias en la prevalencia del trastorno, y existen importantes desigualdades en su prevalencia entre diferentes regiones del mundo y dentro de un mismo país¹. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de los factores socioculturales en su diagnóstico. Finalmente, también hay que destacar que la prevalencia del trastorno varía en función de los criterios utilizados para establecer el diagnóstico, siendo mayor con los criterios del DSM que con las directrices de la CIE, o con versiones recientes del DSM que con versiones antiguas¹. Probablemente el hecho de que los criterios diagnósticos se hayan relajado explicaría que, en general, la prevalencia del TDAH haya aumentado considerablemente en las últimas décadas, y todo parece indicar que aumentará todavía más con la utilización del DSM-V⁵.

Manifestaciones clínicas, comorbilidades y consecuencias

La tríada clásica del TDAH la constituye el déficit de atención, la hiperactividad y la impulsividad. En función de los síntomas que predominen, el trastorno se tipificará como inatento, hiperactivo/impulsivo o combinado. Los síntomas de inatención en niños normalmente se manifiestan en forma de distractibilidad y de dificultad para mantener la atención, especialmente durante tareas aburridas y repetitivas. La impulsividad se puede manifestar como la tendencia a actuar sin pensar en las consecuencias a largo plazo o en forma de intromisión social (interrumpir en las conversaciones o juegos), mientras que la hiperactividad se manifiesta como inquietud, exceso de actividad motora, golpeteos con manos y pies o hablar demasiado.

El TDAH presenta una gran heterogeneidad clínica y pueden existir diferencias en la presentación clínica en función del sexo, de modo que las niñas muestran predominantemente problemas de atención y menos hiperactividad y alteraciones de conducta que los niños⁷. Otro factor que se ha implicado en la heterogeneidad

Tabla 1

Comparación de las características del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V* y la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10 para el diagnóstico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Características	DSM-V	CIE-10
Denominación	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad	Trastornos hipercinéticos
Número mínimo de síntomas	En pacientes menores de 17 años: 6 síntomas de inatención y/o 6 de hiperactividad/impulsividad. En pacientes de 17 años o más: 5 síntomas de inatención y/o 5 de hiperactividad/impulsividad	Seis síntomas de inatención, 3 síntomas de hiperactividad y un síntoma de impulsividad
Duración mínima de los síntomas	Seis meses	Seis meses
¿Se requiere la presencia de síntomas en diferentes contextos?	Algunos síntomas presentes en 2 o más contextos	Los síntomas de inatención e hiperactividad se manifiestan en más de un contexto
¿Se requiere que los síntomas tengan consecuencias?	Evidencia que los síntomas interfieren o reducen la calidad del funcionamiento social, académico o ocupacional	Los síntomas causan un malestar clínicamente significativo o un deterioro del funcionamiento social, académico u ocupacional
Edad de inicio	Algunos síntomas estaban presentes antes de los 12 años	El trastorno empieza antes de los 7 años
Comorbilidades que excluyen el diagnóstico de TDAH	Otros trastornos mentales, siempre y cuando estos expliquen mejor los síntomas de hiperactividad e inatención que el TDAH	Trastorno generalizado del desarrollo como los trastornos del espectro autista; trastorno de ansiedad; trastorno afectivo; esquizofrenia u otros trastornos psicóticos
Especificadores/subtipos	Presentación combinada, de predominio inatento y de predominio hiperactivo/impulsivo; gravedad leve, moderada o grave; en remisión parcial; otros trastornos por déficit de atención e hiperactividad especificados; trastorno por déficit de atención e hiperactividad no especificado	Trastorno de la actividad y de la atención; trastorno hipercinético disocial; otros trastornos hipercinéticos; trastorno hipercinético sin especificación
¿Contemplan el diagnóstico en adultos?	Sí, aporta ejemplos específicos de síntomas para adultos	Sí, pero no aporta ejemplos específicos de síntomas
Categoría diagnóstica	Trastornos del neurodesarrollo	Trastorno del comportamiento y las emociones de inicio habitual en la infancia o adolescencia

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10; DSM-V: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V*; TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

clínica es la edad. Con los años, los síntomas de hiperactividad e impulsividad se atenúan progresivamente, mientras que los de inatención suelen persistir; por este motivo, en pacientes adultos los síntomas cardinales hacen referencia a dificultades en la organización de tareas o actividades, y los síntomas de hiperactividad se manifiestan en forma de inquietud interna más que de forma motora⁶.

La elevada prevalencia de trastornos psiquiátricos comórbidos en pacientes con TDAH también contribuye a la heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas. Los niños con TDAH presentan frecuentemente alteraciones de conducta y trastorno oposicionista desafiante, dificultades de aprendizaje, trastorno por tics y problemas afectivos y de ansiedad⁷. En adultos, aparte de los trastornos afectivos y de ansiedad, son frecuentes los debidos al uso de sustancias y el trastorno antisocial de la personalidad⁷. Esta elevada comorbilidad podría indicar que el diagnóstico de TDAH es poco específico.

El TDAH se ha asociado con repercusiones importantes en el funcionamiento social, laboral y académico. Los pacientes con TDAH, en comparación con controles sanos, presentan un peor rendimiento académico, menos años de escolarización, mayores dificultades en las relaciones interpersonales, tasas de divorcio y de desempleo más elevadas, peor nivel socioeconómico, más accidentes de tráfico y problemas legales, así como una peor calidad de vida^{2,8,9}.

Etiología

El TDAH presenta una heredabilidad de aproximadamente el 70-80%³. Ello ha propiciado la búsqueda de genes candidatos a explicar la susceptibilidad al TDAH, y los que se han asociado más frecuentemente con el trastorno son los genes codificadores de los receptores de dopamina, noradrenalina y serotonina, el del transportador de dopamina y de serotonina, el de la enzima catecol-O-metiltransferasa, y el de la proteína asociada al sinaptosoma^{3,10}. Sin embargo, los polimorfismos encontrados en estos genes explicarían solamente el 3% de la variabilidad fenotípica¹¹. A diferencia de los estudios que han investigado la asociación entre genes específicos y el desarrollo de TDAH, los estudios de asociación del genoma completo no han encontrado por ahora ninguna variante genética común, lo que evidencia que, en caso de existir, probablemente su efecto sea pequeño¹².

Además de los factores genéticos, también existen múltiples factores ambientales que se han asociado con un aumento del riesgo de presentar un TDAH, y los que cuentan con unos datos más congruentes son la exposición prenatal al tabaco, la prematuridad y el bajo peso al nacer, la exposición al plomo y la privación social extrema precoz³. El TDAH también se ha relacionado con factores dietéticos como deficiencias nutricionales, dietas ricas en grasas y azúcares refinados, y bajas en ácidos grasos omega-3, y con la adición de conservantes y colorantes³. Factores psicosociales como un bajo nivel socioeconómico y educativo de los padres, maltrato e institucionalización también se han asociado al desarrollo de TDAH, aunque la dirección de esta asociación no es clara y es difícil establecer si estos factores son causa o consecuencia del trastorno³.

Es importante destacar que la asociación entre estos factores ambientales y el TDAH no implica necesariamente causalidad y podría estar mediada por factores genéticos, lo que muestra una posible interacción entre ambos en la patogenia del trastorno^{3,11}.

Fisiopatología

Existen varias teorías que relacionan los síntomas del TDAH con alteraciones neuroanatómicas y funcionales. Una de las más aceptadas propone una doble conceptualización del trastorno según la cual los pacientes con TDAH presentarían una disfunción

ejecutiva conjuntamente con déficits motivacionales⁴. La disfunción ejecutiva afectaría principalmente a la atención mantenida, la planificación, la memoria de trabajo y la capacidad de inhibición de respuestas¹³, mientras que los déficits motivacionales consistirían en una preferencia por recompensas inmediatas a aquellas demoradas, y por recompensas grandes, pero poco probables, a las pequeñas, pero más probables¹⁴.

Estas disfunciones neuropsicológicas estarían relacionadas con alteraciones funcionales, principalmente en 2 sistemas neuronales. Por un lado, los déficits ejecutivos se relacionarían con alteraciones en la activación del circuito frontoestriatal, que incluiría el córtex prefrontal dorsolateral, el córtex cingulado anterior y el núcleo estriado dorsal¹⁵. Los déficits motivacionales se relacionarían con disfunciones en la activación del circuito mesolímbico, que incluiría el córtex orbitofrontal y el núcleo estriado ventral^{16,17}. Otras áreas que también podrían ser disfuncionales en pacientes con TDAH son el cerebelo, el córtex parietal y el tálamo¹⁸.

Estas alteraciones funcionales se han relacionado con anomalías en la neurotransmisión dopaminérgica, principalmente en áreas subcorticales, que se han asociado con la disfunción en el circuito de la recompensa y con los déficits motivacionales¹⁹. También se ha implicado una disfunción doble, noradrenérgica y dopaminérgica, en las vías que inervan el córtex prefrontal que participan en las funciones ejecutivas²⁰.

Los estudios de neuroimagen estructural muestran hallazgos bastante inespecíficos, como alteraciones volumétricas en el córtex prefrontal, el cingulado anterior y posterior, los ganglios de la base (pálido, caudado y putamen), el cuerpo caloso, el cerebelo y las regiones parietotemporales^{21,22}. La relación entre estas alteraciones anatómicas y las funcionales y cognitivas asociadas está todavía por esclarecer.

Tratamiento

Tratamiento farmacológico

Varios medicamentos están autorizados para el tratamiento del TDAH en algún país de la UE o en EE. UU. Estos fármacos se clasifican en 2 grupos: los psicoestimulantes, que incluyen el metilfenidato y los derivados anfetamínicos, y los no estimulantes, como la atomoxetina, la clonidina y la guanfacina. En España, solo el metilfenidato y la atomoxetina están comercializados con la indicación de tratamiento del TDAH en niños mayores de 6 años y adolescentes, y la atomoxetina también en adultos (tabla 2). La lisdexanfetamina se ha autorizado recientemente para el tratamiento de niños y adolescentes, pero todavía no está comercializada. El metilfenidato se encuentra disponible en 3 formulaciones farmacéuticas distintas: una de liberación inmediata y 2 de liberación prolongada: el metilfenidato de liberación con tecnología de concentración (*pellets*) y el metilfenidato de liberación con tecnología osmótica (OROS). Otros fármacos, como algunos anti-depresivos tricíclicos y el bupropión, disponen de algunos datos de eficacia, pero no tienen la indicación de tratamiento del TDAH.

Los fármacos utilizados para el tratamiento del TDAH comparten un mecanismo de acción parecido. Todos son, directa o indirectamente, agonistas dopaminérgicos y/o noradrenérgicos, por lo que corregirían los déficits en la neurotransmisión catecolaminérgica que se supone que caracterizan la neurobiología del TDAH. En cuanto a la eficacia de estos fármacos, el conocimiento de que disponemos es escaso y con importantes problemas de validez. En ensayos clínicos aleatorizados (ECA) el metilfenidato, las anfetaminas y la atomoxetina han mostrado ser eficaces a corto plazo para mejorar los síntomas de TDAH²³⁻²⁷ y la calidad de vida²⁸. La clonidina, la guanfacina, el bupropión, el modafinilo y algunos antidepresivos también han demostrado disminuir la gravedad de los síntomas de TDAH, aunque los datos

Tabla 2

Características de los medicamentos autorizados en España para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Medicamento	Pauta de administración	Efectos indeseados relevantes	Precauciones y contraindicaciones
<i>Metilfenidato</i> Liberación inmediata	Niños mayores de 6 años y adolescentes: iniciar con 5 mg una o 2 veces al día, incrementar 5-10 mg por semana. Dosis máxima: 2 mg/kg/d sin sobrepasar 60 mg/d, en dosis divididas. Adultos ^a : 10-60 mg/d, en dosis divididas	Agresividad, hostilidad; ansiedad, agitación; cefalea; depresión, labilidad emocional; disminución del apetito; dolor abdominal; insomnio; irritabilidad; hiperactividad psicomotora; hipertensión arterial; mareos; náuseas/vómitos; priapismo; retraso del crecimiento; somnolencia; taquicardia y palpitaciones; tics	Hipersensibilidad; feocromocitoma; glaucoma; hipertiroidismo; trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares preexistentes; epilepsia o convulsiones; diagnóstico o antecedentes de trastorno depresivo mayor grave, trastorno bipolar tipo I grave, trastorno psicótico, anorexia, trastorno por uso de sustancias; ideación autolítica
Tecnología osmótica (OROS)	Niños mayores de 6 años y adolescentes: si tomaban metilfenidato de liberación inmediata, 15 mg/d, en dosis divididas iniciar con 18 mg/d, una dosis; 30 mg/d, en dosis divididas iniciar con 36 mg/d, una dosis; 45 mg/d, en dosis divididas, iniciar con 54 mg/d, una dosis. Si no tomaban metilfenidato de liberación inmediata: iniciar con 18 mg/d, una dosis, incrementar 18 mg/d por semana. Dosis máxima: 2 mg/kg/d sin sobrepasar 54 mg/d, en una dosis. Adultos ^a : 18-72 mg/d, en una dosis		
Tecnología <i>pellets</i>	En niños mayores de 6 años y adolescentes: si tomaban metilfenidato de liberación inmediata: misma dosis, en una toma. Si no tomaban metilfenidato de liberación inmediata: iniciar con 10 mg/d en una o 2 dosis. Dosis máxima: 2 mg/kg/d sin sobrepasar 60 mg/d, en una o 2 dosis. Adultos ^a : 10-60 mg/d, en una o 2 dosis		
<i>Lisdexanfetamina</i>	En niños mayores de 6 años y adolescentes: iniciar con 30 mg/d, en una dosis, incrementar 20 mg/d por semana. Dosis máxima de 70 mg/d. Adultos ^a : 10-70 mg/d, en una dosis	Ansiedad, agitación (adultos); cefalea; diarrea; disfunción eréctil (adultos); disminución del apetito; disminución de peso; dolor abdominal; hiperactividad motora; inquietud (adultos); insomnio; irritabilidad; labilidad emocional; mareo; náuseas/vómitos; taquicardia y palpitaciones; temblor (adultos); tics	Hipersensibilidad; glaucoma; hipertiroidismo; hipertensión moderada o grave; trastornos cardiovasculares sintomáticos; arterioesclerosis avanzada; epilepsia o convulsiones; estados de agitación; diagnóstico o antecedentes de trastorno depresivo mayor grave, trastorno bipolar tipo I grave, trastorno psicótico, trastorno por uso de sustancias
<i>Atomoxetina</i>	Niños mayores de 6 años y adolescentes: con peso < 70 kg: iniciar con 0,5 mg/kg/d, en una dosis, durante 7 días, ajustar dosis hasta un máximo de 1,2 mg/kg/d. Con peso > 70 kg: iniciar con 40 mg/d, en una dosis, durante 7 días, ajustar dosis hasta un máximo de 100 mg/d. Adultos: iniciar con 40 mg/d, en una dosis, durante 7 días, ajustar dosis hasta un máximo de 100 mg/d	Agresividad, hostilidad; ansiedad, agitación; cefalea; depresión, cambios de humor; disminución del apetito; dolor abdominal; elevación de enzimas hepáticas; disfunción eréctil; disminución de libido (en adultos); dificultades en la micción (en adultos); estreñimiento; fatiga; ideación autolítica; insomnio (en adultos); irritabilidad; mareos; náuseas y/o vómitos; palpitaciones y/o taquicardia (en adultos); somnolencia (en menores)	Hipersensibilidad; feocromocitoma; glaucoma; hipertiroidismo; trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares preexistentes; epilepsia o convulsiones; diagnóstico o antecedentes de trastorno depresivo mayor grave, trastorno bipolar tipo I grave, trastorno psicótico; ideación autolítica

Datos extraídos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (www.aemps.gov.es/) y de Volkow y Swanson¹¹, 2013.^a No está indicado su inicio en pacientes adultos en España.

disponibles se limitan a pocos ECA de corta duración²⁹. La eficacia del tratamiento farmacológico del TDAH a largo plazo es poco clara. Existen algunos ECA con una duración de entre 6 y 24 meses^{29,30} que evidencian que la eficacia de los psicoestimulantes y la atomoxetina sobre los síntomas del TDAH se mantiene durante este período de tiempo. Más allá, no queda claro que la eficacia persista.

La información acerca de la eficacia sobre el rendimiento académico, los accidentes, el consumo de sustancias de abuso o los problemas legales es escasa y procedente de ECA de corta duración y de baja calidad metodológica que mostrarían un posible beneficio de los psicoestimulantes y la atomoxetina sobre la conducta en clase y la finalización de las tareas asignadas en niños,³¹ así como en la conducción de vehículos en adultos^{32,33}. Algunos estudios observacionales han encontrado que el tratamiento farmacológico se asocia a una discreta mejora en el rendimiento académico, el funcionamiento social y laboral, la autoestima³³ y la criminalidad³⁴. Sin embargo, no parece que el tratamiento farmacológico sea eficaz para prevenir una de las consecuencias más graves del

TDAH, como la dependencia de sustancias³⁵. Tampoco parece que el tratamiento farmacológico del TDAH en pacientes con este trastorno y dependencia de sustancias disminuya el consumo de drogas de abuso³⁶.

Los efectos indeseados más importantes de los psicoestimulantes y la atomoxetina son la anorexia, la pérdida de peso y un menor crecimiento en niños y adolescentes³⁷. También aumentan la presión arterial y la frecuencia cardíaca, aunque no está claro si ello se asocia a un incremento de acontecimientos cardiovasculares³⁷. Un problema adicional en el caso de los psicoestimulantes es su potencial de abuso. Este efecto indeseado es importante si se tiene en cuenta que estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar dependencia de sustancias⁹. La atomoxetina no parece tener potencial de abuso, pero su uso se ha asociado a otros efectos indeseados psiquiátricos graves, como la ideación autolítica³⁷. Hay que destacar que la tasa de abandonos por acontecimientos adversos con estos fármacos es alta²⁵⁻²⁷. De hecho, en población adulta, hay más abandonos del tratamiento con atomoxetina que con placebo, lo que evidenciaría una mala relación beneficio-riesgo

de este fármaco en esta población²⁷. Se han observado unos resultados similares con el metilfenidato OROS, pero no con las otras formulaciones de este mismo fármaco²⁶.

Tratamiento psicossocial

Se han propuesto distintas modalidades de intervenciones psicossociales, entre ellas: 1) las intervenciones cognitivas, que incluirían la rehabilitación cognitiva y el entrenamiento de funciones ejecutivas; 2) el *neurofeedback*, que se basa en el registro y análisis de la actividad eléctrica cerebral, para poder enseñar a los pacientes a autorregularse y mejorar la atención y el control de impulsos, y 3) las intervenciones conductuales, que incluyen la terapia cognitivo-conductual, el entrenamiento en habilidades sociales y resolución de problemas, el adiestramiento de padres o profesores, y las intervenciones psicoeducativas. De todas ellas, la terapia cognitivo-conductual es la que presenta pruebas más convincentes de eficacia, aunque fundamentalmente en pacientes adultos³⁸. Por el contrario, el entrenamiento cognitivo, el adiestramiento conductual de padres y/o pacientes y el *neurofeedback* presentan unos resultados incongruentes³⁹.

Existen pocos estudios que hayan comparado la eficacia del tratamiento farmacológico, el psicológico y su combinación. De ellos, hay que destacar el *Multimodal Treatment Study of ADHD*. Se trata de un ECA no comercial realizado en las condiciones de práctica clínica habitual y que comparó la efectividad del tratamiento farmacológico (principalmente metilfenidato), la intervención conductual, la combinación de medicación con intervención conductual y el abordaje habitual comunitario durante 14 meses en niños con TDAH. Se encontró que tanto el tratamiento farmacológico como el combinado eran los más eficaces para disminuir los síntomas de TDAH⁴⁰. Además, el tratamiento farmacológico, la intervención conductual y, sobre todo, el tratamiento combinado mejoraban la conducta oposicionista o agresiva, las interacciones sociales y la habilidad lectora⁴⁰.

Otras intervenciones

Algunas intervenciones dietéticas, como los suplementos de ácidos grasos libres y la eliminación de colorantes artificiales de la dieta, también disminuyen la gravedad de los síntomas de TDAH en comparación con la intervención de control, habitualmente placebo³⁹. Estos resultados han hecho renacer el interés por el abordaje dietético, que fue popular hace décadas y que se abandonó por ausencia de pruebas de eficacia de calidad que apoyaran su uso.

Recomendaciones terapéuticas

El tratamiento recomendado por la mayoría de las guías de práctica clínica es el abordaje multimodal, que incluye una combinación de tratamiento farmacológico y no farmacológico dirigida a mejorar problemas psicológicos, educativos y laborales⁴¹. En cuanto al tratamiento farmacológico, los psicoestimulantes constituyen la primera opción en la mayoría de las guías de práctica clínica⁴¹. La atomoxetina se reserva para aquellos pacientes que no toleran los tratamientos de primera línea o que presentan contraindicaciones (tabla 2)⁴¹. No obstante, la fuerza de estas recomendaciones es modesta porque los datos en los que se basan presentan importantes limitaciones. En primer lugar, se recomienda un tratamiento crónico para el que apenas existen pruebas de eficacia a largo plazo^{11,29}. Además, los resultados de eficacia sobre los síntomas de TDAH pueden estar fácilmente sesgados como consecuencia del hecho de que las intervenciones psicológicas y farmacológicas son difícilmente enmascarables. Finalmente, hay poca información de la eficacia de estas intervenciones sobre variables objetivas y clínicamente

relevantes^{26,27}, y cuando la hay, como en el caso de la drogodependencia, los resultados indican que estas intervenciones no parecen ser eficaces³⁶. A pesar de las dudas acerca de la eficacia de estas intervenciones, el uso de fármacos para el tratamiento del TDAH ha aumentado mucho en las últimas décadas⁵, por ejemplo, en Castilla y León la prescripción de medicamentos para el tratamiento del TDAH se ha multiplicado por 15 entre 1992 y 2009, coincidiendo con la comercialización de nuevos medicamentos para el tratamiento de este trastorno⁴².

Aunque la mayoría de las guías de práctica clínica proponen las intervenciones psicossociales como parte del tratamiento del TDAH, existen pocos datos que justifiquen esta recomendación. Además, no está claro qué modalidad de intervención psicossocial es la más eficaz, y ello se traduce en recomendaciones discordantes entre las distintas guías⁴¹.

Conclusiones

Aunque el TDAH se caracteriza por la tríada de inatención, impulsividad e hiperactividad, la definición del trastorno se ha ido modificando a lo largo de los años y difiere entre las distintas clasificaciones diagnósticas. Además, las manifestaciones clínicas del TDAH varían con la edad y en función del sexo y la presencia de trastornos comórbidos. El modelo etiopatogénico más aceptado plantea la intervención de factores genéticos y ambientales que interaccionarían y generarían una vulnerabilidad que predispondría a desarrollar el trastorno. Los circuitos neuronales que se han implicado de forma más clara en el desarrollo del trastorno son el frontoestriatal y el mesolímbico, y su alteración funcional parece que se podría traducir en disfunciones ejecutivas y motivacionales. El procedimiento habitualmente recomendado es multimodal e incluye una combinación de tratamiento farmacológico, psicossocial y educativo. Las pruebas de eficacia del tratamiento farmacológico se limitan a una mejora sintomática a corto plazo y existen pocos datos de eficacia a largo plazo, así como de su efecto sobre variables clínicamente relevantes. Además, hay que tener en cuenta que los medicamentos utilizados se han relacionado con la aparición de efectos indeseados graves y que su uso se acompaña de elevadas tasas de abandono. Las intervenciones psicossociales podrían ser una alternativa al tratamiento farmacológico, pero existen dudas sobre su eficacia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164:942-8.
- Harpin VA. The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. *Arch Dis Child*. 2005;90 Suppl 1:i2-7.
- Thapar A, Cooper M, Jefferies R, Stergiakouli E. What causes attention deficit hyperactivity disorder? *Arch Dis Child*. 2012;97:260-5.
- Sonuga-Barke EJ. The dual pathway model of AD/HD: An elaboration of neurodevelopmental characteristics. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27:593-604.
- Thomas R, Mitchell GK, Batstra L. Attention-deficit/hyperactivity disorder: Are we helping or harming? *BMJ*. 2013;347:f6172, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f6172>.
- Kessler RC, Green JG, Adler LA, Barkley RA, Chatterji S, Faraone SV, et al. Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: Analysis of expanded symptom criteria from the Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:1168-78.
- Steinhausen HC. The heterogeneity of causes and courses of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;120:392-9.
- Danckaerts M, Sonuga-Barke EJ, Banaschewski T, Buitelaar J, Döpfner M, Hollis C, et al. The quality of life of children with attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19:83-105.
- Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA, Roizen E, Hutchison JA, Lashua EC, et al. Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69:1295-303.

10. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009;126:51–90.
11. Volkow ND, Swanson JM. Clinical practice: Adult attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med*. 2013;369:1935–44.
12. Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch KP, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49:884–97.
13. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1336–46.
14. Luman M, Oosterlaan J, Sergeant JA. The impact of reinforcement contingencies on AD/HD: A review and theoretical appraisal. *Clin Psychol Rev*. 2005;25:183–213.
15. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: An ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47:1051–62.
16. Plichta MM, Vasic N, Wolf RC, Lesch KP, Brummer D, Jacob C, et al. Neural hypo-responsiveness and hyper-responsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;65:7–14.
17. Ströhle A, Stoy M, Wrase J, Schwarzer S, Schlagenhauf F, Huss M, et al. Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage*. 2008;39:966–72.
18. Bush G. Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention networks. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:278–300.
19. Volkow ND, Wang GJ, Newcorn JH, Kollins SH, Wigal TL, Telang F, et al. Motivation deficit in ADHD is associated with dysfunction of the dopamine reward pathway. *Mol Psychiatry*. 2011;16:1147–54.
20. Arnsten AF. Catecholamine influences on dorsolateral prefrontal cortical networks. *Biol Psychiatry*. 2011;69:e89–99.
21. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125:114–26.
22. Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1263–72.
23. Bushe CJ, Savill NC. Systematic review of atomoxetine data in childhood and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder 2009–2011: Focus on clinical efficacy and safety. *J Psychopharmacol*. 2014;28:204–11.
24. Wigal SB, Raja P, Shukla A. An update on lisdexamfetamine dimesylate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:137–45.
25. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Nogueira M, Casas M. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;6:CD007813, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007813.pub2>.
26. Castells X, Cunill R, Capellà D. Treatment discontinuation with methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:347–56.
27. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: A meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoevidenciol Drug Saf*. 2013;22:961–9.
28. Coghill D. The impact of medications on quality of life in attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review. *CNS Drugs*. 2010;24:843–66.
29. Huang YS, Tsai MH. Long-term outcomes with medications for attention-deficit hyperactivity disorder: Current status of knowledge. *CNS Drugs*. 2011;25:539–54.
30. Fredriksen M, Halmøy A, Faraone SV, Haavik J. Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: A review of controlled and naturalistic studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23:508–27.
31. Prasad V, Brogan E, Mulvaney C, Grainge M, Stanton W, Sayal K. How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22:203–16.
32. Sobanski E, Sabljic D, Alm B, Dittmann RW, Wehmeier PM, Skopp G, et al. Driving performance in adults with ADHD: Results from a randomized, waiting list controlled trial with atomoxetine. *Eur Psychiatry*. 2013;28:379–85.
33. Shaw M, Hodgkins P, Caci H, Young S, Kahle J, Woods AG, et al. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: Effects of treatment and non-treatment. *BMC Med*. 2012;10:99, <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-10-99>.
34. Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, Sjölander A, Serlachius E, Fazel S, et al. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med*. 2012;367:2006–14.
35. Humphreys KL, Eng T, Lee SS. Stimulant medication and substance use outcomes: A meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:740–9.
36. Thurstone C, Riggs PD, Salomonsen-Sautel S, Mikulich-Gilbertson SK. Randomized, controlled trial of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents with substance use disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49:573–82.
37. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, et al.; European Guidelines Group. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20:17–37.
38. Mongia M, Hechtman L. Cognitive behavior therapy for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A review of recent randomized controlled trials. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14:561–7.
39. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al.; European ADHD Guidelines Group. Nonpharmacological interventions for ADHD: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry*. 2013;170:275–89.
40. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:1073–86.
41. Seixas M, Weiss M, Müller U. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol*. 2012;26:753–65.
42. Treceño C, Martín Arias LH, Sáinz M, Salado I, García Ortega P, Velasco V, et al. Trends in the consumption of attention deficit hyperactivity disorder medications in Castilla y León (Spain): Changes in the consumption pattern following the introduction of extended release methylphenidate. *Pharmacoevidenciol Drug Saf*. 2012;21:435–41.

Editorial:

Cunill R, Castells X. Tratamiento del TDAH dual: una gota en el desierto. Adicciones 2016;28:131-5.

