

El tratamiento del niño y adolescente con TDAH en Atención Primaria desde el punto de vista de la evidencia

A. Lora Espinosa
CS Puerta Blanca, Málaga.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2006;8 Supl 4:S69-114

Alfonsa Lora Espinosa, alora@telefonica.net

Resumen

El pediatra de Atención Primaria es el profesional sanitario que valora en primer lugar al niño con sospecha de trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad (TDAH); es responsable, una vez establecido el diagnóstico, de instaurar y/o seguir un tratamiento óptimo, de eficacia probada por la comunidad científica, personalizado para minimizar los riesgos, coste-efectivo y que respete las opiniones de los pacientes informados.

Método: *se presenta una revisión bibliográfica actualizada y resumida de los últimos diez años sobre las evidencias científicas disponibles en relación con la eficacia, la seguridad, la eficiencia y otros aspectos del manejo del tratamiento del TDAH con el objetivo de facilitar la toma de decisiones en el ámbito de la Atención Primaria.*

Resultados: *el niño con TDAH presenta una morbilidad importante y debe ser tratado. Los pilares del tratamiento son: plan de acción, educación, tratamiento farmacológico, no farmacológico y revisiones periódicas.*

En el niño con TDAH puro el tratamiento de elección es el metilfenidato por su eficacia, seguridad y coste-efectividad.

Las intervenciones psicosociales se recomiendan para el tratamiento de los problemas de conducta comórbidos y en familias disfuncionales.

Los trastornos de aprendizaje deben ser evaluados y tratados en su centro escolar.

Las revisiones periódicas son necesarias para monitorizar los resultados del tratamiento e identificar barreras para su adherencia.

El paciente será derivado a Atención Especializada si el tratamiento correctamente establecido no cumple los objetivos o requiere recursos no disponibles en Atención Primaria.

Palabras clave: *Déficit de atención con hiperactividad, Tratamiento, Seguridad, Terapia conductual, Tratamiento cognitivo-conductual, Análisis coste-beneficio, Metilfenidato, Atomoxetina, Guías de práctica clínica, Atención Primaria de salud.*

Abstract

Paediatricians in Primary Care are the first professionals who assess the child with a possible attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Once the diagnosis is established, their responsibility is to initiate and/or follow-up an optimal treatment, with demonstrated efficacy by the scientific community, individualized to each case in order to minimize risks; cost-effective and taking into account the opinion of informed patients.

Declaración de posibles conflictos de intereses: Ponente en dos actividades docentes sobre TDAH patrocinadas por Janssen-Cilag: Avances en el TDAH: del diagnóstico precoz al tratamiento eficaz (Málaga, 2006); Simposio satélite del Congreso Nacional de la AEP (Valencia, 2006). Esta publicación ha sido realizada por iniciativa del Grupo de trabajo TDAH de la AEPap, sin ninguna promoción externa. Su contenido expone éticamente los datos publicados, evitando sesgos de información.

Methods: an updated bibliographic review is presented in this paper with the evidences available through the last ten years concerning the efficacy, safety, efficiency and other features related to the ADHD treatment, with the purpose of facilitating the decision-making process in Primary Health Care.

Results: the child with ADHD has an important morbidity and should be treated. The key elements of this treatment are: an action plan, education, pharmacological treatment, non-pharmacological treatment and periodical follow-up.

Due to its efficacy, safety and cost-effectiveness, the recommended treatment is methylphenidate. For comorbidities related to behaviour disorders and dysfunctional families, psychosocial interventions are indicated.

Learning disorders must be assessed and treated in the school environment.

Periodical follow-up is needed for monitoring the outcomes of the treatment and for identifying barriers to treatment adherence.

If the indicated treatment doesn't reach the objectives or additional resources non-available at the Primary Care level are needed, the patient must be referred to specialized care.

Key words: Attention deficit disorder with hyperactivity, Hyperkinesis, Treatment, Safety, Behaviour therapy, Cognitive therapy, Health care cost, Cost-benefit analysis, Methylphenidate, Atomoxetine, Practice guidelines, Primary Health Care.

Introducción

Existe evidencia científica de que el trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad (TDAH) causa una morbilidad importante y debe ser tratado.

El objetivo del tratamiento es disminuir la frecuencia e intensidad de los síntomas y facilitar estrategias para su control ya que no se dispone de un tratamiento curativo en la actualidad.

En el último año se han publicado en PubMed 620 estudios sobre tratamiento del TDAH, 495 realizados en población de 0 a 18 años, desde enfoques diferentes y en ocasiones en conflicto. Al lector, en este caso, pediatra de Atención Primaria (AP), puede resultarle difícil la interpretación de los resultados y de la evidencia que los sustenta ya que

presentan una metodología heterogénea con relación a la calidad, el diseño (tamaño de la muestra, características de los pacientes e intervenciones, asignación, aleatorización, criterios de inclusión o exclusión, análisis de la intención de tratar, período de seguimiento) y el análisis de resultados. Esta dificultad es aún mayor en los estudios sobre tratamiento no farmacológico.

Teniendo en cuenta la creciente demanda asistencial, así como el interés e incertidumbre que generan este trastorno y su tratamiento en muchos pediatras de AP, se ha realizado esta revisión bibliográfica que desea dar respuesta a las preguntas sobre eficacia, seguridad, eficiencia y otros aspectos de manejo del tratamiento.

Objetivo

El objetivo de este artículo es facilitar/ofrecer al pediatra de AP una revisión actualizada y sintética de la evidencia científica disponible sobre el tratamiento del niño y adolescente diagnosticado de TDA/H para que pueda aplicarla en la toma de decisiones de su práctica clínica.

Otros artículos de este suplemento monográfico amplían el conocimiento sobre el tratamiento evolutivo y de la comorbilidad del TDAH desde otros ámbitos de atención y especialidades (psicólogo, psiquiatra, neuropsiquiatra, educador, etc.), completando la visión inter/multidisciplinar necesaria para un tratamiento integral que contemple el amplio espectro o variabilidad del TDAH y las expectativas y necesidades de niños, familiares y profesionales.

Descripción de la búsqueda bibliográfica

Descriptores Mesh, DeCS utilizados: "Attention deficit disorder with hyperactivity", "Hyperkinesis", "Treatment", "Therapy", "Treatment outcome", "Safety", "Behaviour therapy", "Cognitive therapy", "Health care cost", "Cost-benefit analysis", "Methylphenidate", "Atomoxetine".

Búsqueda restringida a: guías de práctica clínica, estudios aleatorizados y contro-

lados (RCT), revisiones sistemáticas, documentos con abstract, publicados en los últimos 10 años, en niños de 0 a 18 años.

1. Guías de práctica clínica: National Guideline Clearinghouse: referencias recuperadas: 8¹⁻⁸.
2. Cochrane Database: referencias recuperadas: 2^{9,10}.
3. Bases de datos de Medicina Basada en la Evidencia¹¹⁻²⁶: TRIP; DARE (Database of abstracts of Reviews of Evidence).
3. Informes de agencias de evaluación de tecnología sanitaria: Health Technology Assessment Database (HTA)²⁷⁻²⁹.
4. Documentos de consenso, otras guías de práctica clínica³⁰⁻³⁸.
5. Otras bases de datos: MEDLINE con su versión electrónica PubMed, EMBASE, CINAHL, PsycINFO³⁹⁻¹⁴⁷. Pubmed, Clinical queries, Find Systematic Reviews³⁹⁻⁵². Pubmed, Clinical queries, Search by Clinical Study Category Therapy.

La valoración de la evidencia científica es la reflejada por sus autores (anexo

1). Las recomendaciones realizadas reflejan los resultados de los estudios de calidad o, en su defecto, el consenso de las mejores prácticas.

El documento ha sido revisado por el Grupo de Trabajo sobre TDAH de la

Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap), cuyas sugerencias y/o modificaciones se han incorporado al texto definitivo.

Tratamiento del niño y adolescente con TDAH

Una atención de calidad dirigida al niño-adolescente con TDAH requiere un sistema de intervenciones planificado, coordinado y multidisciplinar que integre a las organizaciones sanitaria y educativa, la aplicación de evidencias en el diagnóstico y tratamiento, y una familia entrenada/educada²⁵.

El tratamiento debe estar basado en una valoración global y un diagnóstico correcto^{1,2,8}.

El profesional coordinador de la atención al niño y adolescente con TDAH, idealmente su pediatra^{1,3,41,138}, recibe la demanda asistencial como puerta de entrada al sistema sanitario público y evaluará al paciente desde las perspectivas médica, psicológica, educativa y social, recabando la información necesaria de la familia y otros profesionales, para establecer un diagnóstico de certeza y un plan de tratamiento individualizado basado en^{1,2,3,5,6,30,39,145,146}.

1. Plan de acción.

2. Información, educación y comunicación.

3. Tratamiento: farmacológico, no farmacológico.

4. Revisiones periódicas.

El pediatra de AP es responsable de aplicar las evidencias científicas disponibles en el diagnóstico y tratamiento del niño con TDAH, así como de asegurar la accesibilidad y la continuidad del cuidado⁵.

La combinación de intervenciones proporciona mejores resultados que las mismas usadas individualmente^{3,5,6,53}.

Plan de acción

“El clínico de AP debe establecer un programa de tratamiento que reconozca el TDAH como una condición crónica.” [Recomendación 1: fuerza de la evidencia: buena; recomendación: fuerte]¹.

“El clínico de AP, los padres y el niño, en colaboración con el personal escolar, deben especificar unos objetivos adecuados para guiar el tratamiento.” [Recomendación 2: fuerza de la evidencia: buena; recomendación: fuerte]¹.

Como en toda patología crónica, el tratamiento del niño con TDAH requiere un plan de acción individualizado, que atienda a sus necesidades y esté en concordancia con las opiniones y creencias del niño-adolescente y sus cuidadores.

En este plan de acción se hará constar: la situación inicial, los objetivos priorizados que se desean alcanzar y los recursos disponibles para establecer los métodos o estrategias de intervención coordinadas entre los distintos profesionales implicados, el niño y sus padres o cuidadores. [Evidencia A, C, M]³ (tabla I).

Información, educación, comunicación

La información, educación y comunicación deben incluir a todas las personas clave: el niño, los padres, el profesor, el pediatra y otros profesionales^{1,3,41}. [Evidencia A, E, S]⁵.

La educación sobre el TDAH, como en otros procesos crónicos, es una parte esencial del tratamiento; debe ser un continuo que comienza con la información y avanza hacia el cuidado compartido.

A los padres debe darse información de las características comunes del trastorno, su relación con los problemas de su hijo (conducta, aprendizaje, autoestima, habilidades sociales y funciona-

miento familiar), el curso clínico crónico y las estrategias de intervención.

Es muy importante, antes de hablar sobre opciones de tratamiento, efectos secundarios o pronóstico, explorar el conocimiento de los padres, sus experiencias previas, sus expectativas, para desmitificar el trastorno y crear una alianza terapéutica entre profesionales, padres y niño, en función de sus valores, creencias y aptitudes^{43,54,138}.

Cuando se instaure el tratamiento se les informará sobre los beneficios esperados, el fármaco, la dosis que se va a administrar, los posibles efectos secundarios y cómo disminuirlos.

Al niño se le debe explicar en un lenguaje adaptado a su nivel de desarrollo, usando ejemplos y metáforas, las dificultades que presenta y también sus fortalezas o habilidades para superarlas.

Al profesor habrá que informarle sobre las características del TDAH como una inhabilidad para mantener la atención, la motivación y el control de la impulsividad, lo que dificulta el rendimien-

Tabla I. Plan de acción

- Situación inicial.
- Objetivos propuestos: realistas, alcanzables y medibles. Priorizados atendiendo a la disfunción que le ocasionen.
- Recursos disponibles.

to y la conducta escolar normal. Es de su competencia la valoración de las dificultades escolares y/o trastorno de aprendizaje comórbido del niño y las estrategias de intervención en una clase normal o de necesidades educativas especiales.

Asegurar una comunicación adecuada entre profesor-orientador-pedagogo terapeuta y de éstos con la familia y profesional sanitario, para que los programas que se lleven a cabo sean homogéneos/consistentes, aumenta la efectividad del tratamiento.

La transmisión o intercambio de la información sobre el niño con TDAH entre los distintos profesionales relacionados con su cuidado puede hacerse mediante un documento estructurado, por teléfono o correo electrónico, asegurando la confidencialidad y previa autorización de los padres⁵.

Aunque forma parte del sentir general que el TDAH está relacionado con familias que usan pobres estrategias de disciplina y son inconsistentes con las normas y sus consecuencias^{5,4}, el TDAH no es un problema de disciplina, no existen estrategias educativas documentadas para prevenirlo⁷. La información y educación de padres y niños sobre el TDAH los ayudará a establecer formas adecuadas de interacción, para

evitar trastornos de conducta frecuentemente asociados al TDAH.

Tratamiento

Tratamiento farmacológico

“El clínico de AP debe recomendar medicación estimulante [fuerza de la evidencia buena] y/o terapia conductual [fuerza de la evidencia regular] para mejorar los objetivos terapéuticos.” [Recomendación 3: fuerza de la recomendación: fuerte]¹.

El tratamiento farmacológico es superior al no farmacológico para el tratamiento de los síntomas nucleares del trastorno^{3,6,15,18,28,29,38,67}. [Evidencia A]³.

La decisión de usar medicación debe hacerse de forma conjunta con los padres/cuidadores y el niño tras explicarles los beneficios esperados y los riesgos potenciales. [Evidencia A, C, M, R]³.

Cuando se considere apropiado el tratamiento farmacológico, los psicoestimulantes deben ser indicados como fármacos de primera elección para el tratamiento^{1,3,5-8,34,102}. [Evidencia A]^{3,5} [Grado de recomendación A]⁶.

La elección del fármaco se basará en: la edad, las características del fármaco, la presencia de comorbilidad, el potencial uso inadecuado y las preferencias del paciente y/o cuidador^{3,8}.

En España la toma de decisiones se simplifica al estar autorizado para el tratamiento del TDAH y comercializado (hasta la fecha de elaboración de este artículo, agosto 2006) como fármaco de primera elección sólo el metilfenidato (tabla II).

Metilfenidato

El metilfenidato es un estimulante del sistema nervioso central; bloquea la captación de noradrenalina y dopamina en la neurona presináptica, incrementando estos neurotransmisores en el espacio extraneuronal. Está autorizado su uso como parte de un tratamiento global del

TDAH en niños mayores de 6 años, cuando otras medidas solas son insuficientes⁵⁵.

Las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y documentos de consenso demuestran amplia y consistente evidencia científica de que el metilfenidato es efectivo para reducir los síntomas y se considera la primera opción de tratamiento del TDAH ^{1,2,3,6,8,12,17,19,24,28,30,34,37,38,41,42,45,93,101,102,104} (tabla III). La eficacia es igual para ambos géneros y cualquier raza, aunque la mayoría de los estudios se han realizado en varones caucásicos^{40,41,93}.

En relación con la edad, el metilfenidato ha demostrado su eficacia en es-

Tabla II. Fármacos para el TDAH

Principio activo	Nombre comercial	Autorizado para TDAH por la FDA	Autorizado en España
Metilfenidato de liberación inmediata	Rubifen®	1955	1980
Metilfenidato de liberación prolongada	Concerta®	2000	2003
Atomoxetina	Strattera®	2002	No

Tabla III. Aspectos que mejoran con el metilfenidato

- Síntomas nucleares: atención, hiperactividad, impulsividad.
- Autoestima.
- Conducta de oposición.
- Agresividad.
- Interacciones sociales.
- Productividad y precisión académicas.

tudios a corto plazo en preescolares^{6,20,90} [Evidencia IIa]⁶, escolares y adolescentes¹³ [Evidencia Ia]⁶ y adultos [Evidencia Ib]⁶.

La eficacia del metilfenidato no es igual para los diferentes aspectos del trastorno, habiéndose demostrado un mayor efecto para los síntomas nucleares: inatención, hiperactividad e impulsividad (mejoran el 80-100% de los casos⁶ o el 75-84%³⁹), comportamiento social (mejoran el 63-85%)³⁹ y menor para los logros académicos^{17,93} (19-47%)³⁹ y para reducir la agresividad⁹⁹.

Según Grizenko⁷¹ los niños con trastorno de aprendizaje en el área de matemáticas son menos respondedores ($p = 0,034$), los niños con trastorno de lectura no demostraron ese patrón de pobre respuesta ($p = 0,33$). Gorman et al (2000)⁹⁴ demuestran una efectividad similar del metilfenidato para los subtipos inatento y combinado de TDAH, tanto para los síntomas nucleares como para los resultados académicos en matemáticas ($p < 0,005$) comparados con placebo.

Los niños con TDAH y retraso mental pueden beneficiarse del tratamiento con metilfenidato, al menos los casos leves y moderados^{107,127}. Mc Donagh et al (2006)⁴⁰, en la completa revisión realizada, recogen cinco estudios en niños con TDAH y retraso mental; en ellos de-

muestran que estos pacientes son respondedores al metilfenidato, con mejores resultados en dosis de 0,6 mg/kg que en dosis de 0,3 mg/kg.

La calidad de vida es poco evaluada en los estudios como medida de eficacia del tratamiento, Connors y Taylor (1980), Pliszka (2000), Wolraich (2001), Greenhill (2002) y Stein (2003) demuestran significativas mejoras de calidad de vida medidas con el Clinical Global Impression (CGI) en niños tratados con metilfenidato frente a los no tratados³².

Valor predictivo de respuesta al tratamiento: no han sido identificados factores predictivos de mejor respuesta al tratamiento^{93,99}. Las cifras publicadas sobre el tamaño del efecto o la magnitud del impacto del tratamiento son medidas globales que no explican por qué unos pacientes mejoran drásticamente frente a otros que responden pobremente. Esto forma parte de la respuesta selectiva o individual que debe ser evaluada en cada paciente¹³⁷.

Grizenko, et al (2006)⁸⁶ observan mejor respuesta al metilfenidato en los niños que tienen familiares de primer grado con TDAH y de segundo grado con trastorno de la personalidad antisocial, pero algunas limitaciones del estudio hacen que estos resultados no puedan

generalizarse hasta ser investigados más ampliamente.

La persistencia de la efectividad sobre los síntomas nucleares ha sido demostrada en estudios de hasta cinco años de seguimiento^{53,58,109}. [Evidencia Ib]⁶.

Otros estudios muestran disminución de la magnitud del efecto con el paso del tiempo.⁴⁰

Dosis

“Se recomienda una cuidadosa y sistemática titulación de la dosis para determinar la dosis óptima para cada niño.” [Evidencia A^{3,5}; C, G²].

Dada la variabilidad individual, la titulación de la dosis debe hacerse en función de los objetivos marcados en el plan de acción, valorando la respuesta a los síntomas en el domicilio y en el colegio, considerándose la dosis óptima aquella que proporcione mejores efectos con ningún o mínimos efectos secundarios^{32,35,97}.

La titulación de la dosis puede hacerse con metilfenidato de acción inmediata o sostenida, si el niño es mayor.

El Instituto for Clinical Systems Improvement (ICSI)³ recomienda realizar un ensayo con placebo y metilfenidato en dosis bajas y altas, durante 3-4 semanas, para identificar si la medicación es

efectiva y la respuesta a las distintas dosis. En AP es poco realista la posibilidad de hacer un ensayo con placebo y varias dosis, pero se puede evaluar la respuesta de los síntomas a las dosis en aumento progresivo, ya que muchos síntomas mejoran con dosis bajas, incluso en adolescentes, evitando así los efectos secundarios de dosis altas²⁹.

Aunque las diferentes funciones pueden tener diferentes curvas dosis-respuesta³⁰, cada paciente globalmente tiene una única curva dosis-respuesta³⁵.

Los niños con TDAH subtipo inatento generalmente responden bien con dosis más bajas que los niños con TDAH subtipo predominantemente hiperactivo o combinado^{29,104,128}.

Se iniciará por tanto el tratamiento en dosis bajas y si es necesario se aumentará hasta un máximo de 60 mg/día de Rubifen®, o 54 mg/día de Concerta®; dosis mayores se usarán excepcionalmente en menores de 14 años.

Seguridad

El metilfenidato se considera un fármaco seguro en dosis bajas y medias; en dosis altas la frecuencia de efectos secundarios es significativamente mayor.

Los efectos secundarios frecuentes son: anorexia (número necesario a tratar para que aparezca un efecto adverso,

NNH = 4)¹², pérdida de peso, retraso de conciliación del sueño, dolor de cabeza, dolor abdominal (NNH = 9)¹², náuseas, mareos (NNH = 11)¹², irritabilidad.

Estos efectos son leves, de corta duración y responden a ajustes de dosis, de horario de administración u otras estrategias de fácil aplicación^{29,39,40,42,44,93,99}. [Evidencia CG]².

En el estudio MTA⁵³, un 36% no presentó efectos secundarios, un 50% presentó efectos leves, un 11% moderados y un 3% graves. Los efectos secundarios pueden manifestarse mientras la dosis es activa, probablemente porque la dosis es demasiado alta, o cuando el efecto de la dosis se ha agotado, como un "efecto rebote", generalmente por una caída demasiado rápida del nivel plasmático del metilfenidato.

A continuación se analizan con más detalle algunos aspectos relacionados con los efectos secundarios.

Efectos secundarios en preescolares

Dreyer (2006)⁵¹ publica una reciente revisión sobre el conocimiento actual del TDAH en preescolares. Existen diez estudios doble ciego, placebo control con una muestra total de 246 preescolares de 3 a 6 años en tratamiento con metilfenidato de acción corta, durante un tiempo que oscila entre 21 días y 5 me-

ses. Estos estudios demuestran que el 85% de los niños es respondedor al metilfenidato; se produce una eficacia mayor en dosis de 0,5-0,6 mg/kg que en dosis bajas. Los efectos secundarios, aunque en la mayoría de los casos leves y dependientes de la dosis, son más frecuentes que en la edad escolar, agregándose a los anteriormente descritos tristeza y alteraciones de la sociabilidad⁴⁰.

No existe documentación sobre seguridad del tratamiento a largo plazo en preescolares; por ello, el tratamiento a estas edades, aunque es eficaz y puede ser necesario, requiere especial valoración y monitorización^{111,133}.

Están pendientes de publicación los resultados sobre el estudio PATS (Preschool ADHD Treatment Study) realizado por Greenhill et al para el NIMH (National Institute Mental Health), estudio multicéntrico llevado a cabo en cinco universidades norteamericanas, con niños de 3 a 5,5 años durante los años 2001 a 2004, que podrá aportar más datos sobre el impacto de la identificación y el tratamiento precoz del TDAH.

Sueño

Cohen-Zion (2004)²² en una revisión de 47 estudios sobre TDAH y sueño, observa que los padres informan sobre

trastornos de sueño en los niños tratados y no tratados, la mayoría de ellos no constatados con medidas objetivas.

Schwartz et al (2004)¹³⁴ publican pequeñas diferencias en la latencia, la eficiencia y el tiempo total de sueño entre niños con TDAH tratados con metilfenidato y no tratados, no presentando trastornos mayores del sueño.

Cortese et al (2006)¹⁴⁷ realizan una revisión de los artículos publicados desde 1987 hasta 2005 sobre TDAH y sueño; analizan los 13 artículos que presentan calidad metodológica y concluyen que los niños con TDAH presentan un sueño más agitado, más pesadillas y mayores índices de apnea-hipopnea que los controles; no encuentran diferencias significativas en otros aspectos. Recomiendan estudiar las características del sueño en estos pacientes.

El retraso en la conciliación del sueño puede ser: 1) efecto secundario del metilfenidato, mejora administrándolo a primera hora de la mañana o bajando la dosis, 2) trastorno secundario a falta de medicación, en cuyo caso mejoraría dando una dosis pequeña de metilfenidato por la tarde³⁷ y 3) por aspectos relacionados con el TDAH como síntoma de oposicionismo, ansiedad de separación o falta de hábito correcto de sueño que necesitan tratamiento conductual.

Crecimiento

Los niños con TDAH parecen tener modestos déficits en el crecimiento relacionados con el trastorno propiamente dicho. Elia (1999)⁹³, Biederman y Faraone (2005)⁶⁷ y Spencer et al (2006)¹⁰⁶, entre otros, sugieren que en algunos casos el déficit de talla podría tratarse de un retraso madurativo asociado al TDAH.

Hay evidencias de que el metilfenidato causa, al menos temporalmente, déficit en el crecimiento que puede estar relacionado con una alteración de los factores de crecimiento del sistema nervioso central o con la disminución del apetito y, por tanto, de la ingesta calórica, aspectos éstos últimos modificables con un seguimiento adecuado.

El estudio MTA⁵³ ha constatado una disminución de crecimiento (0,96 cm/año; 2 kg/año) en pacientes tratados comparados con no tratados; en el estudio de seguimiento posterior, a los 24 meses se mantuvo una continuada pero leve disminución del crecimiento en los pacientes tratados frente a los no tratados¹⁰⁸.

Rapport y Moffitt⁴⁴ revisan diez estudios sobre crecimiento; en cuatro de ellos (4/10) encuentran menor ganancia de talla que la esperada con relación a los controles y con relación a su situa-

ción basal, dos de los cuales (2/4) no muestran efectos significativos en el seguimiento posterior.

Poulton (2005)⁴⁶, intentando clarificar la confusión, publica una revisión de 21 estudios sobre crecimiento en niños en tratamiento con medicación estimulante. En 9/21 observa disminución del crecimiento, no así en 12/21. La velocidad de crecimiento es menor en los seis primeros meses del tratamiento, coincidiendo con la mayor pérdida de peso; posteriormente, el peso se estabiliza al año y la velocidad de crecimiento se normaliza entre los 2,5-3,5 años. Según este autor, el cambio en *z-score* de talla después de 30 meses (*y*) puede ser previsto según el cambio en *z-score* de peso después de seis meses (*x*) según la fórmula $y = 0,47x - 0,17$.

Charach et al⁷⁰ en un estudio realizado con 79 niños de 6 a 12 años en tratamiento con metilfenidato en dosis de 1 a 2,5 mg/kg/día, seguidos durante cinco años, observan que el riesgo de pérdida de peso es estadísticamente significativo ($p < 0,05$) al año de seguimiento con dosis mayores de 1,5 mg/kg/día; en cambio, el riesgo de disminución de la talla sólo es estadísticamente significativo a los cuatro años de seguimiento, con dosis de 2,5 mg/kg/día o mayores. Sólo tres niños

en el estudio recibían más de 2 mg/kg/día de metilfenidato; por tanto, estas dosis de riesgo no son las habitualmente manejadas en la práctica clínica. Confirma este estudio que el impacto del metilfenidato en la talla final es insignificante, dosis dependiente y que la monitorización del crecimiento es importante para que, controlando la pérdida de peso, se evite la potencial pérdida de talla.

Los estudios con dosis bajas de metilfenidato no mostraron alteración del crecimiento.

Tras el cese del tratamiento se produce una recuperación de peso y talla.

Monitorizar el crecimiento y anticiparse con medidas correctoras a la pérdida de peso, dando la medicación con o tras las comidas y ofrecer aportes calóricos extra en la cena cuando el apetito es mayor, influirá positivamente en la velocidad de crecimiento.

El descanso vacacional o en fines de semana como estrategia para mejorar el retraso de crecimiento no ha sido demostrado en estudios controlados^{7,106}.

El efecto en la talla y peso final adulto no ha sido documentado en estudios prolongados de seguimiento⁵. En la actualidad se están desarrollando estudios longitudinales sobre crecimiento en niños diagnosticados de TDAH en trata-

miento con metilfenidato que ampliarán el conocimiento en los próximos años.

Riesgo de abuso de sustancias

El riesgo de abuso de sustancias en los pacientes con TDAH tratados es menor que en los no tratados ^{4,5,40,41,50,85,98,110,112,114}. [Evidencia C]⁵.

El niño-adolescente con TDAH tiene mayor riesgo de iniciar el consumo de tabaco, alcohol y otras drogas a menor edad, con una evolución más rápida hacia la dependencia. Se estima que entre el 31-75% de los pacientes con dependencia del alcohol y hasta un 35% de los que tienen dependencia de la cocaína presentan criterios de TDAH en la infancia⁵⁰.

Jensen²⁵, Taylor³⁷ y Biederman¹³¹ consideran el tratamiento con metilfenidato protector de un posterior abuso de sustancias en la adolescencia y edad adulta. En el metaanálisis realizado por Wilens et al (2003)⁵⁰ se valora la reducción del riesgo (OR: 5,8) de abuso de sustancias en adolescentes tratados.

Antes de prescribir metilfenidato a un adolescente se debe comprobar que no está usando otros estimulantes no prescritos. [Evidencia CG]². **Si hay historia de drogadicción personal o familiar, el metilfenidato no se indicará hasta que el paciente o familiar esté siendo tratado y controlado.** [Evidencia NE]².

Schubiner⁶⁹ expone que muchos pacientes con TDAH y abuso de sustancias no logran un período de sobriedad o abstinencia prolongado para iniciar posteriormente el tratamiento del TDAH; en estos casos recomienda tratar el TDAH observando mejoría de los síntomas sin aumento del consumo de cocaína ni otros efectos secundarios destacables.

Wilens et al (2005)¹¹⁵ no observan que el tratamiento del TDAH empeore el abuso de sustancias, produzca interacciones u otros efectos secundarios añadidos en los pacientes con TDAH y abuso de sustancias.

El trastorno de conducta es un poderoso predictor de abuso de sustancias en adolescentes con TDAH¹³⁶.

El 80% de los casos de uso inadecuado del metilfenidato en los adolescentes con TDAH ocurre en los que tienen un trastorno de conducta comórbido⁸⁸.

En todos los pacientes adolescentes con TDAH, y especialmente en los que asocian trastorno de conducta, el médico debe informar de los efectos de una administración inadecuada del metilfenidato (intranasal o intravenosa), monitorizar la prescripción y prescribir preparaciones de liberación sostenida, que, por su limitada posibilidad de manipulación, son más seguras que las de liberación inmediata en estos pacientes de riesgo^{37,88,92,99}.

Tics

Los estudios de Sverd et al (1989), Gadow et al (1992) y el Tourette's Síndrome Study Group demuestran que no se produce un aumento significativo de los tics en el tratamiento con estimulantes^{60,122}. Nolan et al⁸⁹ no encuentran cambios en la frecuencia ni en la gravedad de los tics en un estudio de seguimiento de 19 niños con TDAH y tics tratados con metilfenidato durante más de un año.

Gadow y Sverd (2006)¹⁴² publican los hallazgos del programa de investigación realizado con niños diagnosticados de TDAH y trastorno crónico de múltiples tics, concluyendo que los tics son un indicador de sintomatología psiquiátrica compleja en los niños y que en el seguimiento realizado a dos años el metilfenidato no aumentó la frecuencia, no se encontró empeoramiento en la tarde como efecto rebote, ni al suspender la medicación, por lo que se considera el metilfenidato seguro y efectivo para la mayoría de los niños con tics.

No se sustenta la contraindicación del metilfenidato en los niños con TDAH y tics, aunque se recomienda monitorizar su frecuencia e intensidad y actuar en consecuencia^{2,3,36,40,60,85,89,93,122,142}.

Epilepsia

El metilfenidato no actúa en los neurotransmisores comúnmente asociados a epilepsia, ni afecta a los canales de calcio o sodio, no modifica la frecuencia de las convulsiones, pero, en pacientes con algún trastorno convulsivo, se recomienda no iniciar el tratamiento con metilfenidato hasta control de las convulsiones con anticonvulsionantes^{2,105}. [Evidencia B,C,S]⁵.

Si existe la posibilidad de interacción entre metilfenidato y el fármaco anti-convulsionante se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de éste para evitar toxicidad⁹⁵.

Gucuyener et al (2003)⁸⁰ en un estudio realizado en niños de 6 a 16 años, 57 con convulsiones y 62 con alteraciones EEG tratados con metilfenidato más drogas antiepilépticas, no encuentran cambios en la frecuencia de convulsiones comparándolos con su situación basal. Taylor et al³⁷ y Shubert (2005)¹³² consideran el metilfenidato seguro y efectivo en estos pacientes.

Riesgo cardiovascular

El metilfenidato puede producir una elevación leve de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca estadísticamente significativa ($p = 0,02$ y $p = 0,004$ respectivamente) pero clínicamente irrele-

vante salvo en niños hipertensos o con cardiopatías estructurales.

Rapport y Moffit en la revisión realizada en 2002 sobre efectos secundarios encuentran una elevación de la tensión arterial en 7 de 14 estudios de 3,3 a 8 mm Hg de tensión sistólica y 1,5 a 14 mm Hg de tensión diastólica comparada con la situación basal o con el grupo placebo y un aumento de la frecuencia cardíaca de 3 a 10 latidos por minuto; estos hallazgos son dependientes de la dosis y en más de la mitad de los casos son transitorios⁴⁴.

Estos datos han sido obtenidos de estudios con muestras pequeñas por lo que sus resultados tienen dificultades de generalización^{64,65}. Existen otros estudios (Barkley,1990; Fisher, 1991; DuPaul, 1996; McMurray, 1996)⁴⁴ que demues-

tran paradójicamente más efectos secundarios en los niños que tomaban placebo.

En abril de 2004, la Food and Drug Administration publica un informe sobre la comunicación de varios casos de muerte súbita en niños y adolescentes tratados con metilfenidato, con un riesgo de 0,2 por 100.000 personas/año, siendo la tasa de riesgo para la población general de 1,4-1,6 por 100.000 personas/año⁷⁴ (tabla IV).

El Pediatric Advisory Committee en marzo de 2006 recomendó que la FDA incluya en las medicaciones usadas para el tratamiento del TDAH (metilfenidato, anfetaminas y atomoxetina) la siguiente advertencia: "En niños con defectos estructurales cardíacos, cardiomiopatía o alteraciones del ritmo, puede existir ries-

Tabla IV. Proporción estimada según datos identificados en FDA desde enero 1992 a febrero 2005

Variable	Riesgo
Muerte súbita en menores de 18 años asociada con	
Metilfenidato	0,2 por 100.000 personas/año
Atomoxetina	0,5 por 100.000 personas/año
Muerte súbita esperada en menores de 18 años	1,4-1,6 por 100.000 personas/año

Fuente: Drug Safety and Risk Management Advisory Committee⁷⁴
Disponible en www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4210s-index.htm

go de acontecimientos adversos cardíacos, incluida la muerte súbita. Los niños con síntomas de psicosis o manía tienen riesgo de acontecimientos neuropsiquiátricos adversos. Los niños requieren seguimiento y monitorización de pulso, tensión arterial y crecimiento”.

Teniendo en cuenta todos los aspectos de seguridad publicados, el beneficio del tratamiento con metilfenidato es superior al riesgo de no aplicarlo, según las fuentes bibliográficas expuestas y las opiniones de expertos de la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry y la Asociación Española de Psiquiatría Infanto-juvenil (comunicado de febrero de 2006, disponible en www.aepij.com).

Contraindicaciones

Se consideran contraindicación de uso para el metilfenidato: la psicosis, la depresión grave, la enfermedad sintomática cardiovascular, el glaucoma, una reacción de hipersensibilidad previa, el hipertiroidismo, la hipertensión moderada o grave y el uso concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa.^{2,3}

Interacciones

El metilfenidato puede tener interacción con IMAO; antidepresivos tricíclicos; anticoagulantes; clonidina; y anti-

convulsivantes como fenobarbital, fenitoína, primidona, fenilbutazona.

¿Liberación corta o sostenida?

En España el metilfenidato está comercializado en comprimidos de liberación inmediata (Rubifen[®], 5, 10, 20 mg) y en cápsulas de liberación sostenida Metilfenidato-OROS[®], (Concerta[®], 18, 36, 54 mg).

La formulación Metilfenidato-OROS[®], ha demostrado eficacia y seguridad en niños y adolescentes^{8,75}. [Evidencia A]⁵.

Los estudios publicados no encuentran diferencias significativas en la efectividad, en los efectos adversos, ni en la calidad de vida de las dos presentaciones cuando se compara una dosis de metilfenidato-OROS[®], con 3 dosis/día de acción inmediata^{8,24,29}. Steele et al⁷² demuestran significativa mejoría en el grupo tratado con metilfenidato-OROS[®], pero al ser un estudio abierto, debe interpretarse con precaución⁸. Cox (2004)¹³⁰ en un estudio pequeño y simple-ciego demuestra que el metilfenidato-OROS[®], es superior al de acción inmediata durante la tarde-noche, pero no se encontraron diferencias a otras horas⁴⁰. Lage (2004)¹³⁵, en un estudio realizado en 1.775 pacientes durante 12 meses, demuestra que los pacientes tratados con metilfenidato-OROS[®], tuvieron menos visitas a urgencias y hospita-

lizaciones por accidentes y mayor persistencia del efecto que los tratados con metilfenidato de acción inmediata.

El comité del National Institute Clinical Excellence (NICE) reconoce las dificultades de administrar varias dosis al día de metilfenidato de acción inmediata, por lo que considera que puede ser preferido el metilfenidato de acción sostenida⁸.

Las ventajas de la presentación metilfenidato-OROS[®], son la simplicidad, la confidencialidad, una respuesta más constante evitando los picos y caídas de la formulación de liberación inmediata, la reducción del riesgo de uso inadecuado y la mejor adherencia al poder controlarse la dosis en el domicilio por un adulto responsable^{5,29,30,34,35,37,41,67,99,104,120}.

El metilfenidato de liberación inmediata puede ser preferido para titular la dosis inicial por la flexibilidad que permite su presentación⁵ en pacientes que necesitan dosis muy bajas o que sean muy vulnerables a los efectos secundarios³⁵.

En España no existen otras presentaciones de metilfenidato (transdérmicas, diferentes formulaciones modificadoras de la duración del efecto, etc.) autorizadas en otros países, por lo que no se hace mención a ellas en esta revisión.

Atomoxetina

La atomoxetina (Strattera[®]) es un inhibidor del transportador presináptico de la norepinefrina en el sistema nervioso central. Está pendiente de ser autorizada su comercialización en España.

Ha demostrado su eficacia frente a placebo en el tratamiento del niño y adolescente con TDAH^{8,17,24,29,68,100,102,119}. [Evidencia A, B, C]⁵.

El tamaño del efecto fue mayor para los síntomas nucleares (reducción media de síntomas según la escala ADHDRS-IV-Teacher -14,5 con atomoxetina frente a -7,2 con placebo, diferencia -7,3; IC 95%: -10,8 a -2,8). Para el rendimiento académico y el funcionamiento social se objetivó mejoría pero no fue estadísticamente significativa¹⁷.

Parece tener más eficacia en niños con TDAH asociado a trastorno de ansiedad o depresión⁴¹. En los niños que presentan TDAH y trastorno de oposición desafiante comórbido, el estudio de Newcorn et al (2005)⁷⁸ realizado con 293 niños de 8 a 18 años indica la necesidad de dosis más altas de atomoxetina (1,8 mg/kg/día) para mejorar los síntomas. Kaplan et al (2004)⁷⁹ no encuentran mejoría significativa de los síntomas del trastorno opositor desafiante con la atomoxetina.

En cuanto a la calidad de vida, Michelson (2001, 2002, 2004), Spencer (2002), Kelsey (2004) y Weiss (2004) demuestran significativas mejoras de la calidad de vida evaluadas mediante CGI en los niños tratados con atomoxetina frente a placebo^{29,141}.

La persistencia de la efectividad a largo plazo no ha sido sistemáticamente evaluada en ensayos controlados de calidad. Se ha documentado la persistencia del efecto a los nueve meses por Michelson (2004)¹⁴¹ y al año por Buitelaar et al (2006)¹¹².

Algunos estudios realizados con atomoxetina frente a metilfenidato demuestran mayor efecto del metilfenidato^{8,35}; otros estudios muestran resultados no consistentes.

La atomoxetina está indicada en el tratamiento del niño mayor de 6 años con TDAH como segunda opción, cuando por las características clínicas del paciente los psicoestimulantes no sean la primera opción. O como primera opción en pacientes con abuso activo de sustancias^{7,29,35,99}.

Tiene un comienzo de acción lento, por lo que los efectos pueden no apreciarse hasta pasadas 2-6 semanas de tratamiento; debe iniciarse en dosis de 0,3 mg/kg/día, subiendo si es necesario hasta un máximo de 1,8 mg/kg/día

(máximo 100 mg/día). Dosis altas no han demostrado mayor beneficio que dosis más bajas de 1,2 mg/kg/día⁶⁶. Aunque su vida media es de cinco horas, y se administra en una dosis, algunos autores sugieren que la administración en dos dosis al día es más efectiva y menos propensa a efectos secundarios³⁵.

Seguridad

No se ha establecido la seguridad en menores de 6 años.

Efectos secundarios frecuentes: somnolencia, náuseas, anorexia, cefalea, aumento significativo de la tensión arterial diastólica y la frecuencia cardíaca, urticaria, disminución de peso y talla^{40,66,68,87}. Estos efectos pueden manejarse con ajustes de dosis y a menudo se atenúan con el tiempo³⁵.

Debe tenerse precaución de uso en: pacientes con hipertensión, taquicardia, enfermedad cardiovascular, hipotensión ortostática.

Atomoxetina y tics: algunos estudios relacionan la atomoxetina con el aumento o el inicio de tics –Ledbetter (2005)¹²⁴, Lee et al (2004)¹²⁵–. Otros autores como Feldman et al (2005)¹²³, Castellanos et al (2004)¹²⁶ y Allen et al (2005)¹¹⁷ no encuentran aumento de tics en pacientes tratados con atomoxe-

tina. Para clarificación de este aspecto son necesarios más estudios a largo plazo¹²².

Efectos secundarios infrecuentes: la FDA ha advertido riesgo cardiovascular, tres casos de muerte súbita desde su comercialización: 0,5/100.000 pacientes/año, sin que se haya podido establecer causalidad ni magnitud del riesgo⁴⁰ (tabla IV).

En diciembre de 2004, la FDA advirtió de dos casos de potencial alteración hepática grave en pacientes que seguían tratamiento con atomoxetina, indicando suspender el tratamiento ante el primer síntoma o signo de disfunción hepática (prurito, coluria, ictericia, dolor en hipocondrio derecho, aumento de bilirrubina y enzimas hepáticas)^{3,40}. Se han presentado 41 casos de trastornos hepáticos en el mundo (con 2,3 millones de pacientes en tratamiento); por tanto, no se recomienda monitorizar la función hepática de forma rutinaria, sólo en los pacientes que presenten ictericia u otra alteración clínica o de laboratorio sugerente³⁵.

El 29 de septiembre de 2005, la FDA, después de revisar un metaanálisis de 12 ensayos placebo-control, en los que la atomoxetina fue asociada con mayor riesgo de ideación suicida que el placebo 0,37% (5/1.357 pacientes tratados)

frente a 0% (0/851 controles, $p = 0,016$) y de intentos de suicidio 0,07% (1/1.357 pacientes tratados) frente a 0% (0/851 controles) solicita la inclusión de alerta, recomendando especial observación durante los primeros meses de tratamiento y ante cambios (aumento o disminución) de dosis, si el paciente pediátrico presenta agitación, irritabilidad, inusual cambio de conducta, pensamientos o conductas suicidas^{35,40}.

En relación con este hallazgo hay que comentar que James et al (2004)⁵² realizaron una revisión bibliográfica desde 1966 a 2003 buscando artículos sobre TDAH y suicidio. La tasa de suicidio encontrada en estudios de seguimiento a largo plazo de personas con TDAH es de 0,63 a 0,78%, siendo el riesgo relativo de 2,91 (1,47-5,7) comparado con las tasas nacionales de suicidio en varones de 5 a 24 años de EE.UU., concluyendo que el TDAH incrementa el riesgo de suicidio en varones, especialmente en aquellos con condiciones comórbidas como trastornos de conducta y depresión.

Contraindicado su uso en: pacientes con hipersensibilidad a la atomoxetina, glaucoma, toma simultánea de IMAO.

Interacciones: la atomoxetina presenta interacciones con paroxetina, fluoxetina, quinidina, albuterol e IMAO¹⁴⁰.

Otros tratamientos farmacológicos solos o combinados

Cuando la medicación de primera elección obtenga pobre respuesta, aparezcan efectos secundarios indeseables a pesar del ajuste de las dosis o si se asocia comorbilidad que no cede con el tratamiento de primera elección, deben ser considerados otros fármacos solos o asociados al metilfenidato y la consulta o derivación del paciente a Atención Especializada. [Evidencia A, C]³ [Grado de recomendación C]⁶.

La combinación de fármacos puede estar indicada en ciertos casos de TDAH y comorbilidad, debiendo ser supervisada por especialistas con experiencia. [Grado de recomendación C]⁶. (tabla V).

Johnson y Safranec (2005)¹⁰² en el metaanálisis realizado encuentran que la asociación de fármacos no ofrece ventajas significativas frente a los estimulantes solos a no ser que exista comorbilidad. El Texas Algorithm Project³⁵ recoge como una posible opción en pacientes poco respondedores a los esti-

Tabla V. Tratamiento del TDAH y trastornos comórbidos^{26,34,35,99,121,122}

Patología	Fármaco recomendado
TDAH	1. Metilfenidato 2. Atomoxetina
TDAH + depresión	Tratar antes el trastorno considerado más grave; si no mejoran ambos con la monoterapia, entonces asociar el tratamiento para el segundo trastorno 1. Metilfenidato, IRS 2. Atomoxetina
TDAH + trastorno de ansiedad	1. Atomoxetina 2. Metilfenidato en monoterapia; si no mejora la ansiedad, agregar IRS
TDAH + tics	Si el TDAH es el problema más importante del paciente: 1. Metilfenidato en monoterapia 2. Metilfenidato asociado a alfa-agonistas (clonidina) 3. Metilfenidato asociado o antipsicóticos atípicos (risperidona) 4. Atomoxetina Si los tics son el problema más importante, la primera opción de tratamiento es la clonidina
TDAH + agresividad	1. Metilfenidato solo o unido a tratamiento conductual 2. Si no mejora, asociar antipsicóticos atípicos o litio o haloperidol

IRS: Inhibidor de la recaptación de la serotonina.

mulantes la combinación con atomoxetina, pero en la actualidad no existe evidencia científica que la avale.

Existen otros fármacos que, no estando indicados para el TDAH, han demostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas nucleares y/o comórbidos del trastorno, pudiendo estar recomendado su uso individualmente. Es el caso de los antidepresivos, el modafinilo, el bupropion, la guanfacina, la clonidina, la risperidona, etc.¹³⁸⁻¹⁴⁰ La revisión de estos fármacos excede el objetivo y el ámbito de este artículo y será tratada en otro artículo de esta monografía.

¿Cuándo suspender el tratamiento?

El tratamiento debe suspenderse si no se obtiene respuesta después de un mes de tratamiento⁸; esta afirmación implica haber titulado la dosis hasta su optimización antes de considerar que no hay respuesta. En la mayoría de los casos la medicación debe darse todos los días para obtener el máximo beneficio en el control de los síntomas en todos los ámbitos y durante largo tiempo.

Suspender el tratamiento en fines de semana o vacaciones puede individualizarse en función de las características y las necesidades del niño y la familia para alcanzar sus objetivos¹²⁹. [Evidencia C,S]⁵. Suspender el trata-

miento durante el fin de semana puede mejorar el apetito o el insomnio¹²⁹, pero en el adolescente puede aumentar el riesgo de abuso de sustancias¹¹⁰; son aspectos que hay que valorar individualmente.

Se acepta la práctica de suspender la medicación anualmente durante un corto período de tiempo que no corresponda a un momento crítico en la vida del niño (inicio de nuevo curso, separación de los padres, etc.), obteniendo información de padres y profesores para evaluar la necesidad de mantenerlo^{6,7}. [Evidencia IV]⁶.

Para suspender la medicación el paciente no debe presentar síntomas y debe tener habilidades para compensar las demandas personales, familiares, escolares o laborales^{3,7}. [Evidencia A, C, D, M, R]³. En caso necesario se continuará hasta la vida adulta^{6,41}. [Evidencia Ib]⁶.

Tratamiento no farmacológico

Aunque la medicación es el tratamiento más potente en términos de efectividad, no todos los niños la necesitan o la toleran y no todas las familias la aceptan, por lo que debe considerarse el tratamiento no farmacológico, que puede ser aplicado previamente y/o en paralelo al tratamiento farmacológico en los casos necesarios.

Efectividad

La revisión bibliográfica realizada demuestra que el tratamiento no farmacológico mejora el trastorno de ansiedad, los trastornos de aprendizaje, el trastorno negativista desafiante, el trastorno de conducta, la autoestima, los problemas socio-familiares del niño con TDAH y la calidad de vida del niño y su familia^{6,30,39,42-44,81-83}. La mayoría de las evidencias están "soportadas empíricamente", es decir, basándose en la práctica y experiencia⁴³.

Hay pocos estudios de calidad que comparen los resultados de intervención farmacológica y no farmacológica²⁹. Bjornstad y Montgomery (2005)⁹, en la única revisión Cochrane publicada sobre TDAH, coinciden con los resultados del estudio MTA Collaborative Group⁵³, y otros estudios^{9,15,24,34,102} en los que el tratamiento no farmacológico solo demuestra ineficacia o resultados con menor significación estadística que el tratamiento farmacológico solo.

El incremento de la efectividad de añadir terapia psicosocial a niños que responden al tratamiento con metilfenidato es pequeño o incierto, probablemente debido al gran tamaño del efecto del metilfenidato y al diseño de los estudios^{9,15,17,24,29,37,38,58,96,97}.

La asociación de tratamiento farmacológico y no farmacológico demuestra

mayor normalización del trastorno, reduciendo los síntomas nucleares y otros síntomas coexistentes, logrando mayor aceptación del tratamiento por padres y profesores y mejor calidad de vida. Facilita alcanzar los mismos beneficios terapéuticos con menores dosis de fármaco que el tratamiento farmacológico solo^{5,7,9,20,24,29,32,37,39,43,53,54,84,96,97}. [Evidencia Ib]⁶.

Existen pocos estudios que comparen las diferentes modalidades de tratamiento. Barkley et al (2001)⁸³ comparan el entrenamiento en resolución de problemas de comunicación solo, el entrenamiento en manejo conductual solo y la combinación de ambos en un grupo de padres y adolescentes con TDAH y trastorno negativista desafiante sin encontrar diferencia significativa entre ellos. McGoey et al (2002)²⁰, tras la revisión realizada de 28 estudios de tratamiento psicosocial en 774 niños en edad preescolar, no llegan a ninguna conclusión sobre cuál es el tratamiento con más éxito y cuál puede considerarse superfluo, para poder racionalizar su aplicación.

Los tratamientos para ser efectivos deben tener en cuenta el nivel de desarrollo cognitivo, las necesidades y los cambios del niño-adolescente, y ponerse en práctica en cada lugar donde la dificultad esté presente durante largo tiempo⁴³.

Persistencia de la efectividad

La persistencia del efecto del tratamiento psicosocial está poco documentada o es poco clara –Farmer et al (2002)⁹⁶–. El estudio MTA demuestra que 10 meses después de la intervención, persiste superioridad del efecto en los pacientes tratados farmacológicamente frente al tratamiento no farmacológico o los tratados en la comunidad, sin encontrarse significativos beneficios para el tratamiento combinado⁵³.

Se recomienda informar a las familias que rechazan cualquier tratamiento que, para la mayoría de los niños, el tratamiento farmacológico unido a la terapia conductual es lo más efectivo, seguido del tratamiento farmacológico solo. [Evidencia A]⁵. También es más efectivo el tratamiento no farmacológico solo que no tratar.

Seguridad

Las revisiones sistemáticas no publican efectos secundarios o no beneficios del tratamiento no farmacológico; es un aspecto no estudiado.

Tipos de intervenciones

1. Intervenciones dirigidas al niño: entrenamiento en habilidades sociales; terapia cognitivo-conductual.

2. Intervenciones dirigidas a la familia.
3. Intervenciones en el centro escolar.
4. Intervenciones sociales.

Intervenciones dirigidas al niño

Las intervenciones son raramente aplicadas directamente al niño por ser más efectivas a través de padres y profesores^{34,43}. El objetivo es facilitar las bases para su autonomía, ayudándole a manejar su medio ambiente, sus relaciones interpersonales, y a elegir su futuro profesional.

Entrenamiento en habilidades sociales

Necesario en los niños que tienen dificultades para iniciar o mantener interacciones positivas con otras personas (familiares, compañeros, profesores, etc.). Los resultados de eficacia de estas intervenciones son inconsistentes.

Consiste en instruir al niño en conductas prosociales, facilitándole el conocimiento sobre las conductas apropiadas, mantenimiento de contacto ocular, cómo iniciar y mantener una conversación, habilidades para compartir y cooperar con otras personas.

No han sido comunicados tratamientos psicosociales efectivos en adolescentes con problemas sociales⁴¹. [Evidencia A, D, R]³.

Terapia cognitivo-conductual

Para facilitar el autocontrol y disminuir la impulsividad son útiles las estrategias que ayuden al niño a pararse, pensar, actuar y evaluar las consecuencias de su decisión (Modelo cognitivo de Kendall: Stop and think program). [Evidencia A, R]³.

Robinson et al (1999)¹⁶ revisan los estudios publicados desde 1996 sobre intervenciones cognitivo-conductuales en escolares con hiperactividad, impulsividad y agresividad. En sus conclusiones indican eficacia de las intervenciones, pero dado el diseño inadecuado de los estudios, los resultados deben interpretarse con precaución. Miranda⁷³ en un estudio realizado en 32 niños de 9 a 12 años, 16 de ellos con agresividad, mediante el modelo cognitivo de Kendall y entrenamiento en el control de la ira, concluye que esta terapia mejora la autorregulación pero no la adaptación social de estos niños.

La terapia cognitivo-conductual parece ser inefectiva en el tratamiento del adolescente⁴³. [Evidencia S]⁵. Las intervenciones individuales no son recomendadas de forma rutinaria^{6,34,99}. [Evidencia Ib. Grado de recomendación B]⁶.

La Guía SIGN⁶ califica de decepcionante el resultado del tratamiento cognitivo-conductual, reconoce mejoras temporales siendo aplicado por especia-

listas, pero pone en duda el mantenimiento del efecto y su generalización en el medio ambiente natural.

Intervenciones dirigidas a la familia

Las intervenciones psicosociales dirigidas a la familia aumentan la aceptación del tratamiento [Evidencia Ib]⁶ y mejoran el bienestar de los padres. [Evidencia IV]⁶. Las intervenciones psicosociales dirigidas a la familia son recomendadas para el tratamiento de los problemas de conducta comórbidos y en casos de familias disfuncionales^{6,31,93}. [Grado de Recomendación A]⁶.

En familias con significativa disfunción, puede ser necesaria terapia individualizada. [Evidencia A, R]³.

Los programas de entrenamiento a padres son efectivos para disminuir las conductas disruptivas si se realizan por personal especializado, no siempre disponible, y siempre que los padres no tengan ellos mismos el TDAH^{37,51}.

Las conductas negativas recíprocas entre padres e hijos con TDAH se inician en la infancia y persisten, aumentando en la adolescencia; mejorar estas interacciones disminuye el riesgo de desarrollo, escalada o mantenimiento de la agresividad, conductas disruptivas, trastorno negativista desafiante y otros trastornos comórbidos⁸⁴.

Se intenta motivar un cambio en la conducta de los padres, sus percepciones y comunicación, para originar un cambio en la conducta del niño. El objetivo es enseñar a los padres a identificar y manejar los antecedentes y las consecuencias de la conducta del niño para darle dirección, metas y límites, mejorar su autoestima y reducir los patrones negativos de interacción.

Dimond y Hyde (1999)¹⁴, Dretze et al (2005)²⁷ y Lundahl et al (2005)⁹⁶ realizan una revisión de los programas de entrenamiento a padres publicados y llegan a las siguientes conclusiones: los programas de entrenamiento enfocados a padres de niños con TDAH y trastornos de conducta son efectivos a corto y medio plazo. Los factores que modulan con significación estadística los resultados son: la gravedad del trastorno (a mayor gravedad, más útil), la edad del niño (más útil en niños de menor edad), las características familiares (el nivel socioeconómico bajo y la monoparentalidad se asocian a menor eficacia del programa). No existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados de diferentes programas; es mejor un programa básico de entrenamiento a padres que agregar otros componentes de tratamiento (terapia al niño o al niño y el profesor). Los progra-

mas audiovisuales autodirigidos facilitan la accesibilidad del programa a la familia, ofrecen buenos resultados y disminuyen el coste⁹⁶.

Luman et al⁴⁷, en la revisión publicada en 2005, encuentran clara evidencia de la utilidad del refuerzo positivo y el coste-respuesta en los niños con TDAH. El impacto del refuerzo es mayor cuando es administrado inmediatamente.

Los programas de entrenamiento deben cumplir unos requisitos de calidad: ser estructurados, ofrecer un número suficiente de sesiones, ayudar a identificar a los padres sus propios objetivos, incorporar *role-play* durante las sesiones, incorporar tareas para realizar entre las sesiones, ser concordantes con los programas del centro escolar, estar desarrollados por profesionales con experiencia y recursos³¹.

Intervenciones en el centro escolar

“El niño con TDAH y trastorno de aprendizaje requiere un programa de intervención individualizado escolar que incluya intervenciones académicas y conductuales.” [Grado de recomendación A]⁶.

Las intervenciones académicas mejoran la comprensión y la conducta; son más efectivas que el tratamiento cognitivo-conductual. [Evidencia Ia]⁶.

Los trastornos de lenguaje y/o aprendizaje deben ser tratados al mismo tiempo que los síntomas nucleares del TDAH.

Los padres deben solicitar formalmente un plan educativo individualizado para su hijo en el centro escolar, aportando la documentación médica necesaria sobre el trastorno del niño. [Evidencia A, R]³.

Los síntomas del trastorno interfieren con la habilidad del niño para aprender y tener un comportamiento adecuado en clase, lo que puede llevarle a fracaso, expulsión o abandono escolar.

El pediatra de AP debe explorar con el personal del centro escolar (equipos psicopedagógicos y profesores) y los padres los recursos disponibles para las necesidades educativas del niño.

Las intervenciones en los centros escolares aumentan la accesibilidad del cuidado para la mayoría de las familias⁴³. La mayoría de los profesores tiene un conocimiento limitado del trastorno y necesita colaboración para elaborar y evaluar un plan educativo individualizado; para ello es recomendable la supervisión del médico, el psicólogo y/o el pedagogo terapeuta escolar^{6,7}.

Las estrategias recomendadas en clase para el alumno con TDAH son:

- Manejo de la conducta:

- Examinar la conducta, antecedentes y consecuencias.
- Establecimiento de técnicas específicas de manejo por el profesor: orden, reglas claras y consistentes; organización de la clase que le permita estar sentado próximo al profesor o a un alumno modelo; refuerzos positivos inmediatos a la conducta deseada.
- Establecer una agenda para el contacto escuela-casa sobre los problemas y progresos académicos y de conducta.
- Trabajar con el niño la automonitoreización, el autorrefuerzo y el desarrollo de estrategias de adaptación.
- Intervenciones académicas:
- Valoración psicopedagógica estructurada de las dificultades o trastornos de aprendizaje comórbidos.

Debe ofrecerse al niño una intervención curricular junto con un entrenamiento en habilidades para organizar las tareas y el estudio, actividades de aprendizaje multisensoriales que mantengan su atención; reducción o fragmentación de la cantidad de trabajo asignado. [Evidencia R]³.

Existen pocos estudios de calidad sobre la evidencia de estas intervenciones escolares. Programas como Challenging Horizons Program (CHP) (Evans, Axel-

rod y Langberg, 2004), que combinan estrategias de conducta en clase unidas a entrenamiento grupal de padres, demuestran resultados positivos en la conducta y el rendimiento académico de adolescentes⁴³. [Evidencia A, R]³.

Se debe disponer de una guía de manejo anticipado de situaciones o conductas típicas de riesgo: abandono y fracaso escolar, falta de orientación profesional, consumo precoz de alcohol, tabaco y drogas ilícitas, relaciones sexuales sin medidas de protección, conducción temeraria, etc. Se debe desarrollar un plan de cuidado para la transición a la edad adulta, en colaboración con el médico de familia, que puede estar menos familiarizado con el TDAH.

Intervenciones sociales

Las familias tienen diferente capacidad para hacer frente a este trastorno; debe considerarse de forma individual la necesidad de apoyo social.

Tratamientos alternativos

Hasta un 54% de las familias estudiadas usa algún tipo de tratamiento alternativo (homeopatía, dieta, vitaminoterapia, etc.), a los que recurren generalmente por rechazo a la intervención psicofarmacológica⁵⁴. Existe poca evi-

dencia de los efectos beneficiosos para el TDAH de tratamientos con suplementos vitamínicos, hierro, zinc, ácidos grasos esenciales²¹, dietas hipoalergénicas o la eliminación de la dieta de azúcares refinados, salicilatos y aditivos (dieta Feingold)^{6,103}. Sólo se recomiendan aportes exógenos de Fe, Zn, Mg y vitaminas cuando existan deficiencias documentadas³³.

Algunos de estos tratamientos no están exentos de efectos secundarios³³.

Jacobs et al⁷⁷ publicaron en 2005 un estudio doble ciego, placebo control, realizado en 43 niños de 6 a 12 años diagnosticados de TDAH seguidos durante 18 semanas y no demostraron evidencia científica del efecto terapéutico de la homeopatía. En la actualidad está en curso un protocolo de la Cochrane sobre homeopatía y TDAH¹⁰.

No es posible presentar evidencia científica sobre la electromiografía, la electroencefalografía biofeedback, la estimulación vestibular o visual, la hipnoterapia, las intervenciones quiroprácticas, el entrenamiento con metrónomo, la terapia ocupacional, ya que las características de los estudios que avalan la mejoría de síntomas del TDAH con estos tratamientos no permiten generalizar los resultados^{5,6,33,90,97,103}. [Evidencia B, E, S, O]⁵.

Coste-efectividad de los tratamientos

En la revisión realizada no existe ningún estudio de calidad que cuantifique la efectividad del tratamiento en términos NNT (número necesario a tratar).

Puesto que no existe diferencia de mortalidad entre pacientes tratados o no tratados, el coste-efectividad hay que medirlo basándose en cambios en la calidad de vida (QALY) o la discapacidad (DALY) ajustada por años de vida^{61,62}.

Para excluir las alternativas más caras y menos efectivas se utiliza el ICER (Incremental cost-effectiveness ratio), resultado del cociente entre la diferencia de coste y la diferencia en efectos de salud de los programas de intervención o tratamientos que se quieren comparar.

Los resultados de las investigaciones deben analizarse con cuidado dado que aún existen muchas dificultades metodológicas no resueltas, la dificultad de medir los costes indirectos y los de no intervención, y el haber sido realizados en otros países, cuyas características de servicios de salud no son extrapolables a España.

Gilmore et al, en pacientes tratados con metilfenidato de acción inmediata, consideran el coste por QALY de 7.446 a 9.177 libras (según precios de 1997)^{19,29}.

Zupancic et al (1998)¹⁴³ y Shukla (1999)²⁸ en los metaanálisis realizados demuestran que el metilfenidato es el tratamiento más coste-efectivo para el TDAH, utilizando como medida el Conners Teacher Rating Scale (CTRS); el tratamiento con metilfenidato tiene un coste de 83 dólares por reducción de un punto del CTRS, el tratamiento combinado de metilfenidato más tratamiento psicológico tiene un coste de 659 dólares por reducción de un punto del CTRS. Como limitación a la generalización de estas conclusiones expresan la heterogeneidad de la calidad de los estudios.

Donnelly et al¹¹ en el año 2000 realizan una revisión coste-utilidad, cuya población es una cohorte de 21.000 niños entre 4 y 17 años. Estimaron en 480 (95%: 250-750) el número total de años perdidos por discapacidad (YDL). El porcentaje de YDL con la intervención fue de 25 (95%: 13-39); el incremento del coste por DALY con la intervención en comparación con la práctica habitual fue de 15.000 dólares australianos (95%: 9.100-22.000).

El NICE⁸ analiza 19 estrategias incluyendo la opción de no tratar. Todas las estrategias de tratamiento son coste-efectivas frente a no tratar, y es coste-efectivo cambiar a otro tratamiento farmacológico si la primera opción no es

efectiva o tolerada. Los análisis de coste-utilidad presentados en dicho documento son los siguientes:

Janssen-Cilag, productor de metilfenidato-OROS®, informa de un ICER de 5.000 libras por QALY ganado comparándolo durante un período de un año con metilfenidato de acción inmediata, atomoxetina, dexamfetamina y tratamiento conductual. UCB Pharma, productor de dexamfetamina, informa de un ICER de 11.000 libras por QALY ganado comparándola durante un período de un año con metilfenidato de acción inmediata. Lilly, productor de atomoxetina, la compara durante un período de un año con metilfenidato; informa de un ICER de 11.500 libras por QALY ganado si en el paciente está contraindicado el metilfenidato, y de 15.400 libras si el paciente es respondedor al metilfenidato. El comité concluye que si existe más de un producto apropiado para el paciente, se prescriba el más coste-efectivo.

Lord y Paisley (2000)²³ realizan un estudio económico con los datos del estudio MTA y estiman el incremento del coste-efectividad del tratamiento combinado frente al tratamiento conductual solo, en 1.600 libras por desviación estándar en las medidas de hiperactividad-impulsividad del SNAP-IV.

Los programas de entrenamiento grupales son más coste-efectivos que los individuales³¹. Los ICER publicados para un programa de entrenamiento a padres de niños con trastornos de conducta varían en un rango de 12.600 libras por QALY, si el programa es grupal, hasta 76.800 libras por QALY en un programa individual, asumiendo que el programa mejora un 5% la calidad de vida del paciente, o entre 6.300 para un programa grupal a 38.400 libras de un programa individual, asumiendo que el programa mejora un 10% la calidad de vida; dado que no existen diferencias significativas en los resultados entre un programa grupal o individual, el comité NICE recomienda el uso de los programas individuales sólo cuando existan serias dificultades familiares para participar en un programa grupal³¹.

Dretzke et al²⁷ publican el valor coste-efectividad en un rango de 3.144 a 89.898 libras por QALY para los programas grupales y de 19.196 a 383.925 libras por QALY para los programas individuales.

Adherencia al tratamiento

“El clínico debe ayudar a las familias a identificar las barreras para conseguir el tratamiento óptimo.” [Evidencia A]⁵.

La tasa de adherencia oscila entre menos del 10% a un 81%^{5,56,137}. Un 48% de los niños abandona el tratamiento entre los 9 y los 15 años de edad. Muy pocos (0,7 a 4,7%) inician la medicación en la adolescencia⁴¹.

La falta de cobertura de aspectos del tratamiento psicosocial y educativo representa una barrera importante para muchas familias.

Factores que deben considerarse al seleccionar el tratamiento para facilitar la adherencia^{8,34,43,101,137,144}:

Factores del paciente y cuidadores [Evidencia A, S, X]⁵:

- Percepción de los síntomas, expectativas, motivación, capacidad y preferencias del paciente y cuidadores: Concordancia.
- Las barreras o dificultades individuales: la comorbilidad, la falta de recursos (coste, tiempo, etc.).
- Otros factores moderadores: la edad del paciente, la existencia de psicopatología en los padres (puede ser necesario el tratamiento de los padres para garantizar el tratamiento adecuado del niño), la estabilidad familiar.

Factores dependientes del fármaco: presentación, número de dosis, lugar de administración, efectos secundarios, dosis subóptima, administración discontinua.

Factores dependientes del proveedor: la competencia, los conocimientos y la comunicación del profesional percibidas por el niño y su familia; la accesibilidad y coordinación entre los distintos profesionales implicados en el tratamiento³⁸; la realización de seguimiento.

Es importante medir la satisfacción del niño y la familia con el tratamiento porque predice su adherencia. Monastra⁹¹, en dos estudios realizados con 1.514 familias, demuestra que la adherencia al tratamiento mejora cuando los profesionales sanitarios invierten más tiempo en informar al paciente y a los familiares sobre el tratamiento: los objetivos que se esperan alcanzar, basados en la evaluación en la que ellos han participado y que seguirán realizando para monitorizar los resultados y los efectos secundarios de posible aparición con las estrategias para corregirlos.

No existen estudios que investiguen y orienten al clínico sobre la actitud que debe seguir ante "el subjetivo sentido de bienestar" que hace preferir a algunos adolescentes tener el trastorno con todas sus desastrosas consecuencias en lugar de seguir el tratamiento.

Revisiones periódicas

"El clínico debe realizar periódicamente revisiones sistemáticas al niño

con TDAH, la monitorización debe dirigirse a los resultados, y efectos adversos, con información obtenida de padres, profesores y niño.” [Recomendación 5: fuerza de la evidencia regular, recomendación: fuerte]¹.

El pediatra de AP puede identificar, diagnosticar y tratar la mayoría de los casos de TDAH con el apoyo de los recursos psicopedagógicos escolares y/o de salud mental de su comunidad^{5,7,38,116}. El seguimiento actual de los niños con TDAH es pobre y el entrenamiento del pediatra puede mejorar el cuidado⁶³.

En la historia clínica antes de iniciar el tratamiento se recomienda hacer constar la situación basal de los síntomas y la exploración clínica: el peso, la talla, la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, presencia de cefalea, dolor abdominal, anorexia, características del sueño, presencia e intensidad de tics, antecedentes personales de patología cardíaca o arritmias, antecedente de familiar de muerte súbita y la calidad de vida.

En las revisiones periódicas deben valorarse los aspectos médicos, psicosociales y educacionales^{2,5,63,76}. [Evidencia R]³:

- Presencia e intensidad de los síntomas nucleares y otros.
- Capacidad funcional: social, académica, ocupacional.

- Calidad de vida del niño y padres/cuidadores.
- Tratamiento farmacológico: fármaco, dosis, horario de administración, comienzo y duración de la efectividad.
- Tratamiento no farmacológico: tipo de intervenciones, profesional que las realiza, comienzo y duración de la efectividad.
- Efectos secundarios: control de peso, talla, frecuencia cardíaca, tensión arterial, observación de frecuencia e intensidad de tics, cambios de conducta y/o humor.
- Satisfacción con el tratamiento del niño, los padres y los profesionales implicados.

No es necesario realizar analítica ni otras exploraciones complementarias de rutina si no está clínicamente indicado.

Debe decidirse el método objetivo para monitorizar los resultados del tratamiento⁷⁸. [Evidencia C, G]².

¿Es más efectivo hacer las revisiones basándose en los informes o la monitorización de los padres, de los profesores o del niño? **La información de los profesores es más efectiva para documentar la eficacia de la medicación.** [Evidencia M]⁵. **La evaluación de los padres es más efectiva para documentar los efectos secundarios**^{5,12,109}. [Evidencia S]⁵.

Biederman et al (2004)⁴⁹ y Faraone et al (2005)¹¹³ concluyen que la monitorización realizada por los padres tiene al menos el mismo valor que la realizada por los profesores si los niños están tratados durante todo el día, todos los días de la semana. Por lo que no sería imprescindible en estos casos el informe del profesor. Bohnstedt et al (2005)¹¹⁸ comentan que existió acuerdo entre padres y profesores en los informes de su estudio aunque los padres fueron más sensibles a los cambios. Para Stein et al (2003)¹²⁸, los informes de los padres fueron más sensibles que los de los profesores a efectos de monitorizar el tratamiento.

Dadas las características del TDAH y las discrepancias encontradas cuando se evalúan los informes sobre la calidad de vida entre padres y niños, parece apropiado, si es posible, medir ambas perspectivas⁵⁹.

Para monitorizar la respuesta al tratamiento pueden evaluarse de tres a seis objetivos que reflejen las prioridades del niño y los familiares^{37,138} o utilizar cuestionarios: *IOWA Conners Teacher rating Scale*, *SDQ*, *SNAP-IV*, *Children's Attention Problems*, *The SKAMP Rating Scale*, *Parents' side effects*, *Teachers' side effects*, etc. Se deberá usar siempre el mismo método³⁶.

La frecuencia de las revisiones dependerá de las necesidades individuales: síntomas, grado de disfunción que le ocasionan, trastornos comórbidos, efectos secundarios, problemas de adherencia, otras necesidades familiares. **La frecuencia puede ser mensual hasta que los síntomas se estabilicen o en los casos complejos⁵³ [Evidencia MS]² y si el niño está estable cada 3-6 meses^{1,36,97}.**

¿A qué se llama fallo del tratamiento?

Kutcher et al (2004)³⁴ definen como respuesta insuficiente una mejoría inferior al 30% de las puntuaciones basales.

Se considera fallo verdadero del tratamiento: la falta de respuesta a la medicación administrada en dosis máxima sin efectos secundarios o en cualquier dosis con efectos secundarios intolerables, la incapacidad de la terapia conductual o combinada en el control de la conducta del niño. [Evidencia S]⁵.

¿Qué debe hacerse ante esta situación? Cuando el tratamiento seleccionado para el niño con TDAH no cumpla los objetivos, los clínicos deben evaluar el diagnóstico, el uso adecuado de los tratamientos, la adherencia y la presencia de condiciones coexistentes^{1,3,7,30}. [Recomendación 4: fuerza de la evidencia: débil, de la recomendación: fuerte]¹.

Ante la respuesta insuficiente, tras optimizar la dosis del fármaco, en pacientes que necesiten tratamiento conductual, o si el pediatra no tiene seguridad en el manejo del caso, procede la derivación al área especializada correspondiente. [Evidencia O]⁵.

También se recomienda la derivación cuando el niño necesita dosis altas de medicación en monoterapia o tratamiento combinado de varios fármacos.

Algunas guías sugieren que todos los pacientes con TDAH y comorbilidad asociada sean derivados a las especialidades correspondientes, pero la disponibilidad o accesibilidad de éstas hacen que esta medida no sea práctica o posible en todos los casos³⁶.

Resumen-conclusión

El pediatra de AP tiene la responsabilidad de indicar y/o seguir un tratamiento óptimo en el niño y adolescente diagnosticado de TDAH. Un tratamiento de eficacia probada por la comunidad científica, personalizado para minimizar los riesgos, coste-efectivo y que respete las opiniones de los pacientes informados haciéndolos corresponsables en la medida de sus posibilidades y deseos.

La revisión bibliográfica realizada aporta las siguientes evidencias científicas resumidas:

- El pediatra de AP debe establecer un programa de tratamiento que reconozca el TDAH como una condición crónica, cuyos pilares son el plan de acción, la educación, el tratamiento farmacológico y no farmacológico y las revisiones periódicas.
- En colaboración con el niño, los padres y el personal escolar, se deben especificar unos objetivos adecuados para guiar el tratamiento.
- El tratamiento farmacológico es superior al no farmacológico para el tratamiento de los síntomas nucleares del trastorno.
- La decisión de usar medicación debe hacerse de forma conjunta con los padres/cuidadores y el niño tras explicarles los beneficios esperados y los efectos secundarios potenciales.
- Cuando se considere apropiado el tratamiento farmacológico, el metilfenidato debe ser indicado como fármaco de primera elección.
- Se recomienda una cuidadosa y sistemática titulación para determinar la dosis óptima para cada niño.
- El tratamiento con metilfenidato es seguro y efectivo en el manejo de la mayoría de niños con TDAH y tics. No modifica la frecuencia de las convulsiones, pero, en pacientes con algún trastorno convulsivo, se

- recomienda no iniciar el tratamiento hasta el control de las convulsiones con anticonvulsionantes.
- El riesgo de abuso de sustancias en los pacientes con TDAH tratados es menor que en los no tratados.
 - Existen estudios que demuestran la efectividad del metilfenidato a corto y largo plazo en escolares. No existe documentación sobre seguridad del tratamiento a largo plazo en preescolares; por ello, el tratamiento en niños menores de 6 años, aunque es eficaz y puede ser necesario, requiere especial valoración y monitorización.
 - La formulación metilfenidato de liberación prolongada ha demostrado eficacia y seguridad en niños y adolescentes.
 - La atomoxetina ha demostrado eficacia frente a placebo en el tratamiento del niño y adolescente con TDAH. Pendiente de ser comercializada en España, está indicada cuando, por las características del niño-adolescente, el metilfenidato no sea la primera opción de tratamiento.
 - La combinación de fármacos puede estar indicada en ciertos casos de TDAH y comorbilidad, debiendo ser supervisada por profesionales con experiencia.
- La asociación de tratamiento farmacológico y no farmacológico demuestra mayor normalización del trastorno, reduciendo los síntomas nucleares y otros síntomas coexistentes, logrando mayor aceptación del tratamiento y mejor calidad de vida. Facilita alcanzar los mismos beneficios terapéuticos con menores dosis de fármaco que el tratamiento farmacológico solo.
 - Se recomienda informar a las familias que rechazan cualquier tratamiento que, para la mayoría de los niños, el tratamiento farmacológico unido a la terapia conductual es lo más efectivo, seguido del tratamiento farmacológico solo.
 - Para facilitar el autocontrol y disminuir la impulsividad son útiles las estrategias que ayuden al niño a pararse, pensar, actuar y evaluar las consecuencias de su decisión.
 - La terapia cognitivo-conductual parece ser inefectiva en el tratamiento del adolescente con TDAH.
 - Las intervenciones psicológicas individuales no son recomendadas de forma rutinaria.
 - Las intervenciones psicosociales dirigidas a la familia aumentan la aceptación del tratamiento y mejoran el bienestar de los padres; se recomien-

- dan para el tratamiento de los problemas de conducta comórbidos y en casos de familias disfuncionales.
- La intervención grupal es más coste-efectiva, pero en familias con disfunción significativa puede ser necesaria la terapia individualizada.
- Los trastornos de lenguaje y/o aprendizaje deben ser tratados al mismo tiempo que los síntomas nucleares del TDAH.
- Los padres deben solicitar formalmente un plan educativo individualizado para el niño con TDAH y trastorno de aprendizaje que incluya intervenciones académicas y conductuales, solicitando a su médico la documentación necesaria sobre el trastorno del niño.
- El clínico debe ayudar a las familias a identificar las barreras para conseguir el tratamiento óptimo.
- El clínico debe realizar periódicamente revisiones sistemáticas al niño con TDAH; la monitorización debe dirigirse a los resultados valorando aspectos médicos, psicosociales y educacionales, y efectos adversos, con información obtenida de padres, profesores y niño.
- Debe decidirse el método objetivo para monitorizar los resultados del tratamiento.
- La frecuencia de las revisiones puede ser mensual hasta que los síntomas se estabilicen o en los casos complejos. Si el niño está estable cada 3-6 meses.
- Se consideran fallos del tratamiento la falta de respuesta a la medicación administrada en dosis máxima sin efectos secundarios o en cualquier dosis con efectos secundarios intolerables, y la incapacidad de la terapia conductual o combinada en el control de la conducta del niño.
- Se acepta la práctica de suspender la medicación anualmente durante un corto período de tiempo que no corresponda a un momento crítico en la vida del niño, obteniendo información de padres y profesores para evaluar la necesidad de mantenerlo.
- Para suspender la medicación el paciente no debe presentar síntomas y debe tener habilidades para compensar las demandas personales, familiares, escolares o laborales. En caso necesario se continuará hasta la vida adulta.
- Cuando el tratamiento seleccionado de primera elección obtenga pobre respuesta, aparezcan efectos secundarios indeseables a pesar del ajuste de las dosis o si se asocia comorbilidad que no mejora, el pediatra de-

be: evaluar la adherencia, reevaluar el diagnóstico, considerar otros fármacos solos o asociados al metilfenidato y la consulta o derivación del paciente a Atención Especializada.

- En pacientes que necesiten tratamiento psicológico, o si el pediatra no tiene seguridad en el manejo del caso, también procede la derivación al área especializada correspondiente.

ANEXO 1. Grados de evidencia:

- American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001;108(4):1033-44.
 - Recomendación fuerte: basada en evidencia científica de alta calidad o en su defecto fuerte consenso de expertos.
 - Buena y débil: basadas en evidencia de menor calidad o datos limitados a consenso de expertos.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(2 Suppl):S26-49.

- (MS) "Minimal Standards": recomendaciones basadas en ensayos controlados, doble ciego.

- (CG) "Clinical Guidelines": recomendaciones basadas en estudios de casos y/o fuerte consenso.

- (OP) "Options": prácticas aceptables, pero no requeridas, insuficiente evidencia empírica para la recomendación.

- (NE) "Not Endorsed": prácticas inefectivas o contraindicadas.

- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and management of attention deficit hyperactivity disorder in Primary Care for school age children and adolescents. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2005.

A. Artículos originales o nueva colección de datos:

Clase A: ensayos controlados y aleatorizados.

Clase B: estudio de cohorte.

Clase C: estudio controlado no aleatorizado. Estudio caso-control. Estudio de sensibilidad y especificidad o test diagnóstico. Estudio descriptivo de base poblacional.

Clase D: estudio cross-sectional. Series de casos. Estudio de caso.

- B. Artículos que sintetizan colecciones de artículos originales:
- Clase M: metaanálisis. Revisión sistemática. Análisis de decisión. Análisis de coste-efectividad.
 - Clase R: documento de consenso.
 - Clase X: opinión médica.
- Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for outpatient evaluation and management of attention deficit/hyperactivity disorder. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2004. Escala de evidencia:
 - A: ensayos aleatorizados controlados: amplia muestra.
 - B: ensayos aleatorizados controlados: pequeña muestra.
 - C: ensayo prospectivo o gran serie de casos.
 - D: análisis retrospectivo.
 - E: opinión o consenso de expertos.
 - F: investigación de laboratorio.
 - S: artículo de revisión.
 - M: metaanálisis.
 - Q: análisis de decisión.
 - L: requisito legal.
 - O: otra evidencia.
 - X: no evidencia.
- SIGN.
 - Escala de evidencia:
 - Ia: evidencia obtenida por metaanálisis y ensayos aleatorizados y controlados.
 - Ib: evidencia obtenida por al menos un ensayo aleatorizado y controlado.
 - IIa: evidencia obtenida por al menos un estudio controlado, bien diseñado sin aleatorizar.
 - IIb: evidencia obtenida por al menos un estudio bien diseñado cuasi experimental.
 - III: evidencia obtenida por estudios bien diseñados no experimentales como estudios comparativos, correlación de estudios, estudios de casos.
 - IV: evidencia obtenida por comités de expertos, opiniones y/o experiencias clínicas de autoridades respetadas.
 - Grados de recomendación:
 - A: corresponden a evidencias Ia y Ib.
 - B: corresponden a evidencias IIa, IIb, III.
 - C: corresponden a evidencias IV.

Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001;108:1033-44.
2. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(2 Suppl):S26-49.
3. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and management of attention deficit hyperactivity disorder in Primary Care for school age children and adolescents. Bloomington: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2005. [Consultado el 21/04/2006]. Disponible en www.icsi.org/knowledge/detail.asp?catID=29&itemID=163
4. The National Guideline Clearinghouse. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with substance use disorders. [Actualizada el 28/10/2005] [Consultado el 02/10/2006]. Disponible en www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=6507
5. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for outpatient evaluation and management of attention deficit/hyperactivity disorder. Cincinnati: Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2004 [Consultado el 21/04/2006]. Disponible en www.cincinnatichildrens.org/health/info/mental/diagnose/adhd.htm
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. A national clinical guideline 2001 [actualizada 08/2005]- [Consultado el 26/06/2006]. Disponible en www.sign.ac.uk/pdf/sign52.pdf
7. University of Michigan Health System. Attention-deficit hyperactivity disorder. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System; 2005. [Consultado el 27/07/2006]. Disponible en www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=8225&nbr=004590&string=attention+AND+deficit+AND+disorder+AND+treatment
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Methylfenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. Review of technology appraisal 13. *Technology Appraisal* 98. 2006. Disponible en www.nice.org.uk/TA098
9. Bjornstad G, Montgomery P. Family therapy for attention-deficit disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005.
10. Dean ME, Coulter MK. Homeopathy for attention deficit hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, Issue 1.
11. Donnelly M, Haby M, Carter R, Andrews G, Vos T. Cost-effectiveness of dexamphetamine and methylfenidate for the treatment of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2004;38(8):NHS:592-601. *Economic Evaluation Database*, 2004. Disponible en <http://nhscrd.york.ac.uk/online/nhseed/20041130.htm>
12. Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder attention-deficit disorder in children and adolescents: a meta-analysis. *DARE*, 2001. *Can Med Assoc J*. 2001;165:1475-88.
13. Smith BH, Waschbusch DA, Willoughby MT, Evans S. The efficacy, safety, and practicality

of treatments for adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Clinical Child and Family Psychology Review*. 2000;3:243-67.

14. Dimon C, Hyde C. Parent education programmes for children's behaviour problems: medium to long term effectiveness. 1999;60. Birmingham: University of Birmingham, Department of Public Health and Epidemiology. DARE 2006 Vol 3.

15. Klassen A, Miller A, Raina P, Lee SK, Olsen L. Attention deficit hyperactivity disorder in children and youth: a quantitative systematic review of the efficacy of different management strategies. *Can J Psychiatry*. 1999;44:1007-16.

16. Robinson TR, Smith SW, Miller MD, Brownell MT. Cognitive behaviour modification of hyperactivity-impulsivity and aggression: a meta-analysis of school-based studies. *J Educational Psychol*. 1999;91:195-203.

17. Jadad AR, Boyle M, Cunningham C, Kim M, Schachar R. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Rockville: Agency for health Care Policy and Research, (Evidence Report/Technology Assessment 11);1999. p. 341.

18. Purdie N, Hattie J, Carroll A. A review of the research on interventions for attention deficit hyperactivity disorder: what works best. *Rev Educational Res*. 2002;72:61-99.

19. Gilmore A, Milne R. Methylphenidate in children with hyperactivity: review and cost-utility analysis. *Pharmacoepidemiology Drug Safety*. 2001;10:85-94.

20. McGoey K, Eckert T, DuPaul G. Early intervention for preschool-age children with ADHD: a literature review. *J Emotional Behav Dis*. 2002;10:14-28.

21. Schachter H, Kourad K, Merali Z, Lumb A, Tran K. Effects of omega-3 fatty acids on mental health. Evidence Report/Technology Assessment

nº 116, 2005. Última consulta 10/08/2006. Disponible en: www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/o3mental/o3mental.pdf

22. Cohen-Zion M, Ancoli-Israel S. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review of naturalistic and stimulant intervention studies. *Sleep Med Rev*. 2004;8:379-402.

23. Lord J, Paisley S. The clinical effectiveness of methylphenidate for hyperactivity in childhood. London: National Institute of Clinical Excellence; 2000.

24. Pritchard DS. Attention deficit hyperactivity disorder in children. En Godlee F, editor. *Clinical Evidence*, 2006. London: BMJ Publishing Group Ltd. Disponible en <http://gateway.ut.ovid.com/gw2/ovidweb.cgi>

25. Jensen PS. Review: stimulant pharmacotherapy for children with ADHD is associated with a reduced risk of later substance abuse disorder. *Evid Based Med*. 2003;8:188.

26. Goldberg J. Clonidine and methylphenidate were effective for attention deficit hyperactivity disorder in children with comorbid tics. *Evid Based Med*. 2002;7:157.

27. Dretzke J, Frew E, Davenport C, Barlow J, Stewart-Brown S. The effectiveness and cost-effectiveness of parent training/education programmes for the treatment of conduct disorder, including oppositional defiant disorder, in children. *Health Technology Assessment*. 2005;9(50).

28. Shukla VK, Otten N. Assessment of attention deficit hyperactivity disorder therapy: a Canadian perspective. *Health Technology Assessment (HTA) Database*, 1999. [Consultado el 16/08/2006]. Disponible en www.cadth.ca

29. King S, Griffin S, Hodges Z, Weartherly H, Asseburg C, Richardson G, et al. A systematic review and economic model of the effectiveness

and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technol Assess*. 2006;10(23).

30. New Zealand Guidelines for the assessment and treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. 2001. (Consultado el 20/07/2006). Disponible en www.moh.govt.nz

31. National Institute for Health and Clinical Excellence. Parent-training/education programmes in the management of children with conduct disorders. NICE Technology appraisal guidance 102, 2006.

32. Canadian Paediatric Society. The use of stimulant medication in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. Position Statement (PP2002-02). *Paediatr Child Health*. 2002;7(10).

33. Canadian Paediatric Society. The use of alternative therapies in treating children with attention deficit hyperactivity disorder. Position Statement (PP2002-03). *Paediatr Child Health*. 2002;7(10).

34. Kutcher S, Aman M, Brooks S, Buitelaar J, Van Daalen E. International consensus statement on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): Clinical implications and treatment practice suggestions. *Eur Neuropsychopharmacology*. 2004;14:11-28.

35. Pliszka SR, Crismon ML, Hughes CW, Conners CK, Emslie GJ. The Texas Children's Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:642-55.

36. Remschmidt H. Global consensus on ADHD/HKD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2005;14:127-37.

37. Taylor E, Döpfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13 (Suppl1):7-30.

38. The National Institutes of Health. Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder. NIH Consensus Statements, 1998.

39. Brown RT, Amler RW, Freeman WS, Perrin JM. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics*. 2005;115:749-57.

40. McDonagh MS, Peterson K. Drug class review on pharmacologic treatments for ADHD. Drug Effectiveness Review Project. 2006. [Consultado el 25/07/2006]. Disponible en www.ohsu.edu/drugeffectiveness/reports/documents/ADHD%20Final%20Report%20Update%201.pdf

41. Wolraich ML, Wibbelsman CJ, Brown TE, Evans SW, Gotlieb EM. Attention deficit/hyperactivity disorder among adolescents: A review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. *Pediatrics*. 2005;115:1734-46.

42. Smith BH, Waschbusch DA, Willoughby MT, Evans S. The efficacy, safety, and practicality of treatments for adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Clin Child Fam Psychology Rev*. 2000;3:243-67.

43. Chronis AM, Jones HA, Raggi VL. Evidence-based psychosocial treatments for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev*. 2006;26:486-502.

44. Rapport MD, Moffitt C. Attention deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate. A review of height/weight, cardiovascular and somatic complaint side effects. *Clin Psychol Rev*. 2002;22:1107-31.

45. Margo G. Review: pharmacological interventions are more effective than non-pharmacological for attention deficit hyperactivity disorder. *Evid Based Med*. 2000;5:179.

46. Poulton A. Growth on stimulant medication. Clarifying the confusion: a review. *Arch Dis Child*. 2005;90:801-6.
47. Luman M, Oosterlaan J, Sergeant J. The impact of reinforcement contingencies on AD/HD: a review and theoretical appraisal. *Clin Psychol Rev*. 2005;25:183-213.
48. Lundahl B, Risser HJ, Lovejoy C. A meta-analysis of parent training: moderators and follow-up effects. *Clin Psychol Rev*. 2006;26:86-104.
49. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Grossbard JR. How informative are parent reports of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms for assessing outcome in clinical trials of long-acting treatments? A pooled analysis of parents' and teachers' reports. *Pediatrics*. 2004;113:1667-70.
50. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*. 2003;111:179-85.
51. Dreyer BP. The diagnosis and management of attention deficit hyperactivity disorder in preschool children: the state of our knowledge and practice. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2006;36:6-30.
52. James A, Lai FH, Dahl C. Attention deficit hyperactivity disorder and suicide: a review of possible associations. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;110:408-15.
53. MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of children with ADHD. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:1073-86.
54. Johnston C, Sep C, Hommersen P, Hoza B, Fine S. Treatment choices and experiences in attention deficit and hyperactivity disorder: relations to parents beliefs and attributions. *Child Care Health Dev*. 2005;31:669-77.
55. Ficha técnica del metilfenidato [Consultado el 27/07/2006]. Disponible en <https://si-naem.agemed.es:83/presentación/principal.asp>
56. Donnelly M, Haby MM, Carter R, Andrews G, Vos T. Cost-effectiveness of dexamphetamine and methylphenidate for the treatment of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2004;38:592-601.
57. Rappley M, Moore JW, Dokken D. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2006;354:2296-7.
58. Abikoff H, Hechtman L, Klein RG. Symptomatic improvement in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:802-11.
59. Klassen AF, Miller A, Fine S. Agreement between parent and child report of quality of life in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Care Health Dev*. 2006;32:397-406.
60. The Tourette's Síndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2002;58:527-36.
61. Phillips C, Thompson. What is a QALY? What is...? series, 2003, vol 1, nº 6. (Consultado el 01/08/2006). Disponible en: www.evidence-based-medicine.co.uk/ebmfiles/whatisaQALY.pdf
62. Phillips C, Thompson G. What is cost-effectiveness? What is...? series, 2003, vol 1, nº 3. (Consultado el 01/08/2006). Disponible en: www.evidence-based-medicine.co.uk/ebmfiles/whatiscosteffect.pdf
63. Gardner W, Kelleher KJ, Pajer K, Campo JV. Follow-up care of children identified with ADHD by primary care clinicians: A prospective cohort study. *J Pediatr*. 2004;145:767-71.
64. Samuels JA, Franco K, Wan F, Sorof JM. Effect of stimulants on 24-h ambulatory blood

pressure in children with ADHD: a double-blind, randomized, cross-over trial. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:92-5.

65. Stowe CD, Gardner SF, Gist CC, Schulz G, Wells TG. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in male children receiving stimulant therapy. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1142-9.

66. FDA: Atomoxetina. Disponible en www.fda.gov/cder/pediatric/labels/Atomoxetina.pdf

67. Biederman J, Faraone SV. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2005;366:237-48.

68. Wilens TE, Kratochvil C, Newcorn JH, Gao H. Do children and adolescents with ADHD respond differently to atomoxetine? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:149-57.

69. Schubiner H. Substance abuse in patients with attention deficit hyperactivity disorder: therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2005;19:643-55.

70. Charach A, Figueroa M, Chen S, Ickowicz A, Shachar R. Stimulant treatment over 5 years: effects on growth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:415-21.

71. Grizenko N, Bhat M, Schwartz G, Ter-Stepanian M, Joobar R. Efficacy of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities: a randomized crossover trial. *J Psychiatry Neurosci*. 2006;31:46-51.

72. Steele M, Weiss M, Swanson J, Wang J, Prinzo RS, Binder CE. A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in ADHD. *Can J Clin Pharmacol*. 2006;13:e50-62.

73. Miranda A, Presentación MJ. Efficacy of cognitive-behavioural therapy in the treatment of children with ADHD, with and without aggressiveness. *Psychology Schools*. 2000;37:169-82.

74. Food and Drug Administration. Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. [Consultado el 09/08/2006]. Disponible en www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4210s-index.htm

75. Wilens TE, McBurnett K, Bukstein O, McGough J, Greenhill L. Multisite controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:82-90.

76. Klassen AF, Miller A, Fine S. Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2004;114:541-7.

77. Jacobs J, Williams A, Girard C, Njike V, Katz D. Homeopathy for attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized-controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2005;11:799-806.

78. Newcorn J, Spencer T, Biederman J, Milton D, Michelson D. Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44:240-8.

79. Kaplan S, Heiligenstein J, West S, Busner J, Harder D. Efficacy and safety of atomoxetine in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid oppositional defiant disorder. *J Atten Disord*. 2004;8:45-52.

80. Gucuyener K, Erdemoglu A, Senol S, Serdaroglu A, Soysal S. Use of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *J Child Neurol*. 2003;18:109-12.

81. Froehlich J, Doepfner M, Lehmkuhl G. Effects of combined cognitive behavioural treatment with parent management training in ADHD. *Behav Cognitive Psychotherapy*. 2002;30:111-5.

82. Calderón C. Resultados de un programa de tratamiento cognitivo conductual para niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *An Psicología*. 2001;32:79-98.
83. Barkley R, Edwards G, Laneri M, Fletcher K, Metevia L. The efficacy of problem-solving communication training alone, behaviour management training alone, and their combination for parent-adolescent conflict in teenagers with ADHD and ODD. *J Consulting Clin Psychol*. 2001;69:926-41.
84. Wells K, Chi T, Hinshaw S, Epstein J, Pfiffner L. Treatment-related changes in objectively measured parenting behaviours in the multimodal treatment study of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Consulting Clin Psychol*. 2006;74:649-57.
85. Zimetkin A, Ernst M. Problems in the management of attention-deficit/hyperactivity disorder. *N Engl J Med*. 1999;340:40-5.
86. Grizenko N, Kovacine B, Ben Amor L, Schwartz G, Ter-Stepanian M. Relationship between response to methylphenidate treatment in children with ADHD and psychopathology in their families. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:47-53.
87. Kratochvil C, Wilens T, Greenhill L, Gao H, Baker K. Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:919-27.
88. Wilens T, Gignac M, Swezey A, Monuteaux M, Biederman J. Characteristics of adolescents and young adults with ADHD who divert or misuse their prescribed medications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:408-14.
89. Nolan E, Gadow K, Sprafkin J. Stimulant medication withdrawal during long-term therapy in children with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and chronic multiple tic disorder. *Pediatrics*. 1999;103:730-7.
90. Levesque J, Beauregard M, Mensour B. Effect of neurofeedback training on the neural substrates of selective attention in children with AD/HD: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 2006;394:216-21.
91. Monastra VJ. Overcoming the barriers to effective treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. A neuro-educational approach. *Int J Psychophysiol*. 2005;58:71-80.
92. Sussman S, Pentz M, Spruift-Metz D, Miller T. Misuse of "study drugs": prevalence, consequences, and implications for policy. *Subs Abuse Treat Prev Policy*. 2006;1:15-21.
93. Elia J, Ambrosini P, Rapoport J. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *N Engl J Med*. 1999;340:780-7.
94. Gorman E, Klorman R, Thatcher J, Borgstedt A. Effects of methylphenidate on subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:808-15.
95. Gross-Tsur V, Manor O, Van der Meere J, Joseph A, Shalev R. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr*. 1997;130:670-4.
96. Farmer E, Compton S, Burns B, Robertson E. Review of the evidence base for treatment of childhood psychopathology: externalizing disorders. *J Consulting Clin Psychol*. 2002;70:1267-302.
97. Hill P, Taylor E. An auditable protocol for treating attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Dis Child*. 2001;84:404-9.
98. 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.
99. Olfson M. New options in the pharmacological management of ADHD. *Am J Manag Care*. 2004;10:S117-24.

100. Biederman J, Heilfenstein J, Faries D, Gall N, Dittmann R. Efficacy of atomoxetine versus placebo in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2002; 110:75-81.
101. Steer CR. Managing attention-deficit/hyperactivity disorder: unmet needs and future directions. *Arch Dis Child*. 2005;90 (Suppl 1): i19-25.
102. Johnson LA, Safranek S. What is the most effective treatment for ADHD in children? *J Fam Pract*. 2005;54:166-8.
103. Lilienfeld SO. Scientifically unsupported and supported interventions for childhood psychopathology: a summary. *Pediatrics*. 2005;115:761-4.
104. Stein MA. Innovations in attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacotherapy: long-acting stimulant and nonstimulant treatments. *Am J Manag Care*. 2004;10:S89-98.
105. Tan M, Appleton R. ADHD, methylphenidate and epilepsy. *Arch Dis Child*. 2005;90:57-9.
106. Spencer TJ, Faraone V, Biederman J, Lerner M, Cooper K. Does prolonged therapy with long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:527-37.
107. Pearson DA, Santos CW, Casat CD, Lane DM, Jerger S. Treatment effects of methylphenidate on cognitive functioning in children with mental retardation and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:677-85.
108. MTA Cooperative Group. National institute of mental health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*. 2004;113:762-9.
109. Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:559-67.
110. Wilson J, Levin F. Attention deficit hyperactivity disorder and early-onset substance use disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15:751-63.
111. Short E, Manos M, Findling R, Schubel E. A prospective study of stimulant response in preschool children: insights from ROC analyses. *J Am Acad Child Psychiatry*. 2004;43:251-9.
112. Buitelaar JK, Michelson D, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer TJ. A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention deficit/hyperactivity disorder after one year. *Biol Psychiatry*. 2006;60 [Epub ahead of print].
113. Faraone SV, Biederman J, Zimmerman B. Correspondence of parent and teacher reports in medication trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2005;14:20-7.
114. Barkley RA, Fischer M, Smallis L, Fletcher K. Does the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics*. 2003;111:97-109.
115. Wilens TE, Monuteaux MV, Snyder LE, Moore H, Whitley J, Gignac M. The clinical dilemma of using medications in substance-abusing adolescents and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: what does the literature tell us? *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15:787-98.
116. Schonwald A. Update: attention-deficit/hyperactivity disorder in the primary care office. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17:265-74.
117. Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffey BJ, Linder SL. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tics disorders. *Neurology*. 2005;65:1941-9.
118. Bohnstedt BN, Kronenberger WG, Dunn DW, Giuque AL, Wood EA. Investigator ratings of ADHD symptoms during a randomized, placebo-controlled trial of atomoxetine: a comparison

of parents and teachers as informants. *J Atten Disord.* 2005;8:153-9.

119. Weiss M, Tannock R, Kratochvil C, Dunn D, Velez-Borras J. A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *Evid Based Ment Health.* 2006;9:7.

120. Dopfner M, Gerber WD, Banaschewski T, Breuer D, Freisleder FJ. Comparative efficacy of once-a-day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2004; 13 (Suppl 1):S93-101.

121. Gillberg C, Gillberg IC, Rasmussen P, Kadesjö B, Söderström H. Co-existing disorders in ADHD-implications for diagnosis and intervention. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2004;13 (Suppl 1):80-92.

122. Robertson M. Attention deficit hyperactivity disorder, tics and Tourette's syndrome: the relationship and treatment implications. A commentary. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006;15:1-11.

123. Feldman PD, Ruff DD, Allen AJ. Atomoxetine and tics in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44(5):405-6.

124. Ledbetter M. Atomoxetine use associated with onset of a motor tic. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15:331-3.

125. Lee TS, Lee TD, Lombroso PJ, King RA. Atomoxetine and tics in ADHA. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43:1068-9.

126. Castellanos F, Acosta M. Tourette syndrome: an analysis of its comorbidity and specialist treatment. *Rev Neurol.* 2004;38 (Suppl 1):S124-30.

127. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35:409-32.

128. Stein MA, Sarampote CS, Waldman ID, Robb AS, Conlon C. A dose-response study of OROS methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2003;112:404.

129. Martins S, Tramontina S, Polanczyk G, Eizirik M, Swanson JM, Röhde LA. Weekend holidays during methylphenidate use in ADHD children: a randomized clinical trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14:195-206.

130. Cox DJ, Merkel RL, Penberthy JK, Kovatcher B, Hankin CS. Impact of methylphenidate delivery profiles on driving performance of adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43:269-75.

131. Biederman J, Wilens T, Mick E, Spencer T, Faraone SV. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics.* 1999;104:20-4.

132. Shubert R. Attention deficit hyperactivity disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2005;32:1-10.

133. Kratochvil CJ, Greenhill LL, March JS, Burke WJ, Vaughan BS. The role of stimulants in the treatment of preschool children with attention deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs.* 2004;18(14):957-66.

134. Schwartz G, Amor LB, Grizenko N, Lageix P, Baron C. Actigraphic monitoring during sleep of children with ADHD on methylphenidate and placebo. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43:1276-82.

135. Lage M, Hwang P. Effect of methylphenidate formulation for attention deficit hyperactivity disorder on patterns and outcomes of treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14:575-81.

136. Couwenbergh C, Van der Brink W, Zwart K, Vreugdenhil C, Van Wijngaarden-Cremers P,

Van der Gaag R. Comorbid psychopathology in adolescents and young adults treated for substance use disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15:319-28.

137. Weiss M, Gadow K, Wasdell M. Effectiveness outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 (Suppl 8):S38-45.

138. Culppepper MD. Primary Care treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 (Suppl 8):S51-8.

139. Biederman J. New developments in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 (Suppl 8):S3-6.

140. Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW, Santosh PJ, Rothenberger A. Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13 (Suppl 1):S102-16.

141. Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer TJ, et al. Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with

atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:896-904.

142. Gadow K, Sverd J. Attention deficit hyperactivity disorder, chronic tic disorder, and methylphenidate. *Adv Neurol*. 2006;99:197-207.

143. Zupancic JA, Miller A, Raina P, Lee SK, Klassen A. A review of therapies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Ottawa: Canadian Coordinating office for Health Technology assessment; 1998.

144. Bukstein OG. Satisfaction with treatment for ADHD. *Am J Manag Care*. 2004;10:S107-16.

145. Foreman DM. Attention deficit hyperactivity disorder: legal and ethical aspects. *Arch Dis Child*. 2006;91:192-4.

146. Baos V. La calidad en la prescripción de medicamentos. *Inform Ter SNS*. 1999;23:45-54.

147. Cortese S, Konofal E, Yateman N, Mourren MC, Lecendreux M. Sleep and alertness in children with ADHD. *Sleep*. 2006;29:504-11.

