

## Anexo 4

### Resultados de los estudios seleccionados

#### MPH versus placebo

##### Revisiones sistemáticas:

<i>Estudio</i>	<i>Características</i>	<i>Nº y Tipos de estudios seleccionados</i>	<i>Calidad metodológica de estudios seleccionados</i>	<i>Variable de resultado</i>	<i>Síntesis de resultados</i>
Schachter, 2001	<p>Población: menores de 18 años con TDAH con criterios de DSMIII, DSM-R y otros no definidos.</p> <p>Intervención: MPH de corta acción en dosis baja, media y alta &lt;0,3 mg/kg a &gt; 0,75 mk/kg versus placebo.</p> <p>Estudios aleatorizados controlados.</p>	<p>Usando palabras claves y filtros de ECC, de 487 citas se obtuvo 62 estudios de las bases de datos mencionadas, sin reportar el número de participantes en ellos. Los 62 estudios son:</p> <p>Kolko 1999; Pelham 1999; Sharp 1999; Bukstein 1998; Smithee 1998; Firestone 1998; Musten 1997; Smith 1998; Schachar 1997; Law 1999; Rapport 1997; Rapport 1994; Denney 1999; Sprafkin 1996; Buitelaar 1995; Buitelaar 1996; Gadow 1995; Gadow 1992; Sverd 1992; DuPaul 994 Barkley 1991; Klorman 1994; Johnston 1993; Fine 1993; Pataki 1993; Elia 1993; Pelham 1993; Ahmann 1993; DuPaul 1993; Tannock 1992; Horn 1991; Elia 1991; Gadow 1990; Klorman 1990; Borcharding 1990; Pelham 1990; Barkley 1990; Barkley 1990; Rapport 1989; Tannock 1990; Tannock 1989; Pliszka 1989; Pelham 1989; Pelham 1987; Johnston 1988; Cohen 1989; Barkley 1993; Vyse 1989; Douglas 1988; Brown 1988; Brown 1986; Rapport 1986; Rapport 1985; Rapport 1985; Barkley 1985; Butter 1984; Butter 1983; Barkley</p>	<p>Amplia búsqueda bibliográfica. Muchos estudios son cruzados (83,9%), con baja calidad (0-2 puntos) con los 2 índices por separados de evaluación, 1 de ellos es el escala de JADAD.</p> <p>No reportan análisis individual de los artículos y no se describe cuáles son los artículos que presentan.</p> <p>Duración promedio: 3,3 semanas, la mitad de los 62 no más de 10 días. Sólo 14% más de 1 mes.</p> <p>- 59% con comorbilidades.</p> <p>-MPH administrado en diferentes dosis y horarios.</p> <p>-Con cointervención, tales como: 28,5% (16/62): programas de veranos y de conducta y 11,3% (7/62) servicio de educación especial y otras drogas no estimulantes, la mitad de ellos continuaron estas intervenciones en el ensayo.</p>	<p>Síntomas de TDAH usando como primario el índice de hiperactividad (IH), (ACPRS y ACTRS).</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Otras escalas usadas: índice global, CORE, Key features.</p>	<p>Un total de 2.897 participantes en los 62 estudios analizados. Edad promedio de 8,7 años y 88% hombres.</p> <p>Se demostró que el uso de MPH tiene un efecto significativo en el resultado primario (índice de hiperactividad), y en las otras escalas y los subgrupos. (En IH: por profesor 0,78, (IC 95% 0,64-0,91) -disminución en 6 puntos; por los padres de 0,54 (IC 95%: 0,40-0,67)- disminución en 4 puntos. Sin embargo, estos aparentes efectos beneficiosos son por sesgo de publicación y la falta de solidez de las conclusiones, especialmente las relacionadas con las características básicas ADD.</p> <p>-Efectos adversos: el grupo de MPH tiene un perfil de eventos con significación estadística entre ellos: disminución apetito 30,3%, (IC 95% 18,0-42,6), sería disminución en el apetito 8,7% (IC 95% 3,6-13,9), insomnio 17,0% (IC 95% 8,3-25,8) o dolor estomacal 9,0% (IC 95% 1,2-16,9).</p>

Effectiveness and safety of methylphenidate for ADHD in population between 6 and 19 years: a systematic review

<p>King , 2006</p>	<p>Población: niños y adolescentes menores de 18 años con TDHA incluyendo desorden hiperquinético con ICD 10 y/o DSM IV.</p> <p>En esta revisión se evaluó costo efectividad de MPH, ATX y DEX.</p> <p>Para esta sección se reportará los estudios de metilfenidato (MPH) versus placebo.</p> <p>-Estudios aleatorizados controlados de al menos 3 semanas de duración.</p>	<p>1984; Gualtieri 1984; Forness 1992; Ialongo 1994; Tannock 1993; Borden 1989; Richardson 1988; Kupietz 1988; Brown 1988; Barkley 1988; Rapport 1987; Diamond 1999; Zeiner 1999; Stein 1996; McBride 1988; Fischer M, 1991; Castellanos 1997; Barkley 1988; Manos 1999; Rapport 1988; Pelham 1991; Wigal 1998.</p> <p>Muestra: 11% de los estudios tenía más de 80 participantes. La media de la muestra es 46,7.</p> <p>Se obtuvo de esta revisión para esta pregunta:</p> <p>- MPH a baja dosis versus placebo: Rapport, 1989 C(135); DuPaul, 1993 C(93); Werry, 1980 C(30); Brown, 1988 C(11); Fischer, 1991 C(161); Fitzpatrick, 1992 C(19); Fine, 1993 C(12); Hoepfner, 1997 C(50); Handen, 1999 C(11); Manos, 1999 C(84); Barkley, 2000 C(38) ; Tervo, 2002 C(41).</p> <p>-MPH a mediana dosis versus placebo: Rapport, 1989 C(135); DuPaul, 1993 C(93); Conners, 1980 P(60); Brown, 1986 P(40); Brown, 1988 C(11); Barkley, 1990 C(83); Fischer, 1991 C(161); Ahmann, 1993 C(234); Fischer, 1991 C(161); Fine, 1993 C(12); Pelham, 1993 C(43); Klorman, 1994 C(114); Buitelaar, 1996 P(32); Stein, 2003 C(43); Handen, 1999 C(11); Hoepfner, 1997 C(50); Kolko, 1999 C(22); Manos, 1999 C(84); Pliszka, 2000 P(58); Zelner, 1999 C(36); Tervo, 2002</p>	<p>Los estudios fueron seleccionados con los criterios modificados del CRD Reporte N°. 4 con 2 revisores independientes; sobre la base de 3 revisiones previas de JADAD 1999 AHRQ, Miller 1999 CCOHTA y Lord 2000 de NICE del reporte de AHRQ.</p> <p>Una amplia búsqueda de datos sin restricciones de idiomas ni geográficas.</p> <p>En relación al análisis crítico reportes individuales de los artículos en cuanto a diseño, validez y sus resultados.</p> <p>La duración de los estudios en su mayoría cortos. Sólo 1 estudio a largo plazo: Brown 88.</p> <p>Los métodos de asignación sólo reportado en Ahmann.</p> <p>Se reportan como ciegos</p>	<p>Síntomas centrales (CORE): índice de hiperactividad, inatención e impulsividad por varias escalas predominantemente Conners.</p> <p>Impresión clínica global ICG (calidad de vida-CV).</p> <p>-Efectos adversos (EA): apetito, insomnio, cefalea, dolor estomacal y pérdida de peso.</p>	<p>MPH a baja dosis: 12 estudios evaluaron CORE, 3 NS (no significativo) y 3 NR (no reportado); 1 CV por ICG NS y EA: cefalea, disminución de apetito, dolor estomacal e insomnio NS al comparar sus RR (riesgo relativo) reportados con IC.</p> <p>MPH a mediana dosis: 21 estudios, 9 evaluaron CORE sólo 7 significativos, 2 NR. 1 evaluó CV POR ICG significativos media 2,35 MPH versus 3,22 placebo.</p> <p>EA. Sólo 8 reportaron: cefalea, apetito, dolor estomacal e insomnio.</p> <p>MPH alta dosis: 10 estudios: 3 CORE 1 NR y de los otros 2 uno NS usando otras escalas; 1 CV con 47% versus 16% el placebo; 7 reportaron EA más alto en % pero NS.</p> <p>ER MPH baja dosis: 2 estudios: 1 usó escala de Conners significativo con una <math>p &lt; 0,06</math>. CV ninguno y EA: insomnio y pérdida de apetito</p>
------------------------	---	---	--	---	--

Effectiveness and safety of methylphenidate for ADHD in population between 6 and 19 years: a systematic review

	<p>C(41).</p> <p>-MPH a alta dosis versus placebo: Gittelman-Klein, 1976 P(166); Klorman, 1994 C(114); Brown, 1988 C(11); Barkley, 1990 C(83); Klorman, 1990 C (48); Ahmann, 1993 C(234); Pelham, 1993 C(43); Wolraich, 2001 P(312); Kolko, 1999 C(22); Quin 2003 (NR).</p> <p>-ER (larga acción) MPH baja dosis versus placebo: Fitzpatrick, 1992 C(19); Stein, 1996 C(75).</p> <p>-ER MPH mediana dosis versus placebo: Wolraich, 2001 P(312); Greenhill, 2002 P(321); Quin 2003(NR); Swanson, 2004 C(184); Dopfner, 2003 P(85); Stein, 2003 C(43).</p> <p>-ER MPH alta dosis versus placebo: Stein, 2003 C(43).</p>	<p>todos y sólo 50% describe quienes son y ninguno lo sucesivo.</p> <p>En 50% el análisis estadístico es inadecuado. En los estudios cruzados (75%) y paralelos (25%), se consideró la media y desviaciones estándar, con los intervalos de confianza.</p> <p>Los efectos adversos se expresaron en % y NNT cuando se reportaron.</p>	<p>reportado como significativo.</p> <p>ER MPH media dosis: 6 sólo 1 reportó CORE usando escala SNAP, 4 reportaron CV con mejoría sin % dos de ellos y los EA: disminución del apetito significativo.</p> <p>-ER MPH alta dosis: 1 solo con CV NR. Y de EA mayor cefalea y dolor estomacal NS.</p>
--	--	---	--

**Estudios primarios:**

<i>Estudio</i>	<i>Características</i>	<i>Variable de resultado</i>	<i>Efecto</i>
Gruber 2007	<p>Población: 37 niños 6-12 años con TDAH x DSM IV</p> <p>Intervención: MPH (0,5 mg/kg) versus placebo. Doble ciego y cruzado. Canadá</p>	<p>Sueño eficiente: se dividió en 2 grupos: pobre y buen sueño medido por actigrafía, preguntas a familia y TPC.</p>	<p>Existe interacción significativa del sueño con medicación que se encontró en 1 factor TPC. Y se concluye que existe un rendimiento moderado del sueño con MPH o placebo (no cuantificado).</p>

Effectiveness and safety of methylphenidate for ADHD in population between 6 and 19 years: a systematic review

Grizenko 2006	<p>Población: 95 niños 6-12 años con TDAH x DSM IV.</p> <p>Intervención: MPH versus placebo. Doble ciego y cruzado por 2 semanas.</p> <p>En Montreal, Canadá.</p>	<p>Académico: dificultades de aprendizaje medidas por test en inglés y francés por consenso.</p>	<p>La proporción de niños con TDHA y con dificultades de aprendizaje que responden a MPH fue de 55%, y la proporción de niños sin dificultades de aprendizaje que responden adecuadamente a MPH fue de 75% (<math>p=0,034</math>).</p> <p>Esta diferencia se debe a la dificultad a la matemáticas que no responde a MPH. Niños con dificultades de lectura no muestran esta pobre respuesta (<math>p=0,33</math>).</p>
Wilens, 2006	<p>Población: 220 adheridos al protocolo por tolerancia 177 adolescentes con TDAH.</p> <p>Estudio aleatorizado.</p> <p>MPH OROS en dosis de 18, 36, 54 y 72 mg/día versus placebo. Estados Unidos, multicéntrico.</p>	<p>Síntomas por la escala ratings ADHD por investigador, padres y sujetos.</p> <p>Impresión clínica global.</p>	<p>Es significativa la reducción de síntomas en Escala ADHD.</p> <p>Mayor es la obtenida por la escala del investigador (<math>p&lt;0,01</math>) que de los padres (<math>p&lt;0,08</math>).</p> <p>Mejora en 52% con MPH OROS versus 31% con placebo en impresión clínica global.</p> <p>37% de los pacientes requieren dosis máxima (72 mg/día).</p> <p>Efectos adversos: similares en los dos: sólo para la fase doble ciego.</p>
Cox, 2004	<p>Población: 12 adolescentes con TDAH sexo masculino. Promedio 17,8 años.</p> <p>Intervención: MPH liberación prolongada 1 mg/kg.</p> <p>Estudio cruzado: on/off. Virginia, Estados Unidos.</p>	<p>Conducción de vehículos por áreas rurales y urbanas en 16 millas.</p> <p>Evaluado por un tercero a ciegas de la medicación recibida, detrás del asiento del conductor.</p>	<p>Errores de impulsividad de conducción se producen rara vez con o sin medicamentos.</p> <p>Los errores de conducción fueron más frecuentes y se redujeron significativamente mientras el sujeto estaba con la medicación (4,6 versus 7,8, <math>p&lt;0,01</math>). La mejoría en el rendimiento de conducción (cambio en el número de errores registrados) de la primera a la segunda prueba fue positiva correlacionada con la dosis de medicación (<math>r=0,60</math>, <math>P&lt;0,01</math>).</p>

Effectiveness and safety of methylphenidate for ADHD in population between 6 and 19 years: a systematic review

<p>MTA, 2004</p>	<p>Población 579 niños, 540 (95%) continuaron el estudio (24 meses post aleatorización) y con TDHA</p> <p>Intervención: son 4:</p> <p>Manejo con medicamentos</p> <p>Terapia intensiva de conducta; (hogar, escuela, programa individual y grupal en campamentos); terapias combinadas y servicios comunitarios.</p> <p>Estudio aleatorizados controlados.</p>	<p>1) La escala de padres y profesores de Swanson, Nolan, y Pelham para síntomas TDHA (SNAP).</p> <p>2) Síntomas de trastorno desafiante oposicional por profesores y padres (ODD).</p> <p>3) Test individual Wechsler (lectura).</p> <p>4) Factor de disciplina negativa/inefectiva.</p> <p>5) Conducta social por padres y profesores del sistema de conducta social (SSRS).</p>	<p>La terapia con medicamento versus placebo resulta ser estadísticamente significativa los outcome descritos.</p> <p>Terapias combinadas y con medicamentos son estadísticamente significativas en los outcome descritos a terapias conductuales y de la comunidad.</p> <p>Las terapias conductuales y de la comunidad reduce el CORE de TDHA y síntomas agresivos oposicionales. Sin embargo las terapias con medicamento y combinadas no difieren estadísticamente.</p> <p>Para síntomas severos del TDHA la terapia combinada ofrece un modesto beneficio sobre otros tratamientos.</p> <p>Dentro de los EA llama la atención la disminución de peso y talla en los pacientes sometidos a tratamiento a largo plazo.</p>
<p>Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network, 2005</p>	<p>Población: 66 niños de un total de 72 niños entre 5-14 años libres de drogas con trastornos del desarrollo generalizado acompañado de moderada a severa hiperactividad, que fueron sometidos a prueba una semana.</p> <p>Intervención: MPH de 7,5 mg a 50 mg según peso versus placebo.</p> <p>Estudio aleatorizado no describe método, doble ciego primeras 4 semanas y luego abierto 8 semanas.</p> <p>Indiana, Estados Unidos.</p>	<p>Primaria: Evaluación del profesor de la hiperactividad en la subescala de comportamiento aberrante por lista de comprobación; definido como: "mucho mejor" o "muy mejorado" en la impresión clínica global (ICG)</p> <p>-Evaluación de la hiperactividad por los padres.</p>	<p>MPH fue superior al placebo en la medida de resultado primaria, con efecto a los tamaños que van desde 0,20 a 0,54 dependiendo de la dosis y calificadores.</p> <p>Treinta y cinco (49%) de 72 sujetos inscritos fueron clasificados como MPH respondedores.</p> <p>Los efectos adversos condujeron a la retirada del tratamiento en estudio la medicación en 13 (18%) de 72 sujetos.</p>
<p>Greenhill, 2002</p>	<p>Población: 321 niños aleatorizados (158 a MPH MR y 163 placebo). Por 3 semanas, la primera semana fue de lavado en Estados Unidos.</p> <p>MPH MR de 20 a 60 mg versus</p>	<p>Síntomas del TDAH por la versión del test de Conners 10 ítems índice global evaluados por los investigadores, profesores, padres.</p>	<p>En comparación con placebo, MPH MR redujo significativamente los síntomas del TDAH en los tres evaluadores.</p> <p>En los profesores: El grupo MPH MR (IC 95%: 5,26 –</p>

Effectiveness and safety of methylphenidate for ADHD in population between 6 and 19 years: a systematic review

	<p>placebo. Estados Unidos multicéntrico.</p>	<p>8,09; 2 - student test, <math>t_{9,27}</math>; <math>df_{311}</math>; <math>P_{0,001}</math>).</p> <p>En los padres: El grupo MPH MR (IC 95%: 1,7-4,9; 2-<i>Student test</i>, <math>t_{3,97}</math>; <math>df_{297}</math>; <math>p_{0,001}</math>).</p> <p>En Índice Global: 64% MPH <i>versus</i> 27% placebo (<math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p>Los eventos adversos más comunes en el MSP MR grupo fueron cefalea, anorexia, dolor abdominal, e insomnio. Solamente la anorexia fue significativamente superior a placebo (se registran datos estadísticos de análisis de varianza y X<sup>2</sup> y p).</p>
--	---	---