INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Metilfenidato 20mg comprimido de liberación prolongada
Institución que lo solicita	Hospital Víctor Larco Herrera
Indicación específica:	Trastorno de hiperactividad con déficit de atención Trastorno hiperquinético
Número de casos anuales:	100 casos 900 casos
Motivo de la solicitud	**Criterios fundamentales:** Mayor eficacia e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a la(s) alternativa (s) del Petitorio Nacional. **Criterios complementarios:** No especifica

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Metilfenidato
Formulación propuesta para inclusión	Metilfenidato 20mg tableta de liberación modificada
Verificación de Registro Sanitario[1]:	01 Registro Sanitario vigente
Alternativas en el PNUME[2]:	Metilfenidato clorhidrato 10mg tableta

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

1. ¿En niños con trastorno de hiperactividad y déficit de atención, el tratamiento con metilfenidato de liberación prolongada será una alternativa más a la dosificación en el esquema del tratamiento?

2. ¿En niños con trastorno de hiperactividad y déficit de atención, el tratamiento con metilfenidato será seguro?

[1] SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso marzo 2018.
[2] Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso marzo 2018.

P	Niños con trastorno de hiperactividad y déficit de atención
I	Metilfenidato
C	Placebo
O	Eventos adversos

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[3] y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA).
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos).

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta mayo del 2018

Términos de Búsqueda
Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

[3] Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing pre appraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	((((((("Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh]) OR ((("Attention") AND deficit) AND disorder) AND hyperactivity)) OR (((hyperactivity) OR "Hyperkinesis"[Mesh]) OR hyperkinesis)) OR ADHD)) AND (("Methylphenidate"[Mesh]) OR methylphenid*)) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh]))) OR ((("Methylphenidate"[Mesh]) AND "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[Mesh]) AND safety AND "last 5 years"[PDat] AND Humans[Mesh])	**Revisiones sistemáticas:** Storebo et al (2015) Holmskov et al (2017) **Estudio observacional:** Shin et al (2016)

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El *Trastorno por déficit de atención con hiperactividad* (TDAH) es un trastorno de inicio en la infancia que comprende un patrón persistente de conductas de hiperactividad, impulsividad e inatención, y está presente cuando estas conductas tienen mayor frecuencia e intensidad de lo esperado en niños de la misma edad, causando deterioro significativo en el rendimiento escolar o laboral, y en las actividades cotidianas[4].

Los niños y adolescentes con TDAH tienen problemas para controlar su comportamiento y ajustarse a las normas, presentando así dificultades de adaptación familiar, escolar y/o social. El curso del trastorno es crónico y requiere tratamiento a largo plazo. No se conocen con exactitud todos los factores que intervienen en la aparición del TDAH pero se sugiere que existe una interrelación de múltiples factores genéticos y ambientales[5].

La TDAH es uno de los trastornos más comunes de la infancia y la prevalencia global es aproximadamente 5%. En los EE.UU., el año 2011 realizaron una encuesta nacional de salud infantil en la que encontraron una prevalencia general del 11% entre los niños de 4 a 17 años, mientras que en el estudio nacional de entrevistas realizado el 2010 encontraron un 8% de niños estadounidenses de 3 años a 17 años que tenían TDAH[6]. Los estudios mostraron una mayor prevalencia en varones que en mujeres en una proporción que oscila entre 2:1[7].

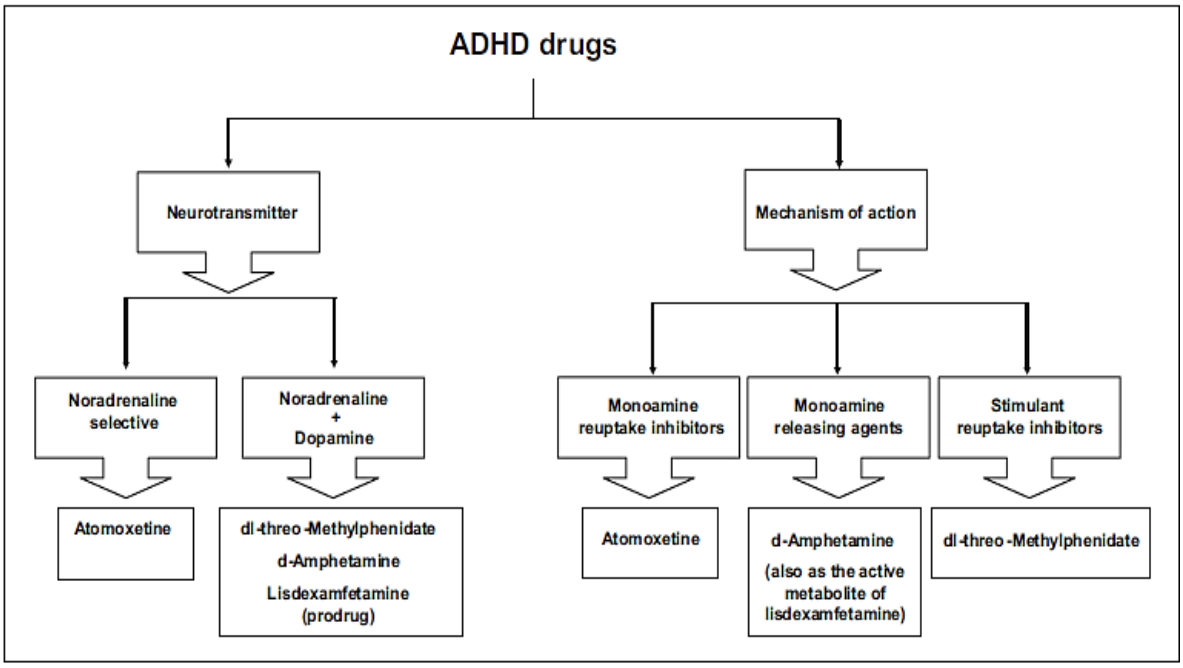
Para el diagnóstico de TDAH, los síntomas de hiperactividad, impulsividad y/o déficit de atención deben cumplir los criterios de diagnóstico en las escalas DSM-IV o CIE 10 (trastorno hipercinético) y estar asociado con al menos un nivel psicológico, social y/o educativo. Como parte del proceso de diagnóstico, se recomienda incluir una evaluación

[4] Peiró S, Ridao M, Catalá F, Sanfélix G. Informe técnico sobre el coste- efectividad de las diferentes alternativas de tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e Hiperactividad.2011. Centre de Reserca en Economía – SALUT. CRES.
[5] Peiró S, Ridao M, Catalá F, Sanfélix G. Informe técnico sobre el coste- efectividad de las diferentes alternativas de tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e Hiperactividad.2011. Centre de Reserca en Economía – SALUT. CRES.
[6] Lawrence W. Attention deficit hyperactivity disorder in children. BMJ Best Practice. Última actualización noviembre 2017. Disponible en http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html
[7] Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: abril 2018]. URL disponible en: http://dynamed.ebscohost.co

de las necesidades de la persona, condiciones coexistentes, circunstancias sociales, familiares y educativas u ocupacionales y salud física. Para los niños y los jóvenes, también se debe incluir una evaluación de la salud mental de sus padres o cuidadores[8].

El tratamiento farmacológico está indicado únicamente en los casos de TDAH moderado o con deterioro severo. Este tipo de tratamiento debe ser parte de un plan integral de tratamiento que incluya trastornos psicológicos y asesoramiento de intervenciones educativas[9].

Los medicamentos aprobados en Europa para la TDHA son los psicoestimulantes (metilfenidato) y d-anfetamina, junto con un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina como el atomoxetina. Las características farmacológicas de estas drogas son altamente restringidas, tanto en sus mediadores neuroquímicos y mecanismos de acción. La noradrenalina y la dopamina son los únicos neurotransmisores que han sido implicados en las acciones terapéuticas de los medicamentos para el TDAH. Los resultados del tratamiento suelen valorarse usando diversas escalas de comportamiento específicas para niños (Conners' Teacher's Rating Scale, ADHD Rating Scale-IV SNAP, CLAM, SKAMP), medidas de rendimiento escolar (School Situations Questionnaire), síntomas referidos y efectos adversos[10]. En la siguiente Tabla se presenta la clasificación farmacológica de las drogas aprobadas para TDAH[11]:



[8] Instituto de Evaluación de tecnologías sanitaria (IETSI). Eficacia y Seguridad de metilfenidato de liberación prolongada en pacientes con trastornos de Déficit de atención con o sin hiperactividad. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología sanitaria N° 026-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017

[9] Instituto de Evaluación de tecnologías sanitaria (IETSI). Eficacia y Seguridad de metilfenidato de liberación prolongada en pacientes con trastornos de Déficit de atención con o sin hiperactividad. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología sanitaria N° 026-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017

[10] Peiró S, Ridao M, Catalá F, Sanfélix G. Informe técnico sobre el coste- efectividad de las diferentes alternativas de tratamiento farmacológico del trastorno por déficit de atención e Hiperactividad.2011. Centre de Reserca en Economía – SALUT. CRES.

[11] Bolea-Alamañac B, Nutt D, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Young S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal Of Psychopharmacology (Oxford, England) [serial on the Internet]. (2014, Mar), [cited April 23, 2018]; 28(3): 179-203. Available from: MEDLINE Complete

V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO[12]

a. FARMACODINAMIA

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos, psicoestimulantes y agentes utilizados para el TDAH y nootrópicos, agentes simpaticomiméticos de acción central. Código ATC: N06BA04

Mecanismo de acción
Metilfenidato es un estimulante leve del SNC con efectos más prominentes en las actividades mentales que en las actividades motoras. Su modo de acción en el ser humano no está completamente dilucidado, pero se cree que sus efectos se deben a la estimulación cortical y posiblemente a la estimulación del sistema de activación reticular.

No se ha establecido claramente el mecanismo por el que metilfenidato ejerce sus efectos mentales y conductuales en niños, ni hay indicios concluyentes que demuestren la relación entre estos efectos y el estado del sistema nervioso central. Se cree que bloquea la recaptación de noradrenalina y dopamina en la neurona presináptica y aumenta la liberación de estas monoaminas en el espacio extraneuronal. Metilfenidato es una mezcla racémica de los enantiómeros *d y l-treo* de metilfenidato. El enantiómero *d* es farmacológicamente más activo que el enantiómero *l.*

b. FARMACOCINETICA

Absorción: El perfil plasmático de metilfenidato muestra dos fases de liberación del principio activo, con un aumento inicial pronunciado similar a un comprimido de metilfenidato de liberación inmediata y un segundo aumento aproximadamente tres horas después, seguidas de un descenso gradual.

Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 40nmol/litro (11ng/mL), como media, 1-2 horas después de la administración de 0,30mg/kg. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas muestran una variabilidad considerable entre sujetos.

Los límites de las concentraciones a 1,5 horas fueron de 3,2–13,3ng/mL con una media de 7,7ng/mL. La segunda fase de liberación produjo otra concentración máxima observada en la mayoría de los sujetos a 4,5 horas después de la administración, con concentraciones observadas entre 4,9 y 15,5ng/mL y una media de 8,2ng/mL. La administración de una formulación de liberación prolongada con el desayuno, en vez de dos comprimidos de la formulación de liberación inmediata (desayuno y comida), podría reducir el nivel mínimo de metilfenidato antes de la comida y el nivel máximo después de la comida, y es posible que los niveles plasmáticos estén más bajos tras finalizar la jornada escolar. Los datos de los ensayos clínicos sugieren que los diferentes perfiles farmacocinéticos podrían producir un patrón diferente de comportamiento y control de los síntomas durante el día en algunos pacientes en comparación con un régimen

[12] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. EQUASYM 20mg CAPSULAS DURAS DE LIBERACION MODIFICADA. España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; marzo del 2018]. Disponible: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/76076/FT_76076.html.pdf

convencional de metilfenidato de liberación inmediata. En concreto, podría haber una reducción en el control de los síntomas avanzada la tarde. Estas diferencias se deben tener en cuenta al evaluar las necesidades individuales.

El área bajo la curva de concentración plasmática (AUC), así como la concentración plasmática máxima, es proporcional a la dosis.

Efectos de los alimentos: La ingesta junto con alimentos con alto contenido de grasa retrasa la absorción (Tmáx) en aproximadamente una hora, aumenta la concentración máxima (Cmáx) en aproximadamente un 30% y aumenta la cantidad absorbida (AUC) en aproximadamente un 17%.

Administración vertiendo el contenido: La Cmáx, el Tmáx y el AUC del contenido vertido de la cápsula de metilfenidato son similares (bioequivalentes) a los de la cápsula intacta. Por lo tanto, se puede administrar metilfenidato como una cápsula intacta, o se puede abrir la cápsula y tragar el contenido, sin masticar, inmediatamente después de verterlo sobre compota de manzana u otro alimento de textura blanda similar.

Edad: No se ha estudiado la farmacocinética de metilfenidato en niños menores de 7 años.

Disponibilidad sistémica: Debido al extenso metabolismo de primer paso, la disponibilidad sistémica representa aproximadamente el 30% (11-51%) de la dosis.

Distribución: En la sangre, el metilfenidato y sus metabolitos se distribuyen en el plasma (57%) y en los eritrocitos (43%). Metilfenidato y sus metabolitos tienen una baja unión a proteínas plasmáticas (10-33%). Se ha calculado que la distribución aparente es de 13,1 litros/kg.

Eliminación: Metilfenidato se elimina del plasma con una semivida media de 2 horas, y el aclaramiento sistémico medio calculado es de 10 litros/h/kg. En el plazo de 48-96 horas, el 78-97% de la dosis administrada se excreta en la orina y el 1-3% en las heces en forma de metabolitos. La mayor parte de la dosis se excreta en la orina en forma de ácido 2-fenil-2-piperidil acético (PPAA, 60- 86%).

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

DYNAMED PLUS[13], en lo que respecta a *"**Medications for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children**"*, establece las siguientes recomendaciones:

- En niños de 4 – 5 años, el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) debe comenzar con la terapia conductual junto con los padres y/o maestros (*Recomendación fuerte*). Además, debe considerar solo el

[13] DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - Record No. 901218, Medications for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children; [updated 2018 Jan 08, cited place cited date here]; [about 38 screens]. Available from http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=901218. Registration and login required.

metilfenidato si las intervenciones conductuales no conducen a mejoría y si hay una alteración funcional de moderada a grave (*Recomendación débil*).

- En caso de niños y adolescentes de 6 – 18 años de edad, el tratamiento inicial debe comenzar con un medicamento estimulante como metilfenidato o anfetamina (*Recomendación fuerte*).

  La medicación debe valorarse según la respuesta y la tolerancia. Las opciones incluyen: formulación convencional de metilfenidato en niños <16kg, formulación convencional de amfetamina, formulación prologanda de metilfenidato de preferencia usar en niños ≥16kg y medicamentos no estimulantes como la atomoxetina.
- La administración de medicamentos con o sin tratamiento conductual parece mejorar los síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en comparación con el tratamiento conductual solo o la atención estándar (*Nivel de evidencia 2 [nivel medio]*).
- Para el tratamiento de primera línea para el TDAH en niños >6 años y adolescentes consideran al grupo metilfenidato (metilfenidato o dexmetilfenidato) o grupo de anfetaminas.
- Las formulaciones de acción prolongada e inmediata de metilfenidato parecen igualmente eficaces para mejorar los síntomas en niños y adolescentes (*Nivel de evidencia 2 [nivel medio]*).
- El metilfenidato parece mejorar los síntomas en niños y adolescentes con TDAH (*Nivel de evidencia 2 [nivel medio]*).
- El metilfenidato de acción inmediata parece ser efectivo para tratar el TDAH a corto plazo (*Nivel de evidencia 2 [nivel medio]*).
- El metilfenidato podría reducir los síntomas en niños en edad pre-escolar con TDAH (*Nivel de evidencia 2 [nivel medio]*).
- Se ha informado riesgo de aumento de arritmias durante los períodos de exposición al metilfenidato en niños con TDAH, sin embargo el riesgo absoluto de eventos cardiovasculares es bajo (*Nivel de evidencia 3 [sin evidencia directa]*).
- Se han reportado muerte súbita y enfermedad cardiovascular.
- Los efectos adversos comunes incluyen insomnio, dolor de cabeza, nerviosismo, dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso, labilidad afectiva y tics.

UPTODATE, en lo que respecta al ***"Trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños y adolescentes"***[14] y a la ***"Pharmacology of drugs used to treat attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents"***[15]**,** así como la ***"Conversión de Metilfenidato"***[16], señala lo siguiente:

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños y adolescentes

- Para los niños en edad pre-escolar (de 4 a 5 años de edad) que cumplen con los criterios diagnósticos de TDAH, recomiendan la terapia de conducta como terapia

[14] Krull K. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños y adolescentes: visión general del tratamiento y el pronóstico. UpToDate® (versión 50). [Internet]. [Fecha de consulta: abril 2018]. URL disponible en: http://www.uptodate.com
[15] Krull K. Pharmacology of drugs used to treat attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. UpToDate® (version 53). [Internet]. [Fecha de consulta: mayo del 2018]. URL disponible en: http://www.uptodate.com
[16] Methylphenidate: Pediatric drug information. UpToDate® (version 241). [Internet]. [Fecha de consulta: mayo del 2018]. URL disponible en: http://www.uptodate.com

inicial en lugar de la medicación (***Grado 1A***). La adición de medicamentos a la terapia conductual puede estar indicada si las conductas objetivo no mejoran con la terapia conductual y la función del niño continúa siendo afectada. Cuando es necesario un tratamiento en niños en edad pre-escolar, sugieren al metilfenidato en lugar de anfetaminas o medicamentos no estimulantes (***Grado 2B***).

- Para la mayoría de los niños en edad escolar (≥6 años) y adolescentes con TDAH que cumplen con criterios específicos, sugieren el tratamiento con medicamentos en lugar de una terapia conductual sola o sin intervención (***Grado 2A***). Sin embargo, las decisiones con respecto a la elección de la terapia deben involucrar al paciente y a sus padres. Cuando se toma la decisión de probar medicamentos, sugieren un medicamento estimulante como agente de primera línea (***Grado 2B***).

- Para niños en edad escolar (≥6 años) y adolescentes con TDAH, sugieren que se agreguen intervenciones conductuales a la terapia con medicamentos (***Grado 2C***). El agregar terapia conductual/psicológica a la terapia estimulante en niños y adolescentes en edad escolar no proporciona un beneficio adicional para los síntomas centrales del TDAH, pero puede mejorar los síntomas de condiciones coexistentes (por ejemplo, comportamiento oposicionista/agresivo) y disminución de la dosis del medicamento estimulante que son necesarias para lograr los efectos deseados.

Administración de dosis inicial y titulación para las diferentes formas farmacéuticas de metilfenidato

Medicamento	Descripción de la liberación y duración de la acción	Dosis inicial *	Dosis de incremento	Dosis Máxima por día
Metilfenidato liberación inmediata (5, 10, 20mg comprimidos; 2,5, 5, 10mg comprimidos masticables; 5mg/5mL solución oral con sabor, 10mg/5mL solución oral con sabor)		5mg/día x 1 día; luego 5mg 2 veces por día. Niños ≤ 25kg pueden comenzar con 2.5mg por día.	Incrementar de 5mg por día cada 3 a 7 días. Niños ≤ 25kg pueden aumentarse en 2.5mg por día cada 3 a 7 días.	≤ 25kg: 35mg 25kg: 60mg
Metilfenidato ER (10, 20mg tabletas)	Retraso en el inicio con liberación continua durante 3 a 8 horas. Puede requerir una dosificación y/o uso dos veces al día con metilfenidato de liberación inmediata. La tableta debe tragarse entera.	10mg	Incrementar de 10mg por día cada 3 a 7 días.	≤50kg: 60mg >50kg: 100mg

Medicamento	Descripción de la liberación y duración de la acción	Dosis inicial *	Dosis de incremento	Dosis Máxima por día
Metilfenidato LA (10, 20, 30, 40mg capsulas)	50% de liberación inmediata y 50% de liberación retardada durante 8 a 12 horas.	10mg o 20mg	Incrementar de 10 o 20mg por dosis cada 3 a 7 días.	≤50kg: 60mg >50kg: 100mg
Metilfenidato XR (10, 15, 20, 30, 40, 50, 60mg capsulas)	40% de liberación inmediata y 60% de liberación controlada para una duración de acción de 12 horas.	10mg	Incrementos de 10mg cada 7 días.	60mg

Los pacientes a los cuales se administran metilfenidato 2 a 3 veces al día pueden seguir las siguientes recomendaciones de conversión de dosis de metilfenidato, tal como se muestra a continuación:

IR methylphenidate:

- Patients taking IR methylphenidate 5 mg 2 to 3 times daily: 18 mg once every morning
- Patients taking IR methylphenidate 10 mg 2 to 3 times daily: 36 mg once every morning
- Patients taking IR methylphenidate 15 mg 2 to 3 times daily: 54 mg once every morning
- Patients taking IR methylphenidate 20 mg 2 to 3 times daily: 72 mg once every morning

SR methylphenidate (Concerta Canadian product labeling 2017):

- Patients taking methylphenidate SR 20 mg daily: 18 mg once every morning
- Patients taking methylphenidate SR 40 mg daily: 36 mg once every morning
- Patients taking methylphenidate SR 60 mg daily: 54 mg once every morning

BESTPRACTICE[17]**,** para el ***"Tratamiento de déficit de atención e hiperactividad"***, señala lo siguiente:

ONGOING	
no tics: no stimulant abuse potential or prominent anxiety symptoms	
1st line	stimulant (methylphenidate or amfetamine) + psychoeducation
Adjunct	behavioural therapy
2nd line	different class of stimulant (choose amfetamine if first trial was methylphenidate or vice versa)
Adjunct	behavioural therapy
3rd line	atomoxetine
Adjunct	behavioural therapy
3rd line	guanfacine or clonidine
Adjunct	behavioural therapy
4th line	antidepressant
Adjunct	behavioural therapy

Sin tics: sin abuso potencial de estimulantes, o síntomas de ansiedad prominente

Línea de tratamiento	Tratamiento
Primera línea	La elección entre un compuesto de metilfenidato o anfetamina en un paciente con TDAH sin experiencia en estimulantes es una cuestión de preferencia personal y/o comodidad con la clase, ya que estos medicamentos tienen mucho en común y las diferencias en eficacia y efectos adversos son generalmente mínimas y no predecibles. Las preparaciones de acción prolongada ofrecen una mayor conveniencia (dosis de una vez al día), no es necesario tomarlas en la escuela, favorece el cumplimiento, y tienen preferencia en la mayoría de los casos. Los niños en edad pre-escolar (<6 años de edad) tratados con estimulantes requieren una dosis baja ajustada al peso y generalmente manifiestan más efectos adversos emocionales (irritabilidad y llanto) que los pacientes en edad escolar. La psicoeducación se considera una intervención de primera línea para todos los pacientes. El paciente y la familia deben ser educados sobre los síntomas, el curso típico y los posibles tratamientos. Estas discusiones deben incluir entrenamiento sobre servicios educativos y planes de educación individualizados. **Primera opciones** Metilfenidato liberación inmediata en niños de 6 – 18 años de edad **o** Metilfenidato de liberación prolongada en niños de 6 – 18 años de edad

[17] Lawrence W. Attention deficit hyperactivity disorder in children. BMJ Best Practice. Última actualización noviembre 2017. Disponible en http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html

no tics: with stimulant abuse potential and/or prominent anxiety symptoms		VIEW
1st line	non-stimulants (atomoxetine, guanfacine, or clonidine) or stimulants with the least potential for abuse and/or diversion + psychoeducation	
Adjunct	behavioural therapy	
2nd line	antidepressant	
Adjunct	behavioural therapy	

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

REINO UNIDO (2018)

La Guía de *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*[18], para el ***Tratamiento para trastorno de hiperactividad y deficiencia de atención en niños menores de 5 años***, señalan que si después de un focus group con los padres y de implementar modificaciones ambientales, los síntomas del TDAH siguen causando un deterioro significativo, debe obtener el asesoramiento de un especialista en TDAH con experiencia en este manejo.

En niños mayores de 5 años y adolescentes con TDAH ofrecer metilfenidato (ya sea de acción corta o larga) como primera línea tratamiento farmacológico.

Los motivos para prescribir un estimulante de acción prolongada son la conveniencia, mejora la adherencia, reduce el estigma (porque no hay necesidad de tomar medicamentos en la escuela o en el lugar de trabajo), reducción de los problemas de almacenar y administrar drogas controladas en la escuela, el riesgo de uso indebido y su perfil farmacocinético.

REUNO UNIDO (2014)

La Guía *British Association for Psychopharmacology*[19], para el *"**Pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder"***, menciona que el tratamiento con psicoestimulantes requiere una titulación cuidadosa debido a marcadas diferencias individuales en la dosis final.

Esto es relativamente un proceso especializado que requiere una buena comprensión de los síntomas y deficiencias del TDAH y la respuesta esperada a la medicación. La titulación de la dosis óptima generalmente toma alrededor de 6 semanas. A continuación se muestra en la siguiente Tabla, la dosificación de acuerdo a su presentación:

[18] National Institute for Health and Care Excellence NICE. Attention defificit hyperactivity disorder:diagnosis and management. Actualizada 2018. Número 87.
[19] Bolea-Alamañac B, Nutt D, Adamou M, Asherson P, Bazire S, Young S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology (Oxford, England) [serial on the Internet]. (2014, Mar), [cited April 23, 2018]; 28(3): 179-203. Available from: MEDLINE Complete

Type of drug	*Name of the drug*	*Dosage forms*	*Duration of action*	*Dosage*	*Maximum dose*
Stimulant	Methylphenidate	5 mg, 10 mg and 20 mg tablets	3-5 hours	Start with 5 mg/day for 1st day; then 5 mg twice a day	≤25 kg: 35 mg; >25 kg:60 mg.
Stimulant	Delayed onset methylphenidate	5 mg, 10 mg and 20 mg tablets	3-8 hours	5 mg/day twice daily dosing; increments of 20 mg per day, every 3-7 days	≤50 kg: 60 mg >50 kg: 100 mg.

EE.UU. (2011)

La *American Academy of Pediatrics (AAP)*[20] en su Guía de Práctica Clínica para el ***Diagnóstico, evaluación y tratamiento de TDAH en niños y adolescentes***, establece las siguientes recomendaciones según la edad:

En niños de 4 a 5 años:
El médico de atención primaria debe prescribir, basado en evidencia, la terapia conductual administrada por los padres y/o maestros como primera línea de tratamiento (*Recomendación fuerte, calidad de evidencia A*) y puede prescribir metilfenidato si las intervenciones conductuales no presentan una mejoría significativa y si en la función del niño hay una alteración continua de moderada a grave.

En áreas donde no se dispone de tratamientos conductual basados en la evidencia, el médico debe sopesar los riesgos de comenzar la medicación a una edad temprana contra el daño de retrasar el diagnóstico y el tratamiento (*Recomendación, calidad de la evidencia B*).

En niños de 6 a 11 años:
El médico de atención primaria debe prescribir medicamentos aprobados por la Food and Drug Adminstration (FDA) de los EE.UU. para el TDAH (*Recomendación fuerte, calidad de la evidencia A*) y/o basado en evidencia y/o administrado por los padres y/o maestros terapias conductuales como tratamiento para TDAH, preferentemente ambos (*Recomendación fuerte, calidad de la evidencia B*).

La evidencia es particularmente fuerte para los medicamentos estimulantes y suficiente pero menos fuerte para la atomoxetina, la guanfacina de liberación prolongada y la clonidina de liberación prolongada (en ese orden) (*Recomendación fuerte, calidad de la evidencia A*). El entorno escolar, el programa o la colocación son parte de cualquier plan de tratamiento.

ESCOCIA (2009)

La *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*[21] para el ***"Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people"***, indica que existen tres medicamentos autorizados en el Reino Unido para el tratamiento del TDAH/HKD, estos son el clorhidrato de metilfenidato, sulfato de dexamfetamina y atomoxetina.

[20] AAP clinical practice guideline on diagnosis, evaluation, and treatment of ADHD in children and adolescents can be found in Pediatrics 2011 Nov;128(5):1007
[21] SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. Actualizada 2009. Número 112

Metilfenidato y atomoxetina están autorizados para su uso en niños mayores de seis años, mientras que dexamfetamina está autorizada para su uso en niños mayores de tres años. La medicación no se recomienda como terapia de primera línea en niños en edad pre-escolar.

Aunque la evidencia para la efectividad de la medicación psicoestimulante es fuerte (al menos a corto plazo), sin embargo en niños en edad pre-escolar, hay que tener precaución como tratamiento de primera línea a largo plazo debido a la falta de conocimiento de los efectos en el desarrollo del cerebro y aparentemente se incrementa la tasa de efectos adversos en este grupo de edad.

Los estudios que compararon la medicación con los tratamientos conductuales para el TDAH/HKD en niños de edad escolar y adolescente utilizaron medicación psicoestimulante, que en la mayoría fue metilfenidato. (*1+*).

c. EVALUACIÓN DE TECNOLOGIA SANITARIA

PERÚ (2017)

El *Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Salud e Investigación (IETSI)*[22] del Seguro Social de Perú (ESSALUD), realizaron una evaluación de la ***Eficacia y seguridad de metilfenidato de liberación prolongada en pacientes con trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad***.

Revisaron la Guía NICE y tres ensayos clínicos, en el cual observaron que la evidencia provista por los tres ensayos no es concluyente con respecto a la diferencia en eficacia y seguridad entre metilfenidato de liberación prolongada y de liberación inmediata debido al alto riesgo de sesgo que existe en la metodología de dichos ensayos; por lo tanto, no es posible concluir que existe una diferencia entre ambas presentaciones de liberación prolongada y la versión inmediata.

Así mismo, los especialistas de ESSALUD, recomendaron que el paciente inicie tratamiento con metilfenidato de liberación inmediata dado que su farmacocinética es apropiada para la fase de titulación para llegar a la dosis de mejor balance entre los beneficios en los síntomas y los potenciales eventos adversos que tiene el fármaco.

Además, no recomendaron menilfenidato de liberación prolongada como primera línea de tratamiento puesto que sus efectos duran 8 horas y su uso generalmente se dan en aquellos pacientes con mala o pobre adherencia a metilfenidato de liberación inmediata que podrían beneficiarse con una alternativa de metilfenidato de liberación prolongada.

Por estas razones, el IETSI apruebó el uso de metilfenidato en su formulación de liberación prolongada en pacientes con trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad y pobre adherencia al tratamiento con múltiples tomas.

[22] IETSI- EsSalud. Eficacia y seguridad de metilfenidato de liberación prolongada en pacientes con trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 26-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. META-ANALISIS / REVISIONES SISTEMATICAS

HOLMSKOV M. ET AL (2017)[23], realizaron una revisión más exhaustiva de su revisión *"Metilfenidato para niños y adolescentes con TDAH"*[24] en relación al tipo, la dosis o la duración del metilfenidato y sus riesgos de eventos adversos gastrointestinales.

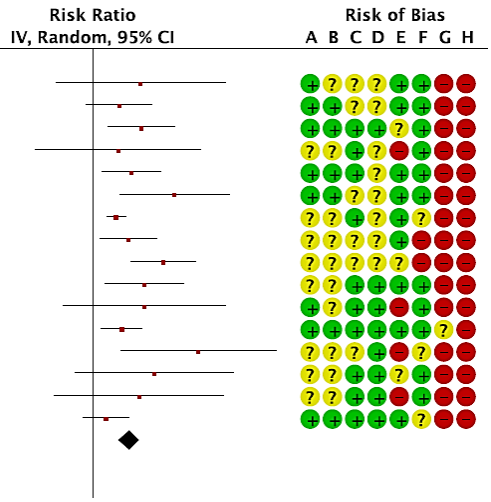
En este estudio analizaron los subgrupos para las preparaciones de metilfenidato en las presentaciones de liberación modificada, liberación inmediata y transdérmica, la dosis (definida como baja de 20mg/día y moderada/alta > 20mg/día), así también evaluaron la duración, que lo definieron de corto plazo ≤ 8 semanas (56 días) y largo plazo > 8 semanas. Los datos extraídos y la calidad se evaluaron de acuerdo con las pautas Cochrane.

Un total de dieciocho ensayos de grupos paralelos y 43 ensayos cruzados informaron eventos adversos gastrointestinales. Todos los ensayos tenían un alto riesgo de sesgo.

En los ensayos de grupos paralelos, el metilfenidato disminuyó el apetito (RR: 3,66; IC del 95%: 2,56 a 5,23) y el peso (RR: 3,89; IC del 95%: 1,43 a 10,59), tal como se muestra en las siguientes Figuras:

Study or Subgroup	log[Risk Ratio]	SE	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
14.2.1 Parallel group trials				
Biederman 2003	1.6964	1.5398	0.4%	5.45 [0.27, 111.54]
Childress 2009	0.9316	0.5978	2.2%	2.54 [0.79, 8.19]
Coghill 2013	1.7256	0.6116	2.1%	5.62 [1.69, 18.62]
Findling 2006	0.8982	1.5023	0.5%	2.46 [0.13, 46.65]
Findling 2008	1.3787	0.5349	2.6%	3.97 [1.39, 11.33]
Findling 2010	2.9109	1.0031	1.0%	18.37 [2.57, 131.23]
Greenhill 2002	0.8319	0.177	6.4%	2.30 [1.62, 3.25]
Greenhill 2006	1.2662	0.5219	2.7%	3.55 [1.28, 9.87]
Lin 2014	2.5078	0.5929	2.2%	12.28 [3.84, 39.25]
Newcorn 2008	1.8328	0.7134	1.7%	6.25 [1.54, 25.31]
Pliszka 2000	1.8458	1.4783	0.5%	6.33 [0.35, 114.80]
Riggs 2011	1.0283	0.3714	3.9%	2.80 [1.35, 5.79]
Tucker 2009	3.7676	1.4187	0.5%	43.28 [2.68, 697.99]
Wigal 2004	2.1948	1.4391	0.5%	8.98 [0.53, 150.71]
Wilens 2006	1.643	1.542	0.4%	5.17 [0.25, 106.19]
Wolraich 2001	0.4582	0.4111	3.5%	1.58 [0.71, 3.54]
Subtotal (95% CI)			**31.1%**	**3.66 [2.56, 5.23]**

Heterogeneity: Tau² = 0.12; Chi² = 20.88, df = 15 (P = 0.14); I² = 28%
Test for overall effect: Z = 7.13 (P < 0.00001)

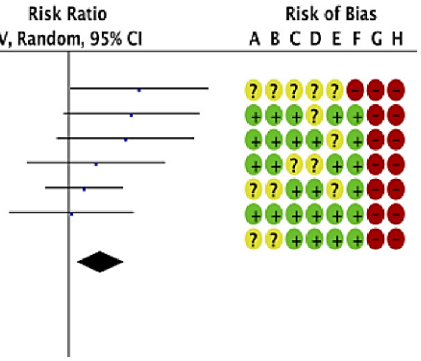


[23] Holmskov M, Storebø OJ, Moreira-MaiaCR, Ramstad E, Magnusson FL, Krogh HB, et al. Gastrointestinal adverse events during methylphenidate treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis of randomised clinical trials. PLoS ONE. 2017; 12(6): e0178187. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178187

[24] Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB, Nilausen TD, Skoog M, Holmskov M, Rosendal S, Groth C, Magnusson FL, MoreiraMaia CR, Gillies D, Buch Rasmussen K, Gauci D, Zwi M, Kirubakaran R, Forsbøl B, Simonsen E, Gluud C. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 11. Art. No.: CD009885. DOI: 10.1002/14651858.CD009885.pub2

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI
12.4.1 Decreased weight						
Lin 2014	4	36	0	78	0.5%	19.22 [1.06, 347.68]
Findling 2008	7	91	0	85	0.5%	14.02 [0.81, 241.82]
Coghill 2013	5	111	0	110	0.5%	10.90 [0.61, 194.82]
Childress 2009	4	182	0	63	0.5%	3.15 [0.17, 57.65]
Wigal 2004	4	44	2	42	1.3%	1.91 [0.37, 9.88]
Carlson 2007	1	8	1	9	0.6%	1.13 [0.08, 15.19]
Newcorn 2008	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**472**		**387**	**3.8%**	**3.89 [1.43, 10.59]**
Total events	25		3			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.05, df = 5 (P = 0.54); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.66 (P = 0.008)

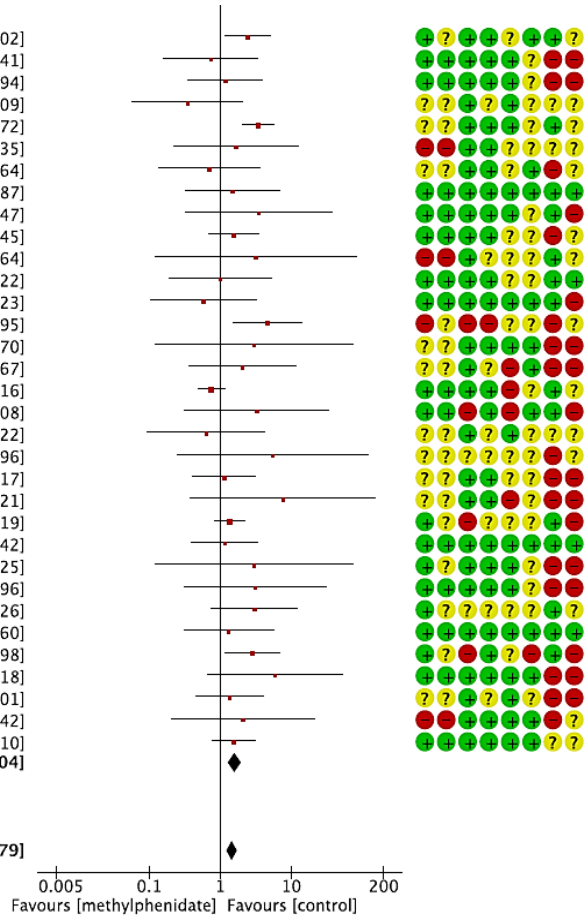


En los ensayos cruzados (cross-over), el metilfenidato aumentó el dolor abdominal (RR: 1,61; IC del 95%: 1,27 a 2,04).

14.1.2 Cross-over trials				
Barkley 1989	0.8936	0.3673	4.6%	2.44 [1.19, 5.02]
Brams 2008	-0.2998	0.7795	1.2%	0.74 [0.16, 3.41]
Brams 2012	0.163	0.6161	1.9%	1.18 [0.35, 3.94]
Buitelaar 1995	-1.0561	0.9139	0.9%	0.35 [0.06, 2.09]
Bukstein 1998	1.2335	0.2601	7.4%	3.43 [2.06, 5.72]
Carlson 1995	0.5108	1.022	0.7%	1.67 [0.22, 12.35]
Chronis 2003	-0.3448	0.8353	1.1%	0.71 [0.14, 3.64]
DuPaul 1996	0.39908	0.7796	1.2%	1.49 [0.32, 6.87]
Findling 2007	1.2417	1.2153	0.5%	3.46 [0.32, 37.47]
Fine 1993	0.4263	0.4138	3.8%	1.53 [0.68, 3.45]
Fitzpatrick 1992	1.1513	1.6649	0.3%	3.16 [0.12, 82.64]
Klorman 1990	0	0.8433	1.1%	1.00 [0.19, 5.22]
Kollins 2006 (PATS)	-0.5411	0.874	1.0%	0.58 [0.10, 3.23]
Manos 1999	1.525	0.5664	2.2%	4.60 [1.51, 13.95]
Muniz 2008	1.0986	1.6403	0.3%	3.00 [0.12, 74.70]
Murray 2011	0.7244	0.8839	1.0%	2.06 [0.36, 11.67]
Musten 1997	-0.2844	0.222	8.9%	0.75 [0.49, 1.16]
Pearson 2013	1.1896	1.1935	0.6%	3.29 [0.32, 34.08]
Pelham 1990a	-0.4568	0.9675	0.8%	0.63 [0.10, 4.22]
Pelham 1999	1.6911	1.5754	0.3%	5.43 [0.25, 118.96]
Pelham 2001a	0.1346	0.5194	2.6%	1.14 [0.41, 3.17]
Pelham 2005	2.0317	1.5307	0.3%	7.63 [0.38, 153.21]
Ramtvedt 2013	0.3042	0.244	8.0%	1.36 [0.84, 2.19]
Rapport 2008	0.1509	0.5501	2.3%	1.16 [0.40, 3.42]
Schulz 2010a	1.0986	1.6372	0.3%	3.00 [0.12, 74.25]
Silva 2006	1.1371	1.1712	0.6%	3.12 [0.31, 30.96]
Smith 1998	1.1076	0.7136	1.5%	3.03 [0.75, 12.26]
Stein 1996	0.2719	0.74	1.4%	1.31 [0.31, 5.60]
Stein 2003	1.0578	0.4518	3.3%	2.88 [1.19, 6.98]
Stein 2011	1.7827	1.1179	0.6%	5.95 [0.66, 53.18]
Swanson 2004	0.3105	0.5505	2.3%	1.36 [0.46, 4.01]
Wigal 2014	0.7397	1.1861	0.6%	2.10 [0.20, 21.42]
Zeni 2009	0.429	0.3582	4.8%	1.54 [0.76, 3.10]
Subtotal (95% CI)			**68.5%**	**1.61 [1.27, 2.04]**

Heterogeneity: Tau² = 0.09; Chi² = 41.01, df = 32 (P = 0.13); I² = 22%
Test for overall effect: Z = 3.97 (P < 0.0001)

Total (95% CI) **100.0%** **1.50 [1.26, 1.79]**
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 51.63, df = 45 (P = 0.23); I² = 13%
Test for overall effect: Z = 4.52 (P < 0.00001)
Test for subgroup differences: Chi² = 1.44, df = 1 (P = 0.23), I² = 30.7%



No encontraron diferencias significativas en el riesgo según la presentación, la dosis o la duración de la administración.

Los autores concluyeron que metilfenidato aumenta los riesgos de disminución del apetito, pérdida de peso y dolor abdominal en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. No encontraron diferencias en los riesgos de eventos adversos gastrointestinales según el tipo, la dosis o la duración de la administración.

STOREBØ O.J. ET AL (2015)[25], realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales del metilfenidato para niños y adolescentes con TDAH.

Realizaron búsquedas en seis bases de datos (CENTRAL, Ovid MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, Conference Proceedings Citations Index), y en dos registros de ensayos hasta febrero del 2015. Se verificaron las listas de referencias de las revisiones relevantes y ensayos incluidos para obtener ensayos adicionales. Los autores establecieron contacto con las compañías farmacéuticas que fabrican metilfenidato para solicitar los datos publicados y no publicados.

En la selección incluyeron todos los ensayos controlados aleatorizados (ECA) que compararon metilfenidato versus placebo o ninguna intervención en niños, adolescentes y jóvenes menores de 18 años de edad con diagnóstico de TDAH. Al menos el 75% de los participantes necesitaba tener un coeficiente intelectual de al menos 70 (es decir, funcionamiento intelectual normal).

Los *resultados evaluados para seguridad* fueron los síntomas de TDAH, los eventos adversos graves y los eventos adversos no graves. Un total de diecisiete autores de la revisión participaron en la extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo, y dos autores de la revisión realizaron de forma independiente todas las tareas. Se utilizaron los procedimientos metodológicos estándar previstos por Cochrane. Los datos de los ensayos de grupos paralelos y los datos del primer período de los ensayos cruzados (crossover) formaron la base de los análisis primarios; se realizaron análisis separados donde se utilizaron los datos posteriores al cruzamiento de los ensayos cruzados. Se utilizaron los análisis secuenciales de los ensayos para controlar los errores tipo I (5%) y tipo II (20%), y las pruebas se evaluaron y disminuyeron según el enfoque de Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) por el alto riesgo de sesgo, imprecisión, falta de direccionalidad, heterogeneidad y sesgo de publicación.

En los *eventos adversos graves*, metilfenidato no parece estar asociado con una mayor incidencia. Sin embargo, los datos para este resultado sólo estaban disponibles en nueve de los 185 ensayos incluidos (4,9%) y la calidad de los ensayos que los sustentan se estimó que era "muy baja".

Los eventos adversos graves informados por los participantes en el grupo metilfenidato fueron ruptura del quiste (n = 1), infección del riñón (n = 1) y psicosis (n = 2); y en el grupo control fueron pérdida de la conciencia (n = 1), toxicidad del fármaco (n = 1), asma (n = 1) y conmoción cerebral (n = 1). Los eventos adversos graves informados por ambos grupos fueron síncope (metilfenidato, n=3; control, n=1) y agresión (metilfenidato, n=1; control, n=2).

[25] Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB, Nilausen TD, Skoog M, Holmskov M, Rosendal S, Groth C, Magnusson FL, Moreira-Maia CR, Gillies D, Buch Rasmussen K, Gauci D, Zwi M, Kirubakaran R, Forsbøl B, Simonsen E, Gluud C. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 11. Art. No.: CD009885. DOI: 10.1002/14651858.CD009885.pub2.

Analysis 5.1. Comparison 5 Number of serious adverse events: parallel-group trials and first-period cross-over trials, Outcome 1 Number of serious adverse events (SAE).

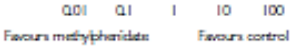
Review: Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

Comparison: 5 Number of serious adverse events: parallel-group trials and first-period cross-over trials

Outcome: 1 Number of serious adverse events (SAE)

Study or subgroup	Methylphenidate n/N	Control n/N	Risk Ratio M,Random,95% CI	Weight	Risk Ratio M,Random,95% CI
Carlson 2007	1/87	0/90		6.5 %	3.10 [0.13, 75.14]
Childress 2009	1/182	0/63		6.5 %	1.05 [0.04, 25.43]
Coghill 2013	2/110	3/111		21.1 %	0.67 [0.11, 3.95]
Findling 2010	3/145	0/72		7.6 %	3.50 [0.18, 66.86]
Jacobi-Polishook 2009	0/12	0/12			Not estimable
Lehmkuhl 2002	1/43	0/42		6.6 %	2.93 [0.12, 70.00]
Palumbo 2008	1/29	0/30		6.6 %	3.10 [0.13, 73.14]
Riggs 2011	4/151	7/152		45.2 %	0.58 [0.17, 1.92]
Wolraich 2001	0/160	0/41			Not estimable
Total (95% CI)	**919**	**613**		**100.0 %**	**0.98 [0.44, 2.22]**

Total events: 13 (Methylphenidate), 10 (Control)
Heterogeneity: Tau² = 0.0; Chi² = 3.11, df = 6 (P = 0.80); I² =0.0%
Test for overall effect: Z = 0.04 (P = 0.97)
Test for subgroup differences: Not applicable



Los pacientes que presentaron eventos adversos no graves fueron 526 por 1000 en el grupo experimental y 408 por 1000 pacientes en el grupo control, en el que observaron un aumento del 29% en el riesgo general de cualquier evento adverso no grave (RR: 1,29; IC del 95%: 1,10 a 1,51; I^2 = 73%; 21 ensayos, 3132 participantes; evidencia de muy baja calidad).

Analysis 7.1. Comparison 7 Number of non-serious adverse events: parallel-group trials and first-period cross-over trials, Outcome 1 Total number of non-serious adverse events.

Review: Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

Comparison: 7 Number of non-serious adverse events: parallel-group trials and first-period cross-over trials

Outcome: 1 Total number of non-serious adverse events

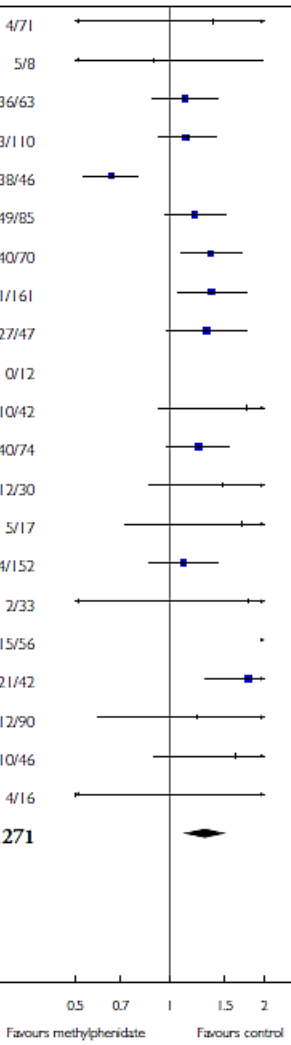
Study or subgroup	Methylphenidate n/N	Control n/N	Risk Ratio IV,Random,95% CI	Weight	Risk Ratio IV,Random,95% CI
Biederman 2003	5/65	4/71		1.3 %	1.37 [0.38, 4.87]
Carlson 2007	5/9	5/8		2.7 %	0.89 [0.40, 1.97]
Childress 2009	116/182	36/63		7.2 %	1.12 [0.88, 1.42]
Coghill 2013	72/111	63/110		7.5 %	1.13 [0.92, 1.40]
Findling 2006	71/133	38/46		7.6 %	0.65 [0.53, 0.79]
Findling 2008	63/91	49/85		7.3 %	1.20 [0.96, 1.51]
Findling 2010	112/145	40/70		7.4 %	1.35 [1.08, 1.69]
Greenhill 2002	80/155	61/161		7.1 %	1.36 [1.06, 1.75]
Greenhill 2006	40/53	27/47		6.7 %	1.31 [0.98, 1.76]
Jacobi-Polishook 2009	0/12	0/12			Not estimable
Lehmkuhl 2002	18/43	10/42		3.5 %	1.76 [0.92, 3.35]
Newcorn 2008	146/219	40/74		7.3 %	1.23 [0.98, 1.55]
Palumbo 2008	17/29	12/30		4.3 %	1.47 [0.86, 2.50]
Pliszka 2000	10/20	5/17		2.4 %	1.70 [0.72, 4.01]
Riggs 2011	70/151	64/152		7.1 %	1.10 [0.85, 1.42]
Tourette's Syndrome Study Group 2002	4/37	2/33		0.8 %	1.78 [0.35, 9.12]
Tucker 2009	47/53	15/56		5.1 %	3.31 [2.12, 5.16]
Wigal 2004	80/90	21/42		6.5 %	1.78 [1.30, 2.43]
Wilens 2006b	14/87	12/90		3.1 %	1.21 [0.59, 2.46]
Wolraich 2001	56/160	10/46		3.9 %	1.61 [0.89, 2.90]
Zeni 2009	2/16	4/16		0.9 %	0.50 [0.11, 2.35]
Total (95% CI)	**1861**	**1271**		**100.0 %**	**1.29 [1.10, 1.51]**

Total events: 1028 (Methylphenidate), 518 (Control)

Heterogeneity: Tau² = 0.07; Chi² = 69.75, df = 19 (P<0.00001); I² =73%

Test for overall effect: Z = 3.18 (P = 0.0015)

Test for subgroup differences: Not applicable



Los eventos adversos no graves más frecuentes fueron los trastornos del sueño y la disminución del apetito. Los niños del grupo de metilfenidato tuvieron un riesgo mayor de 60% de dificultades para dormir/problemas con el sueño (RR: 1,60; IC del 95%: 1,15 a 2,23; I^2 = 0%; 13 ensayos, 2416 participantes), y un riesgo de disminución del apetito (RR 3,66; IC del 95%: 2,56 a 5,23; I^2 = 28%; 16 ensayos, 2962 participantes). La calidad general de los ensayos para este resultado también se consideró "muy baja" y, como resultado, no existe seguridad acerca de la magnitud de los efectos perjudiciales.

b. ESTUDIO OBSERVACIONAL

SHIN ET AL (2016)[26] realizaron un estudio observacional de serie de casos con el objetivo de determinar si el tratamiento con metilfenidato en niños y jóvenes con trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) está asociado con eventos cardiovasculares.

Analizaron una serie de casos autocontrolados utilizando la base de datos del seguro de salud de Corea del Sur desde el 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2011, en el cual identificaron 114,647 pacientes ≤ 17 años a los que se le había prescrito metilfenidato, de los cuales 1,224 habían sufrido un primer evento cardiovascular (864 trastornos del ritmo cardíaco, 396 hipertensión arterial, 52 infarto miocardio, etc.). La duración media de la exposición al metilfenidato fue de 0,5 años para todos los eventos, excepto la insuficiencia cardíaca, que fue de 0,3 años.

Los autores compararon la incidencia de estos trastornos durante el tratamiento prescrito versus la incidencia sin tratamiento. En la siguiente Tabla se puede observar un mayor riesgo en arritmias e infarto del miocardio:

Table 2 | Risk of cardiovascular adverse events before and after treatment with methylphenidate

	Arrhythmias		Hypertension		Myocardial infarction		Ischemic stroke		Heart failure	
Risk period	No of patients	RR (95% CI)*	No of patients	RR (95% CI)*	No of patients	RR (95% CI)*	No of patients	RR (95% CI)*	No of patients	RR (95% CI)*
Primary analysis										
Unexposed	630	1	304	1	42	1	57	1	40	1
Exposed	234	1.61 (1.48 to 1.74)	92	1.07 (0.94 to 1.22)	10	1.33 (0.90 to 1.98)	10	0.70 (0.49 to 1.01)	4	0.54 (0.30 to 0.96)
Time since initiation of methylphenidate (days)										
1-3	24	2.01 (1.74 to 2.31)	6	1.01 (0.77 to 1.31)	0	NA	1	1.16 (0.61 to 2.22)	0	NA
4-7	26	1.61 (1.40 to 1.84)	11	1.29 (1.04 to 1.59)	0	NA	0	NA	0	NA
8-14	35	1.33 (1.17 to 1.50)	8	0.56 (0.43 to 0.71)	3	2.50 (1.49 to 4.20)	3	1.48 (0.98 to 2.24)	1	0.82 (0.38 to 1.75)
15-28	45	1.29 (1.16 to 1.44)	19	1.03 (0.88 to 1.22)	2	1.95 (1.17 to 3.23)	0	NA	1	0.94 (0.44 to 2.00)
29-56	51	1.54 (1.38 to 1.71)	18	0.90 (0.75 to 1.08)	3	2.57 (1.65 to 4.02)	4	1.00 (0.68 to 1.47)	0	NA
>56	53	1.03 (0.91 to 1.15)	30	1.14 (0.97 to 1.35)	2	0.67 (0.33 to 1.37)	2	0.38 (0.22 to 0.65)	2	0.17 (0.07 to 0.43)

NA=not applicable.
*Rate ratio adjusted for age, comorbidity, and co-medication in time varying method.

c. SINOPSIS

REVISTA PRESCRIRE (2017)[27]

La revista francesa Prescrire, señala con respecto al metilfenidato que los ensayos clínicos son de baja calidad basándose en la revisión Cochrane "*Metilfenidato en niños y adolescentes con síndrome de hiperactividad con déficit de atención*"[28]. De acuerdo a esta revisión que analizaron los datos y observaron después de algunas semanas de tratamiento, la efectividad parece tener una modesta mejoría en síntomas, calidad de vida y comportamiento escolar.

Los efectos adversos a largo plazo no se han estudiado en ensayos comparativos, sin embargo se está conociendo que metilfenidato presenta eventos adversos cardiovasculares serios y neuropsíquico; alteraciones de quedarse dormido;

[26] Shin JY et col. Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self controlled case series study. *BMJ* 2016; 353; i2550: 8 page
[27] Hyperactivité avec déficit de l'attention. Ne pas banaliser le méthylphénidate La revue Prescrire. Août 2017. Tome 37 N° 406. Pag 592
[28] Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB, Nilausen TD, Skoog M, Holmskov M, Rosendal S, Groth C, Magnusson FL, MoreiraMaia CR, Gillies D, Buch Rasmussen K, Gauci D, Zwi M, Kirubakaran R, Forsbøl B, Simonsen E, Gluud C. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 11. Art. No.: CD009885. DOI: 10.1002/14651858.CD009885.pub2

disminución del apetito; pérdida de peso; y aumenta de la frecuencia cardiaco. Otros eventos adversos serios informados fueron muertes súbitas; trastornos del ritmo cardiaco, hipertensión arterial, infarto miocardio, algunos casos de hipertensión arterial pulmonar y valvulopatías, abuso y dependencias, así como retraso en el crecimiento.

d. AGENCIAS DE REGULADORAS DE ALTA VIGILANCIA SANITARIA

HEALTH CANADA

En el 2015, Health Canada emitió los siguientes alertas respecto al metilfenidato:

- Metilfenidato, en raras ocasiones puede causar erecciones prolongadas y a veces dolorosas conocidas como priapismo. Este trastorno puede suceder con el aumento de la dosis o cuando se detiene el producto por un periodo corto de tiempo[29].
- Se han reportados eventos de suicidio con los diferentes medicamentos para el tratamiento TDAH que incluye al metilfenidato. Los reportes fueron pensamientos suicidas, intentos de suicidio, y en algunos casos llegaron al suicidio[30].

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)[31]

Respecto a metilfenidato, las advertencias emitida por la FDA fueron las siguientes:

- Eventos cardiovasculares serios como muerte súbita y anormalidades cardíacas estructurales pre-existentes y otros problemas del corazón se han reportado en niños y adolescentes.
- Hipertensión y otras afecciones cardiovasculares: Los estimulantes producen un incremento modesto en la presión arterial promedio (alrededor de 2-4mmHg) y de la frecuencia (3-6 latidos por minuto), podrían ocurrir mayores incrementos en individuos aislados. Se deberá tener precaución en el uso en pacientes que padezcan condiciones basales que puedan incrementar la presión arterial y la frecuencia cardíaca (hipertensión pre-existente, falla cardíaca, infarto de miocardio o arritmia ventricular).
- Se requiere evaluación del estado cardiovascular en pacientes tratados con medicamentos estimulantes.
- Psicosis preexistente: La administración de estimulantes puede exacerbar los síntomas de trastorno del comportamiento y pensamiento en pacientes con psicósis pre-existentes.
- Enfermedad bipolar: Se debe tener especial cuidado en el TDAH en pacientes con trastorno bipolar comórbido episodio mixto/maníaco.
- Los estimulantes a dosis habituales en los niños y adolescentes sin antecedentes de enfermedad psicótica o manía pueden causar nuevos síntomas psicóticos o maníacos como alucinaciones, pensamiento delirante o manía. En un análisis conjunto de múltiples estudios a corto plazo, controlados con placebo, tales síntomas ocurrieron en aproximadamente 0.1% de pacientes tratados con estimulantes en comparación con ningún paciente tratado con placebo.

---

[29] Health Canada. Methylphenidate Products - Risk of Priapism. 2015. https://www.canada.ca/en/sr/srb.html?q=methylphenidate&wb-srch-sub=#wb-land

[30] Health Canada. ADHD drugs may increase risk of suicidal thoughts and behaviours in some people; benefits still outweigh risks.2015

[31] U.S. Food and Drug Administration (FDA). Metilfenidato (Ritalin).Center for Drug Evaluation and Research. [En línea]. [Mayo del 2018]. URL disponible en: http://www.fda.gov/cder/index.html

- El comportamiento agresivo u hostilidad se ha observado frecuentemente en niños y adolescentes con TDAH, y se ha reportado en ensayos clínicos y en la experiencia post-marketing a la comercialización de algunos medicamentos indicados para el tratamiento del TDAH. Aunque no hay evidencia sistemática que los estimulantes causen un comportamiento agresivo u hostilidad, los pacientes que comienzan el tratamiento para el TDAH deben monitorizarse la aparición o el empeoramiento del comportamiento agresivo o la hostilidad.
- Supresión del crecimiento a largo plazo: Existe evidencia que metilfenidato podría retrasar el crecimiento y el peso en niños de 7 a 10 años y 10 a 13 años que reciben tratamiento por más de 14 meses y 36 meses respectivamente, porque han presentado una disminución temporal en la tasa de crecimiento (en promedio, un total de 2cm menos de crecimiento en altura y retraso de 2,7kg de peso durante 3 años), debido a esto se recomienda monitorear el peso y altura de los niños bajo tratamiento con estimulantes, y suspenderlo en caso que se detecte retardo tanto en el crecimiento como la disminución de peso.
- Priapismo.
- El metilfenidato utilizado para tratar el TDAH se han asociado con vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud. Los signos y síntomas suelen ser intermitentes y leves; sin embargo, las secuelas son muy raras que incluyen ulceración digital y/o ruptura de tejidos blandos. Los efectos de la vasculopatía periférica, incluido el fenómeno de Raynaud, se han observado en informes posteriores a la comercialización en diferentes momentos y en dosis terapéuticas en todos los grupos de edad a lo largo del tratamiento.
- Disturbios visuales: Se pueden observar alteraciones en la acomodación o visión borrosa.
- El uso en niños menores de 6 años no se ha establecido su seguridad y eficacia por lo que no se recomienda su uso.
- Drogodependencia: Esta droga deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de drogodependencia o alcoholismo. El uso crónico abusivo podría desencadenar tolerancia y dependencia psíquica. En caso de abuso crónico deberá retirarse con precaución ya que podría desencadenar depresión.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

CONSUMO: Datos de consumo de metilfenidato de 10mg tableta desde abril 2017 a marzo del 2018:

Establecimiento	Consumo_Total
HOSPITAL HERMILIO VALDIZAN	177028
HOSPITAL VICTOR LARCO HERRERA	121613
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO	52797
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD MENTAL "HONORIO DELGADO - HIDEYO NOGUCHI"	23971
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLOGICAS	22187
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD NIÑO SAN BORJA	17853
HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA	15756
HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO	9617
HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOME	5254

Establecimiento	Consumo_Total
HOSPITAL REGIONAL CAJAMARCA	4410
HOSPITAL SAN JOSE	3860
HOSPITAL HIPOLITO UNANUE DE TACNA	3088
HOSPITAL REGIONAL JOSE ALFREDO MENDOZA OLAVARRIA JAMO II-2	2709
HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE	2675
HOSPITAL III GOYENECHE	2077
HOSPITAL REGIONAL DOCENTE MATERNO INFANTIL "EL CARMEN"	1507
HOSPITAL VICTOR RAMOS GUARDIA - HUARAZ	1025
HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO	850
HOSPITAL REGIONAL DE PUCALLPA	620
HOSPITAL REGIONAL DE AYACUCHO "MIGUEL ANGEL MARISCAL LLERENA"	537
C.S. SAN JUAN BAUTISTA	450
HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA	330
HOSPITAL GRAL. JAEN	300
HOSPITAL REGIONAL DOCENTE CLINICO QUIRURGICO DANIEL ALCIDES CARRION DE HUANCAYO	300
P.S. CHALCOS	140
HOSPITAL DE APOYO CANGALLO	85
HOSPITAL DE APOYO JESUS NAZARENO	20
HOSPITAL SAN JOSE DE CHINCHA	0
HOSPITAL REGIONAL LAMBAYEQUE	0
TOTAL	**471059**

PRECIOS

Medicamento	Precio unitario (S/.)	Dosis diaria	Costo mensual por paciente (S/.)	Costo anual por paciente (S/.)
Metilfenidato 10mg tableta	0.935[32]	30mg	84.15	S/. 1009.80
Metilfenidato 20mg tableta de liberación prolongada	3.10[33]	20mg	93.00	S/. 1116.00
Diferencia de costo anual				**S/. 106.20**

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

Food and Drug Administration (FDA)[34]	AEMPS[35]
Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (según criterios diagnósticos del DSM IV). El Metilfenidato está indicado como parte integral de un programa de tratamiento que típicamente incluye otras medidas terapéuticas (psicológicas, educacionales y sociales).	Metilfenidato está indicado como parte de un programa de tratamiento integral del trastorno por déficit de atención-hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años cuando otras medidas por sí mismas han demostrado ser insuficientes. El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en niños

[32] SEACE. Precios remitidos al SEACE. Hospital Larco Herrera marzo del 2018.
[33] Observatorio de precio. DIGEMID. Fecha de consulta mayo 2018.
[34] U.S. Food and Drug Administration (FDA). metilfenidato [En línea]. [mayo del 2018]. URL disponible en: http://www.fda.gov/cder/index.html
[35] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Metilfenidato (Medikinit). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; abril del 2018]. Disponible: http://www.aemps.gob.es

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

En la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos[36], no se encuentra incluido el medicamento metilfenidato.

c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)[37] no se encuentra incluido el medicamento de metilfenidato de liberación prolongada.

X. CONCLUSIONES

En la revisión de la evidencia respecto al medicamento metilfenidato 20mg comprimido de liberación prolongada para el tratamiento de trastorno de hiperactividad con déficit de atención (TDAH), los sumarios y guías de práctica clínica señalan que en niños menores de 5 años el tratamiento de primera elección es la terapia conductual, y en niños mayores de 6 años iniciar el tratamiento con metilfenidato y terapia conductual. Además, los esquemas de tratamiento muestran opciones que permite la conversión de la dosis de metilfenidato de liberación inmediata a liberación prolongada. Adicionalmente, se encontró un evaluación de tecnología sanitaria sobre la eficacia y seguridad de metilfenidato de liberación prolongada en pacientes con trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad que recomendaron el uso de metilfenidato de liberación prolongada solo en aquellos pacientes con mala o pobre adherencia a metilfenidato de liberación inmediata.

Asimismo, en la revisión y análisis de la información (meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados) en cuanto a la seguridad, observaron que metilfenidato aumenta los riesgos de disminución del apetito, perdidad de peso y dolor abdominal en niños y adolescentes. Un estudio observacional que evaluó el tratamiento de metilfenidato en niños y jóvenes con trastorno por déficit de atención/hiperactividad encontró asociación con eventos cardiovasculares. Además, diferentes agencias reguladoras emitieron alertas y precauciones sobre los eventos adversos como priapismo, psicosis, pensamientos suicidas, disturbios visuales y drogodependencia.

Por lo tanto, en base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Metilfenidato 20mg tableta de liberación prolongada, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) como una alternativa adicional para el manejo de dosificación para el tratamiento del trastorno de hiperactividad con déficit de atención (TDAH).

Asimismo, de acuerdo a la información respecto a su seguridad se recomienda el uso a través de la Guía de Practica Clínica nacional y/o institucional así como realizar la vigilancia de los eventos adversos de acuerdo al marco normativo vigente.

[36] WHO- World Health Organization 2017. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 20th. April 2017
[37] Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Mayo 2018