



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Metilfenidato para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes: evaluación de los eventos adversos en estudios no aleatorios (Revisión)

Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, Kielsholm ML, Nielsen SS, Krogh HB, Moreira-Maia CR, Magnusson FL, Holmskov M, Gerner T, Skoog M, Rosendal S, Groth C, Gillies D, Buch Rasmussen K, Gauci D, Zwi M, Kirubakaran R, Håkonsen SJ, Aagaard L, Simonsen E, Gluud C

Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, Kielsholm ML, Nielsen SS, Krogh HB, Moreira-Maia CR, Magnusson FL, Holmskov M, Gerner T, Skoog M, Rosendal S, Groth C, Gillies D, Buch Rasmussen K, Gauci D, Zwi M, Kirubakaran R, Håkonsen SJ, Aagaard L, Simonsen E, Gluud C.

Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents – assessment of adverse events in non-randomised studies

(Metilfenidato para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes: evaluación de los eventos adversos en estudios no aleatorios).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD012069.

DOI: [10.1002/14651858.CD012069.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012069.pub2).

www.cochranelibrary.com/es

Metilfenidato para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes: evaluación de los eventos adversos en estudios no aleatorios (Revisión)

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

[Revisión de intervención]

Metilfenidato para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes: evaluación de los eventos adversos en estudios no aleatorios

Ole Jakob Storebø^{1,2,3}, Nadia Pedersen², Erica Ramstad^{1,2}, Maja Lærke Kielsholm², Signe Sofie Nielsen², Helle B Krogh^{1,2}, Carlos R Moreira-Maia⁴, Frederik L Magnusson², Mathilde Holmskov², Trine Gerner², Maria Skoog⁵, Susanne Rosendal⁶, Camilla Groth⁷, Donna Gillies⁸, Kirsten Buch Rasmussen², Dorothy Gauci⁹, Morris Zwi¹⁰, Richard Kirubakaran¹¹, Sasja J Håkonsen¹², Lise Aagaard¹³, Erik Simonsen², Christian Gluud^{14,15}

¹Child and Adolescent Psychiatric Department, Region Zealand, Roskilde, Denmark. ²Psychiatric Research Unit, Region Zealand Psychiatry, Slagelse, Denmark. ³Department of Psychology, Faculty of Health Science, University of Southern Denmark, Odense, Denmark. ⁴Department of Psychiatry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. ⁵Clinical Study Support, Clinical Studies Sweden - Forum South, Lund, Sweden. ⁶Psychiatric Centre North Zealand, The Capital Region of Denmark, Denmark. ⁷Pediatric Department, Herlev University Hospital, Herlev, Denmark. ⁸Sydney, Australia. ⁹Directorate for Health Information and Research, Department of Health, G'Mangia, Malta. ¹⁰Islington Child and Adolescent Mental Health Service, Whittington Health, London, UK. ¹¹Cochrane South Asia, Prof. BV Moses Centre for Evidence-Informed Healthcare and Health Policy, Christian Medical College, Vellore, India. ¹²Department of Health Science and Technology, Aalborg University, Aalborg, Denmark. ¹³Havemann Law Firm, Copenhagen, Denmark. ¹⁴Cochrane Hepato-Biliary Group, Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, Department 7812, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark. ¹⁵Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

Dirección de contacto: Ole Jakob Storebø, Child and Adolescent Psychiatric Department, Region Zealand, Birkevaenget 3, Roskilde, 4300, Denmark. ojst@regionsjaelland.dk.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de Problemas de Desarrollo, Psicosociales y de Aprendizaje.

Estado y fecha de publicación: Editada (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 6, 2018.

Referencia: Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, Kielsholm ML, Nielsen SS, Krogh HB, Moreira-Maia CR, Magnusson FL, Holmskov M, Gerner T, Skoog M, Rosendal S, Groth C, Gillies D, Buch Rasmussen K, Gauci D, Zwi M, Kirubakaran R, Håkonsen SJ, Aagaard L, Simonsen E, Gluud C. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents – assessment of adverse events in non-randomised studies (Metilfenidato para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes: evaluación de los eventos adversos en estudios no aleatorios). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD012069. DOI: [10.1002/14651858.CD012069.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012069.pub2).

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

El trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno del desarrollo nervioso frecuente en la niñez. El psicoestimulante metilfenidato es la medicación que se utiliza con mayor frecuencia para tratarlo. Varios estudios han investigado los efectos beneficiosos del metilfenidato, y han mostrado posibles efectos favorables sobre los síntomas del TDAH, pero la verdadera magnitud del efecto se desconoce. Con respecto a los eventos adversos asociados con el tratamiento, la presente revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios (ECA) no demostró un aumento de los eventos adversos graves, pero una proporción alta de participantes presentaron varios eventos adversos no graves.

Objetivos

Evaluar los eventos adversos asociados con el tratamiento con metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH en estudios no aleatorios.

Métodos de búsqueda

En enero 2016, se hicieron búsquedas en CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL, en otras 12 bases de datos y en dos registros de ensayos. También se verificaron las listas de referencias y se contactó con autores y compañías farmacéuticas para identificar estudios adicionales.

Criterios de selección

Se incluyeron diseños de estudios no aleatorios. Se incluyeron estudios de cohortes comparativos y no comparativos, estudios de pacientes y controles, informes/series de pacientes y estudios transversales de metilfenidato administrado en cualquiera dosis o formulación. También se incluyeron los grupos de metilfenidato de los ECA que evaluaron el metilfenidato versus otras intervenciones para el TDAH, así como los datos de los períodos de seguimiento en los ECA. Los participantes debían tener un diagnóstico de TDAH (de la 3a a la 5a edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* o la 9a o 10a edición de la *International Classification of Diseases*), con o sin diagnósticos concomitantes. Se exigió que al menos el 75% de los participantes tuvieran una capacidad intelectual normal (cociente de inteligencia mayor de 70 puntos) y con menos de 20 años de edad. Se excluyeron los estudios que utilizaron otros fármacos para el TDAH como cointervención.

Obtención y análisis de los datos

Catorce autores de la revisión seleccionaron los estudios de forma independiente. Dos autores de la revisión evaluaron el riesgo de sesgo de manera independiente mediante la herramienta ROBINS-I para evaluar el riesgo de sesgo en estudios no aleatorios de intervenciones. Todos los autores de la revisión extrajeron los datos. Los eventos adversos graves se definieron según el International Committee of Harmonization como cualquier evento letal, potencialmente mortal o que cambia la vida. Se consideró que todos los otros eventos adversos fueron eventos adversos no graves y se realizó un metanálisis de los datos de los estudios comparativos. Se hicieron cálculos metanalíticos de la prevalencia a partir de los estudios de cohortes no comparativos y los datos de los informes/series de pacientes se sintetizaron de manera cualitativa. La heterogeneidad se investigó mediante análisis de subgrupos, y también se realizaron análisis de sensibilidad.

Resultados principales

Se incluyó un total de 260 estudios: Siete estudios de cohortes comparativos, seis de los cuales compararon 968 pacientes expuestos a metilfenidato con 166 controles y uno que evaluó 1224 pacientes expuestos o no expuestos a metilfenidato durante períodos diferentes; cuatro estudios de pacientes y controles (53 192 expuestos a metilfenidato y 19 906 controles); 177 estudios de cohortes no comparativos (2 207 751 participantes); dos estudios transversales (96 participantes) y 70 informes/series de pacientes (206 participantes). Las edades de los participantes variaron de tres a 20 años. El riesgo de sesgo de los estudios comparativos incluidos varió de moderado a crítico; la mayoría de los estudios mostraron riesgo crítico de sesgo. Se evaluaron todos los estudios no comparativos con riesgo crítico de sesgo. La calidad de la evidencia según GRADE fue muy baja.

Resultados primarios

En los estudios comparativos, el metilfenidato aumentó el cociente de riesgos (CR) de eventos adversos graves (CR 1,36; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,17 a 1,57; dos estudios, 72 005 participantes); cualquier trastorno psicótico (CR 1,36; IC del 95%: 1,17 a 1,57; un estudio, 71 771 participantes); y arritmia (CR 1,61; IC del 95%: 1,48 a 1,74; un estudio, 1224 participantes) en comparación con ninguna intervención.

En los estudios de cohortes no comparativos, la proporción de participantes con metilfenidato que presentaron cualquier evento adverso grave fue del 1,20% (IC del 95%: 0,70% a 2,00%; 50 estudios, 162 422 participantes). El retiro del metilfenidato debido a cualquier evento adverso grave ocurrió en el 1,20% (IC del 95%: 0,60% a 2,30%; siete estudios, 1173 participantes) y los eventos adversos de gravedad desconocida dieron lugar al retiro en el 7,30% de los participantes (IC del 95%: 5,30% a 10%; 22 estudios, 3708 participantes).

Resultados secundarios

En los estudios comparativos, el metilfenidato comparado con ninguna intervención aumentó el CR de insomnio y problemas de sueño (CR 2,58; IC del 95%: 1,24 a 5,34; tres estudios, 425 participantes) y de reducción del apetito (CR 15,06; IC del 95%: 2,12 a 106,83; un estudio, 335 participantes).

En los estudios de cohortes no comparativos, la proporción de participantes con metilfenidato con cualquier evento adverso no grave fue 51,2% (IC del 95%: 41,2% a 61,1%; 49 estudios, 13 978 participantes). Estos eventos adversos incluyeron dificultad para dormir, 17,9% (IC del 95%: 14,7% a 21,6%; 82 estudios, 11 507 participantes); cefalea, 14,4% (IC del 95%: 11,3% a 18,3%; 90 estudios, 13 469 participantes); dolor abdominal, 10,7% (IC del 95%: 8,60% a 13,3%; 79 estudios, 11 750 participantes); y reducción del apetito, 31,1% (IC del 95%: 26,5% a 36,2%; 84 estudios, 11 594 participantes). El retiro del metilfenidato debido a eventos adversos no graves ocurrió en el 6,20% (IC del 95%: 4,80% a 7,90%; 37 estudios, 7142 participantes), y el 16,2% se retiró por motivos desconocidos (IC del 95%: 13,0% a 19,9%; 57 estudios, 8340 participantes).

Conclusiones de los autores

Estos resultados indican que el metilfenidato se puede asociar con varios eventos adversos graves, así como con un gran número de eventos adversos no graves en los niños y adolescentes, que a menudo dan lugar al retiro del metilfenidato. La confiabilidad en la evidencia es muy baja, por lo que no es posible calcular con exactitud el riesgo real de eventos adversos. Podría ser mayor que lo informado aquí.

Debido a la posible asociación entre el metilfenidato y los eventos adversos identificados, puede ser importante identificar a los pacientes más susceptibles a eventos adversos. Para hacerlo, se deben realizar ECA a gran escala de alta calidad, junto con estudios dirigidos a identificar a los pacientes que responden y a los que no responden.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Metilfenidato para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes: evaluación de los efectos perjudiciales

Pregunta de la revisión

¿La administración de metilfenidato se asocia con efectos perjudiciales en niños y adolescentes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)?

Antecedentes

El TDAH es uno de los trastornos del desarrollo nervioso más frecuentes en la niñez y se asocia con deterioro del funcionamiento y resultados negativos para el desarrollo. Los individuos diagnosticados con TDAH suelen ser hiperactivos e impulsivos. El metilfenidato, un psicoestimulante, es el fármaco que se prescribe con mayor frecuencia para los niños y adolescentes con TDAH.

Características de los estudios

Se buscaron los estudios de investigación disponibles hasta enero de 2016 y se encontraron 260 estudios con diferentes diseños. Se incluyeron varios diseños no aleatorios (en los que los investigadores no asignaron a los participantes a cierto tratamiento):

- siete estudios de cohortes comparativos (un grupo de pacientes seguidos en el tiempo; seis estudios compararon 968 pacientes que tomaban metilfenidato con 166 controles que no tomaban metilfenidato; y un estudio incluyó 1224 pacientes que tomaban o no metilfenidato durante períodos diferentes);
- cuatro estudios de pacientes y controles (que compararon dos grupos de pacientes: 53 192 tomaban metilfenidato, y 19 906 no);
- 177 estudios de cohortes no comparativos (2 207 751 participantes) sin grupo control (es decir, que no tomaban metilfenidato);
- dos estudios transversales (96 participantes tomaban metilfenidato en un único punto temporal); y
- 70 informes/serie de pacientes (206 participantes tomaban metilfenidato).

También se incluyeron grupos de metilfenidato de ensayos clínicos aleatorios (ECA; experimentos en los que los participantes se colocan al azar en grupos independientes que comparan diferentes tratamientos). Todos los ECA evaluaron metilfenidato versus otras intervenciones para el TDAH y durante los períodos de seguimiento de los ECA. Solo se utilizaron los datos del brazo de intervención con metilfenidato. En todos los estudios de cohortes no comparativos incluidos, 2 207 751 participantes tomaban metilfenidato. Las edades de los participantes variaron de tres a 20 años.

Resultados clave

Los resultados indican que la administración de metilfenidato podría dar lugar a eventos adversos (perjudiciales) graves como muerte, problemas cardíacos y trastornos psicóticos. Al parecer alrededor de uno en 100 pacientes tratados con metilfenidato presentó un evento adverso grave. El retiro del metilfenidato debido a los eventos adversos graves ocurrió en cerca de 1,2 de cada 100 pacientes tratados con metilfenidato. El retiro del metilfenidato debido a cualquier evento adverso ocurrió en cerca de 7,3 de cada 100 pacientes tratados con metilfenidato. También se observó una gran proporción de eventos adversos no graves. Al parecer más de la mitad de los pacientes expuestos a metilfenidato presentaron uno o más eventos adversos. El retiro del metilfenidato debido a eventos adversos no graves ocurrió en cerca de 6,2 de cada 100 pacientes expuestos al metilfenidato. El retiro del metilfenidato por motivos desconocidos ocurrió en 16,2 de cada 100 pacientes expuestos al metilfenidato.

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia y, en consecuencia, la confiabilidad o la fiabilidad de la evidencia para los estudios comparativos es muy baja. La fiabilidad de la evidencia para los estudios no comparativos es baja debido a los defectos en el diseño de los estudios. Por lo tanto, no es posible calcular con exactitud los riesgos de eventos adversos en niños y adolescentes a los que se les prescribe metilfenidato.

Conclusiones

El metilfenidato se podría asociar con varios eventos adversos graves. El metilfenidato produce un gran número de otros efectos perjudiciales no graves en los niños y adolescentes con TDAH. Se indica que los médicos y los padres estén alertas con respecto a la

Metilfenidato para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes: evaluación de los eventos adversos en estudios no aleatorios (Revisión)

3

importancia de monitorizar los eventos adversos de una manera sistemática y meticulosa. Si se va a continuar con el metilfenidato como tratamiento del TDAH en el futuro, es necesario identificar los subgrupos de pacientes en los que los efectos beneficiosos del metilfenidato superan los efectos perjudiciales. Al igual que es necesario poder identificar quién tiene probabilidades de beneficiarse del tratamiento, también es necesario poder identificar los que tienen un riesgo muy alto de presentar eventos adversos. Para lograrlo, es necesario realizar ECA a gran escala de alta calidad junto con otros estudios dirigidos a identificar los pacientes que responden y los que no responden al tratamiento.