

# Metilfenidato de acción prolongada para trastorno de déficit de atención e hiperactividad



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

## **Metilfenidato de acción prolongada para trastorno de déficit de atención e hiperactividad**

Ciudad de Lima / Perú / diciembre de 2019

---

*Metilfenidato de acción prolongada para trastorno de déficit de atención e hiperactividad.  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 21-2019*

**Dr. Hans Vásquez Soplopuco**  
**Jefe**  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**Dra. María Luz Miraval Toledo**  
**Directora General**  
**CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Dra. Patricia Caballero Ñopo**  
**Responsable**  
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD**  
**PÚBLICA**

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.*

---

***Metilfenidato de acción prolongada para trastorno de déficit de atención e hiperactividad.  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 21-2019***

## Autor

María Calderon<sup>1</sup>

## Revisores

Ericson Gutierrez<sup>1</sup>

Patricia Caballero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

## Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada: Instituto Nacional de Salud (Perú). Metilfenidato de acción prolongada para trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, noviembre de 2019. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 21-2019.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

## TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE .....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	8
I. INTRODUCCIÓN.....	11
II. OBJETIVO.....	13
III. MÉTODO.....	13
IV. RESULTADOS.....	16
V. CONCLUSIONES.....	22
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES .....	22
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	23
VIII. FINANCIAMIENTO.....	23
IX. REFERENCIAS .....	24
X. ANEXOS.....	26

## MENSAJES CLAVE

- El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), es descrito como un patrón persistente o continuo de inatención y/o hiperactividad e impulsividad que impide las actividades diarias o el desarrollo típico. Los fármacos empleados se dividen en 4 grupos: psicoestimulantes, neurolépticos, antidepresivos y ansiolíticos-sedantes donde generalmente se emplean los dos primeros y se dejan los antidepresivos y ansiolíticos si existen estados mórbidos asociados. Dentro de los psicoestimulantes, el más empleado es el metilfenidato.
- El metilfenidato es un fármaco estimulante del sistema nervioso central que bloquea las proteínas de transporte o transportador de dopamina. De acuerdo a la forma de liberación del principio activo del medicamento, el metilfenidato puede ser de acción inmediata (MFI) con tomas tres veces al día y de acción prolongada (MFP) con una sola toma por día. Se postula que el uso de MFP sería beneficioso para el paciente con TDAH dado que se asociaría a menos exposición al principio activo por lo tanto a menos eventos adversos y mejor adherencia comparado con el MFI.
- La evidencia con respecto a metilfenidato de acción prolongada comparado con metilfenidato de acción inmediata es abundante y tiene moderada calidad metodológica. En general los estudios comparativos no muestran diferencias en la eficacia de éstas dos presentaciones.
- Cinco guías de práctica clínica seleccionadas recomiendan metilfenidato indistintamente de su presentación para trastorno de déficit de atención e hiperactividad y sólo una guía de práctica clínica recomienda el uso prolongado de metilfenidato como primera línea por sobre el uso de metilfenidato de acción inmediata.
- Una evaluación de tecnología sanitaria considera la cobertura de metilfenidato de acción prolongada sólo si existe pobre adherencia con el tratamiento de múltiples tomas mientras que otra recomienda metilfenidato indistintamente.

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), es descrito como un patrón persistente o continuo de inatención y/o hiperactividad e impulsividad que impide las actividades diarias o el desarrollo típico.

- a. **Cuadro clínico:** Los afectados suelen experimentar dificultades para mantener la atención, la función ejecutiva y la memoria de trabajo. El tratamiento se basa principalmente en dos componentes: las terapias conductuales y el tratamiento farmacológico. Los fármacos empleados se dividen en 4 grupos: psicoestimulantes, neurolépticos, antidepresivos y ansiolíticos-sedantes donde generalmente se emplean los dos primeros y se dejan los antidepresivos y ansiolíticos si existen estados mórbidos asociados. Dentro de los psicoestimulantes, el más empleado es el metilfenidato.
- b. **Tecnología:** El metilfenidato es un fármaco estimulante del sistema nervioso central con una actividad similar al de las anfetaminas, específicamente bloquea las proteínas de transporte o transportador de dopamina. De acuerdo a la forma de liberación del principio activo del medicamento, el metilfenidato puede ser de acción inmediata (MFI) con tomas tres veces al día y de acción prolongada (MFP) con una sola toma por día. Se postula que el uso de MFP sería beneficioso para el paciente con TDAH dado que se asociaría a menos exposición al principio activo por lo tanto a menos eventos adversos y mejor adherencia comparado con el MFI.

### OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de metilfenidato de acción prolongada para trastorno por déficit de atención e hiperactividad comparado con metilfenidato de acción inmediata.

### METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de psiquiatría y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).



## RESULTADOS

Se seleccionaron una RS, un ECA que evaluaron MFP vs MFI. Además, se incluyeron seis GPC y dos ETS. No se encontraron EE de la región.

Un ECA (2015) compara MFI y MFP en población pediátrica incluyendo 28 niños (6 a 18 años) con THDA quienes tuvieron evaluación inicial y 1 mes después de iniciado el tratamiento por medio de un electroencefalograma (EEG) y por la escala de Conner para padres y profesores. Estos fueron randomizados a recibir MFI vs MFP y al analizaron los resultados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los criterios evaluados como: problemas cognitivos, hiperactividad, problemas sociales, perfeccionismo, entre otros.

Una RS (2013) comparar la efectividad de MFI vs MFP para población pediátrica. La fecha de búsqueda culminó el primero de agosto del 2012. Se incluyeron 13 ECAs (N: 882, edad promedio 8.25 a 11.3 ). Los desenlaces primarios para hiperactividad fueron medidos en los estudios a través de escalas para profesores y padres dónde se evalúa la presencia o ausencia de síntomas relacionados con TDAH. Debido a la heterogeneidad no todos los estudios fueron incluidos en el metaanálisis. En el caso de inatención/sobreactividad e inatención no se encontró diferencia entre el MFI y el MFP. Para hiperactividad, basado en el reporte de profesores se evidenció resultados significativamente estadísticos a favor del MFI (SMD 0.29 (95% CI 0.05 a 0.52) mientras que en el reporte de padres no se evidenció diferencia. Sin embargo, en el caso de hiperactividad e impulsividad, basado en el reporte de padres se evidenció resultado significativamente estadístico a favor del MFP (SMD -0.31 (95% CI -0.51 a -0.08)) pero no significativo basado en el reporte de profesores. No hubo diferencia entre los eventos adversos de las dos formulaciones.

Cinco GPC (Reino Unido 2018, Alemania 2018, Estados Unidos 2019, España 2017, México 2017) recomiendan el uso de metilfenidato en pacientes con TDAH como opción farmacológica, sin embargo ninguno de estos documentos menciona la preferencia de MFP por sobre otra presentación. Una de estas GPC (Reino Unido 2018) adicionalmente menciona que la elección de la presentación o tecnología a usar dependen de las preferencias de usuario. Sólo una GPC (Canadá 2018) menciona la preferencia de fármacos de acción prolongada como primera línea en pacientes con TDAH, siendo MFI mencionado como segunda línea de tratamiento.

Una ETS peruana (IETSI 207) aprueba el uso de MFP en pacientes diagnosticados de TDA con o sin hiperactividad y pobre adherencia al tratamiento con múltiples tomas. Otra ETS (España 2012) concluye que el MFP no resulta ser superior al metilfenidato de corta acción en términos

de funcionamiento educacional, funcionamiento psicosocial, calidad de vida, con pocos efectos adversos.

## **CONCLUSIONES**

La evidencia con respecto a metilfenidato de acción prolongada comparado con metilfenidato de acción inmediata es abundante y tiene moderada calidad metodológica. En general los estudios comparativos no muestran diferencias en la eficacia de éstas dos presentaciones. Cinco guías de práctica clínica seleccionadas recomiendan metilfenidato indistintamente de su presentación para trastorno de déficit de atención e hiperactividad y sólo una guía de práctica clínica recomienda el uso prolongado de metilfenidato como primera línea por sobre el uso de metilfenidato de acción inmediata. Una evaluación de tecnología sanitaria considera la cobertura de metilfenidato de acción prolongada sólo si existe pobre adherencia con el tratamiento de múltiples tomas mientras que otra recomienda metilfenidato indistintamente.

**PALABRAS CLAVE:** metilfenidato de larga duración, trastorno por déficit de atención e hiperactividad

## I. INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), es descrito como un patrón persistente o continuo de inatención y/o hiperactividad e impulsividad que impide las actividades diarias o el desarrollo típico. Los afectados suelen experimentar dificultades para mantener la atención, la función ejecutiva y la memoria de trabajo, y pueden corresponder a 3 tipos distintos de TDAH: Inatento, Hiperactivo-impulsivo, inatento e hiperactivo-impulsivo combinado (1, 2).

Tiene prevalencia frecuente con afección en 3 % de los niños, con un predominio de 6 a 9 veces más en los varones. Asimismo, la prevalencia mundial estimada del TDAH hasta los 18 años de edad es de 5,29 %, y representa entre 20 y 40 % de las consultas en los servicios de psiquiatría infanto-juvenil (1). La prevalencia en población adulta llega al 2.5% siendo menor la prevalencia con el avance de la edad (3). Menores valores de coeficiente intelectual y mayor sintomatología está relacionada a la persistencia de este trastorno hacia los 18 años, lo cual resulta en mayores limitaciones funcionales y mayor prevalencia de otros trastornos psiquiátricos (4, 5). En Perú, no existen datos nacionales disponibles de prevalencia a nivel nacional; sin embargo un estudio local presenta una prevalencia de TDAH de 29,37% en pacientes hospitalizados por trastorno de uso de sustancias (6).

### I.1 Cuadro clínico

Actualmente el diagnóstico se realiza por medio de los criterios del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM – 5) en su revisión del 2013; los cuales incluyen un patrón persistente de Inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con la función o el desarrollo caracterizado para cada uno por 6 síntomas descritos en la lista o 5 para mayores de 16 años con persistencia durante al menos 6 meses hasta un grado inconsistente con el nivel de desarrollo y que impacta negativamente en las actividades sociales y académicas/ocupacionales (2, 7) (**ver Anexo 1**). La TDAH es más comúnmente diagnosticado por médicos pediatras y de atención primaria (53%) y psicólogos (14%) (8) . También se usan los criterios del SNAP IV para padres y profesores (9).

El tratamiento se basa principalmente en dos componentes: las terapias conductuales y el tratamiento farmacológico. Los fármacos empleados se dividen en 4 grupos: psicoestimulantes, neurolépticos, antidepresivos y ansiolíticos-sedantes donde generalmente se emplean los dos primeros y se dejan los antidepresivos y ansiolíticos si existen estados

mórbidos asociados. Dentro de los psicoestimulantes, el más empleado es el metilfenidato (1, 10, 11).

## **I.2 Descripción de la tecnología**

El metilfenidato es un fármaco estimulante del sistema nervioso central con una actividad similar al de las anfetaminas, específicamente bloquea las proteínas de transporte o transportador de dopamina. Produce una disminución de la sensación de fatiga, un aumento en la actividad motora y del estado de alerta mental, una leve euforia y pensamiento más brillantes. La dependencia física es infrecuente con el uso clínico normal en las dosis terapéuticas. El uso crónico de metilfenidato puede conducir a la tolerancia de los efectos secundarios y dependencia psíquica, similar a los de otros psicoestimulantes (10, 12).

De acuerdo a la forma de liberación del principio activo del medicamento, el metilfenidato puede ser de acción inmediata (MFI) y de acción prolongada (MFP). La vida media del metabolito activo en el MFI es de 2 a 3 horas, dando lugar a un tiempo de acción corto y a la necesidad de administrar dosis más frecuentes para mantener la efectividad del medicamento; la mayoría de niños necesitará de dos a tres dosis diarias. Múltiples dosis pueden resultar en problemas con la adherencia, abuso, estigmatización en el salón de clases, complicaciones relacionadas a la privacidad y responsabilidad por parte de la escuela (13).

Por otro lado, la forma de administración del MFP es por vía oral una vez al día por las mañanas, la dosis inicial recomendada para los pacientes que actualmente no están tomando metilfenidato, o estimulantes distintos de metilfenidato, es de 18 mg una vez al día para los niños y adolescentes y de 18 ó 36 mg una vez al día para los adultos. La dosis recomendada para los pacientes que están tomando actualmente metilfenidato se basan en el régimen de dosis actual y en el criterio clínico. La dosificación para la conversión no debe exceder 72 mg al día (**Anexo 2**) (14).

Dentro de sus contraindicaciones se encuentra la hipersensibilidad al metilfenidato, agitación ya que agravaría estos síntomas, glaucoma, tics motores o con antecedentes familiares de síndrome de Tourette, en pacientes con tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) y dentro de 14 días después de la suspensión de dicho tratamiento ya que podrían producirse crisis hipertensivas. Presenta eventos cardiovasculares serios en niños y adultos como muerte súbita en asociación con el tratamiento con estimulantes del Sistema Nervioso Central (SNC), también en adultos accidente cerebrovascular e infarto de miocardio; en hipertensión puede causar aumento en la presión arterial promedio (alrededor de 2 a

*Metilfenidato de acción prolongada para trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 21-2019*

4mmHg); eventos adversos psiquiátricos: podría exacerbar síntomas de alteraciones del comportamiento y del pensamiento en psicosis preexistente, también una posible inducción de un episodio mixto/maníaco en pacientes con enfermedad bipolar. Otros posibles síntomas son agresión, convulsiones, priapismo, vasculopatías, supresión del crecimiento, dificultad en la acomodación y visión borrosa(14). Mayor información en **Anexo 3**.

Sus usos son aprobados para el uso en tratamiento de narcolepsia y de TDAH, las presentaciones cuentan con aprobación de la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, del inglés Food and Drug Administration), de acción inmediata desde 1955 y el de acción prolongado desde el 2000, éste último inicialmente comercializado por Alza corporation ® con el nombre comercial de Concerta (15). En Perú están disponibles sus presentaciones de 18, 36 y 54mg y cuenta con 8 registros sanitarios (16).

Se postula que el uso de MFP sería beneficioso para el paciente con TDAH dado que se asociaría a menos exposición al principio activo por lo tanto a menos eventos adversos y mejor adherencia comparado con el MFI.

## II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de metilfenidato de acción prolongada para trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

## III. MÉTODO

### III.1 Formulación de pregunta PICO

Se presenta la pregunta de investigación en la **tabla 1**

**Tabla 1.** Pregunta PICO.

Población	Pacientes adultos y niños con TDAH
Intervención	Metilfenidato de acción prolongada
Comparador	Metilfenidato de acción inmediata
Outcome (Desenlace)	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Mejora en la atención</li> <li>❖ Mejora en el rendimiento escolar</li> <li>❖ Disminución de episodios de impulsividad</li> </ul>

	❖ Eventos adversos asociados al uso del medicamento como : agitación, tics, glaucoma, entre otros.
Diseño de estudio	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs)</li> <li>❖ Revisiones Sistemáticas (RS)</li> <li>❖ Estudios de calidad de vida comparativos</li> <li>❖ Guías de Práctica Clínica (GPC)</li> <li>❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS)</li> <li>❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región</li> </ul>

### III.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de psiquiatría y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

La fecha de búsqueda se realizó hasta noviembre del 2019 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 4**.

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

### III.3 Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un medicamento se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects)(17).

Si bien la búsqueda de ETS y GPC no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador de la presente ETS, el Instituto de Salud Mental Hideyo Noguchi y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un solo revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo al tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo a la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y meta-análisis. (18, 19)

#### **III.4 Extracción de datos**

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

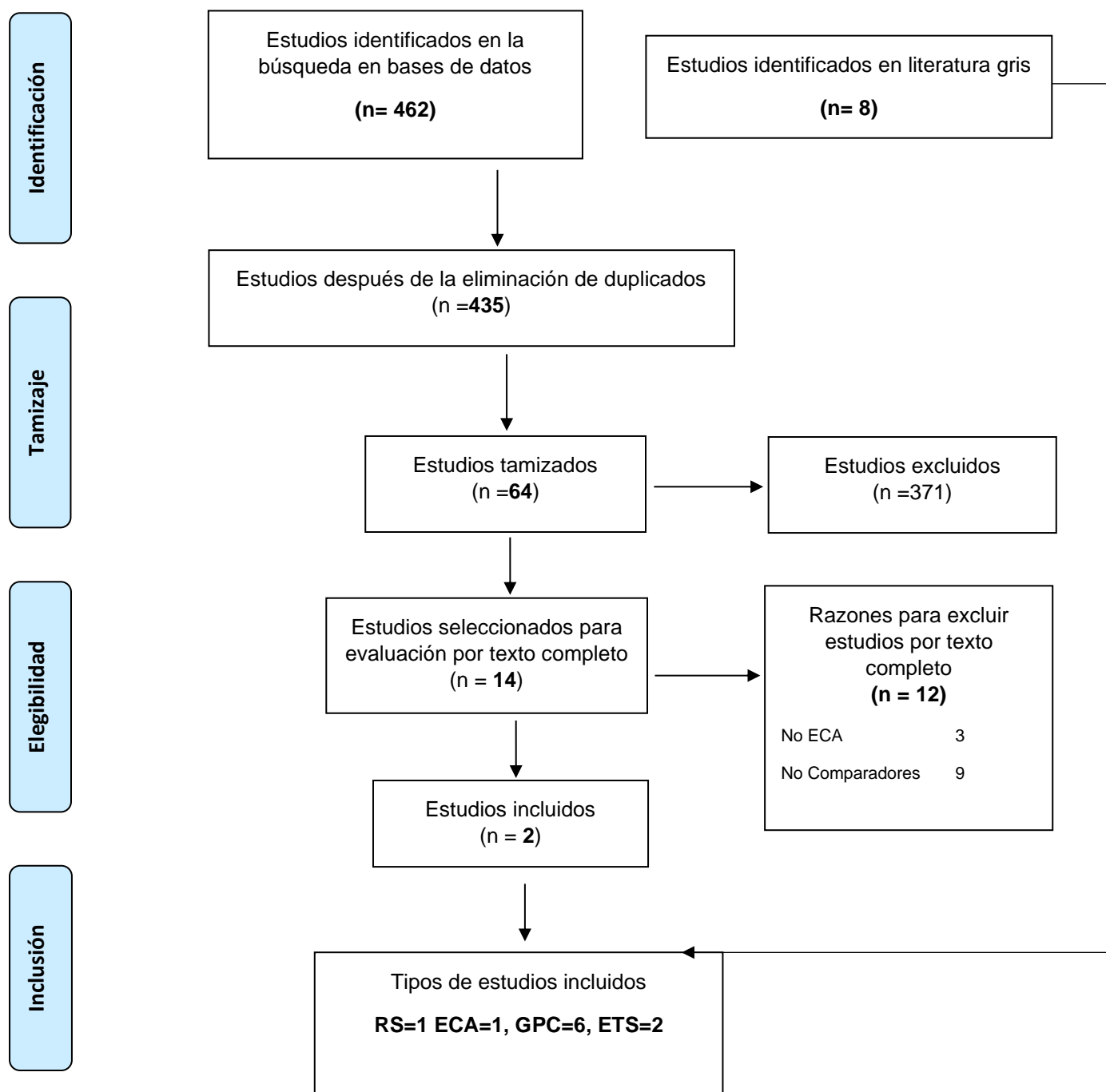
#### **III.5 Evaluación de calidad metodológica**

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un solo revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews) (20). Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad metodológica.

#### IV. RESULTADOS

El flujograma de selección de estudios se presenta en la figura 1.

**Figura 1:** Flujograma PRISMA de selección



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).



## IV.1 Selección de resultados

Se seleccionaron una RS y un ECA que evaluaran MFP vs MFI. Además, se incluyeron seis GPC y dos ETS. No se encontraron EE de la región.

## IV.2 Principales resultados

### IV.2.1 Estudios comparativos de eficacia

Se incluyeron una RS y un ECA posterior a la fecha de búsqueda de la RS.

En el año 2015, Durand rivera et al (20) publican un ECA comparando MFI y MFP en población pediátrica. Se incluyeron 28 niños de 6 a 18 años con el diagnóstico de THDA quienes tuvieron evaluación inicial y 1 mes después de iniciado el tratamiento por medio de un electroencefalograma (EEG) y por la escala de Conner para padres y profesores. Estos fueron randomizados a recibir MFI o MFP. Se realizó la prueba de t de student para muestras relacionadas como las escalas de Conners para padres y profesores; igualmente para muestras independientes para comparar los resultados de padres versus profesores, antes y después comparando los grupos de MFI versus MFP. Para evaluar los EEG se realizó un análisis descriptivo y luego test Wilcoxon. Se encontraron diferencias significativas en las escalas de Conners antes y después del tratamiento para hiperactividad ( $p < 0.003$ ), perfeccionismo ( $p < 0.003$ ), psicomatismo ( $p < 0.001$ ), hiperactividad-impulsividad definidas por el DSM-IV ( $p < 0.003$ ) y el puntaje DSM-IV total ( $p < 0.002$ ) todos en escalas de padres para MFP. Similares resultados para el MFI en escala de padres, sin embargo en escala de profesores se encontró que estabilidad emocional ( $p < 0.094$ ) y perfeccionismo ( $p < 0.382$ ) no tuvieron diferencias estadísticamente significativas. Similarmente para el MFP, no se obtuvo diferencias estadísticamente significativas en perfeccionismo ( $p < 0.207$ ) e hiperactividad ( $p < 0.063$ ) comparando antes y después. Al comparar estas diferencias entre los pacientes que recibieron MFI vs MFP no se encontraron diferencias en ninguno de los criterios.

En el año 2013 Punja et al.(21) publican una RS con el objetivo de comparar la efectividad de MFI comparado con MFP para población pediátrica. La fecha de búsqueda culminó el primero de agosto del 2012. Se incluyeron 13 ECAs (N: 882, edad promedio 8.25 a 11.3 ) de los cuales 8 fueron estudios de casos cruzados y 5 estudios paralelos. Los desenlaces primarios para hiperactividad fueron medidos en los estudios a través de escalas para profesores y padres donde se evalúa la presencia o ausencia de síntomas relacionados con TDAH. La escala más usada, con ocho ensayos, fue la de IOWA Conners versión para padres y profesores (versión revisada para 1 ensayo, versión china

para otro ensayo), también se utilizaron individualmente la escala SNAP-IV versión para padres y profesores; y la escala alemana FBB-HKS para profesores. Finalmente, en 3 estudios no se definieron las escalas utilizadas. Los resultados continuos (como cambio en los síntomas principales) fueron medidos como cambios en la media relativa de base o valores de la media primaria y desviación standard (DS). Los meta-análisis fueron conducidos para cada síntoma principal reportado en más de un estudio. Debido a que las escalas difirieron entre los estudios, se calculó el tamaño del efecto por medio de diferencia media estandarizada (SMD) e intervalo de confianza (CI) de 95%. Se emplearon modelos de efectos aleatorios para todos los análisis. Para los ensayos de casos cruzados, los resultados de ambos periodos fueron combinados para cada brazo del tratamiento. Para los estudios con múltiples brazos, solo los que tenían la intervención relevante fueron tomados en cuenta. Debido a la heterogeneidad no todos los estudios fueron incluidos en el metaanálisis. Se divide por los resultados de acuerdo a los desenlaces evaluados:

- Inatención/sobreactividad: Reporte de profesores: con 4 estudios donde no se encontró diferencia significativa entre el MFI y el MFP (SMD de  $-0.04$  (95% CI  $-0.31$  a  $0.23$ )). Reporte de padres: con 5 estudios donde no se evidenciaron diferencias significativas entre las formulaciones de metilfenidato; sin embargo, una heterogenicidad de 83% fue identificada.

- Inatención. Reporte de profesores: cuatro estudios sin significancia estadística para diferencia entre ambas formulaciones (SMD  $0.07$  (95% CI  $-0.11$  a  $0.24$ )). (b) Reporte de padres: 3 estudios sin significancia estadística para diferencia entre ambas formulaciones (SMD  $-0.12$  (95% CI  $-0.31$  to  $0.06$ )).

- Hiperactividad. Reporte de profesores: 3 estudios con resultados significativamente estadísticos a favor del MFI (SMD  $0.29$  (95% CI  $0.05$  a  $0.52$ )). Reporte de padres: dos estudios sin significancia estadística para diferencia entre ambas formulaciones (SMD  $-0.01$  (95% CI of  $-0.28$  to  $0.25$ )).

- Hiperactividad/Impulsividad. Reporte de profesores: 2 estudios sin significancia estadística para diferencia entre ambas formulaciones (SMD  $-0.00$  (95% CI  $-0.24$  to  $0.24$ )). Reporte de padres: 3 estudios donde se evidenció resultado significativamente estadístico a favor del MFP (SMD  $-0.31$  (95% CI  $-0.51$  a  $-0.08$ )).

La evaluación de efectos adversos fue encontrada en doce de los trece estudios, sin embargo, sólo once de ellos reportaron un número claro de éstos. Se encontraron 42 efectos adversos, entre los cuales, los más frecuentes fueron anorexia, dolor de cabeza, dolor abdominal e insomnio para ambas presentaciones MFI y MFP. El MFP presentó ligeramente mayor número de eventos adversos (n=578) en comparación al MFI (n=566).

#### **IV.2.2 Guías de práctica clínica**

En el año 2018 el Instituto Nacional de Excelencia en Salud (NICE, por sus siglas en inglés National Institute of Clinical Excellence) publicó una GPC para el diagnóstico y manejo de pacientes con TDAH (23). En este documento se menciona que se recomienda metilfenidato (ya sea como MFP o MFI indistintamente) para la primera línea de tratamiento para pacientes mayores de 5 años y adolescentes con TDAH. En adultos, se recomienda el uso de metilfenidato (no se menciona específicamente qué formulación) o lisdexanfetamina para el manejo de TDAH. En el caso de esta última recomendación En el momento de la publicación (marzo de 2018), no todas las preparaciones de metilfenidato tenían una autorización de comercialización del Reino Unido para tratar los síntomas del TDAH en adultos, por lo tanto se menciona que el médico prescriptor debe seguir la orientación profesional relevante, asumiendo toda la responsabilidad de la decisión. De esta forma, en adultos, se debía obtener un consentimiento informado.

En el año 2018, la Alianza de recursos canadiense para TDAH (CADDRA, por sus siglas en inglés Canadian ADHD Resource Alliance) publicó una GPC para el manejo de esta condición (24). En este documento se indica como primer línea de tratamiento los psicoestimulantes de acción prolongada, ya que su uso disminuye las múltiples dosis, aumentan la adherencia, cobertura de síntomas y respuesta al tratamiento. Adicionalmente se menciona que los preparados de acción prolongada mantienen la privacidad del paciente en contexto de la escuela, trabajo y situaciones sociales. Dentro de los agentes descritos como primera línea de tratamiento se encuentran por igual en sus presentaciones de acción prolongada, al metilfenidato, las sales de anfetamina y la lisdexanfetamina para niños desde los 6 años, adolescentes y adultos. Se menciona la opción del uso de MFI como fármaco de segunda línea terapéutica.

En 2018 se publicó para Alemania la guía basada en Evidencia y Consenso Interdisciplinario para TDAH en niños, adolescentes y adultos,(25) donde recomiendan

---

*Metilfenidato de acción prolongada para trastorno de déficit de atención e hiperactividad.  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 21-2019*

el uso de metilfenidato de acción inmediata o prolongada como único psicoestimulante de primera línea farmacológica para niños desde los 6 años, adolescentes y adultos con diagnóstico de TDAH.

En el 2019 la Asociación Americana de Pediatría, APA por sus siglas en inglés American Academy of Pediatrics (26) publica una GPC para TDAH, en donde se recomienda iniciar tratamiento farmacológico con psicoestimulantes aprobados por la FDA para niños desde los 6 años y adolescentes hasta los 18 años. Para niños de 4 a 5 años se indica como tratamiento de primera línea la terapia conductual, y de estar disponible también se menciona la posibilidad de usar el tratamiento con metilfenidato, no especifican si MFI o MFP, en caso tener poca mejoría con la terapia conductual, o persistencia moderada a severa de efectos perturbadores en la conducta. En casos de no tener implementada una terapia conductual basada en evidencias, queda a discreción del médico tratante el inicio de la terapia con metilfenidato (en menores de 6 años) para evitar retrasos en el tratamiento del paciente diagnosticado con TDAH.

En el 2017 se publicó para España la Guía de Práctica Clínica sobre las Intervenciones Terapéuticas en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH).(27) En niños y niñas en edad escolar y adolescentes solamente se recomienda el tratamiento farmacológico cuando el psicológico y/o psicopedagógico no ha dado resultados o en aquellos con afectación grave. No se recomienda el tratamiento farmacológico en niños y niñas con TDAH en edad preescolar, antes de 6 años. En adultos se recomienda como tratamiento de primera línea el farmacológico en los casos moderados a graves. Los fármacos con indicación para el TDAH en España son metilfenidato (tanto MFI como MFP), la lisdexanfetamina, la guanfacina y la atomoxetina. En España el único fármaco que tiene aprobada su indicación para el TDAH en adultos es la atomoxetina (ATX).

En el 2017 se publicó una guía para el TDAH en Mexico, donde los estimulantes como el metilfenidato y las sales de anfetamina son la primera opción de tratamiento. (28) En el caso del metilfenidato se aceptan tanto los de liberación inmediata como metilfenidato de acción prologada tipo OROS (liberación osmótica). La recomendación es para niños desde los 6 años de edad y adolescentes.

### **IV.2.3 Evaluación de tecnologías sanitaria**

En el año 2012, Calleja et al. (29) publicó una ETS para evaluar la efectividad y seguridad del metilfenidato de acción larga versus acción corta en el déficit atencional

en población entre 6 y 19 años. En esta revisión se incluyeron 6 estudios: 1 rRS, 1 estudio primario y 4 GPC, los cuales se analizaron en forma individual. Basados en el análisis de estos documentos se concluye que el metilfenidato de larga acción no resulta ser superior al metilfenidato de corta acción en términos de funcionamiento educacional, funcionamiento psicosocial, calidad de vida, con pocos efectos adversos.

En 2017 se publicó en Perú una ETS financiada por ESSALUD para evaluar la eficacia y seguridad de MFP en pacientes con diagnóstico de TDA con o sin hiperactividad.(30) Se incluyeron en el informe 1 GCP y 3 ECA's los cuales fueron analizados de forma individual. La evidencia provista por los tres ensayos clínicos no fue concluyente con respecto a la diferencia en eficacia y seguridad entre MFI y el MFP debido al alto riesgo de sesgo que existe en la metodología de los ensayos incluidos. Los médicos especialistas en psiquiatría de ESSALUD indican que el paciente debe iniciar tratamiento con MFI dado que la farmacocinética es apropiada para la fase de titulación y llegar a las dosis de mejor balance beneficio-efecto adverso que tiene el fármaco. Así coincidiendo con las recomendaciones emitidas por NICE, añadiendo que al tener MFP efectos que duran 8 horas, su uso generalmente no es de primera línea de tratamiento y una vez terminada la fase de titulación (de 3 a 6 meses) aquellos pacientes con mala o pobre adherencia al MFI podrían beneficiarse del uso de MFP como alternativa. Por lo tanto, concluyen que el Instituto de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de MFP en pacientes diagnosticados de TDA c/s hiperactividad y pobre adherencia al tratamiento con múltiples tomas.

#### **IV.2.4 Evaluaciones económicas de la región y costos.**

No se encontraron evaluaciones económicas de la región latinoamericana que evaluaran MPF vs MPI para pacientes con TDAH.

Una ETS peruana publicada en el año 2017 (antes descrita (30)) realiza un análisis de costos para la perspectiva del seguro social de salud. En este documento se refiere que el uso del MFP no significaría un gasto adicional a la Institución, de hecho, el uso del MFP constituiría un menor impacto presupuestario que el MFP, ya que el MFI significa un costo aproximado de S/ 108 al mes y S/1296 soles al año considerando 3 tomas diarias. Mientras tanto la versión de MFP, significaría una sola toma de 8 horas de acción la cual haría efecto toda una jornada laboral o escolar co una sola toma, siendo el costo de esta toma diaria S/. 42 al mes y S/. 504 al año por paciente.

Sin embargo, se realiza un análisis simple de costos. El precio unitario de la marca Concerta depende de la dosis de la tableta y oscila de 8 a 13 soles de acuerdo con el observatorio de medicamentos de DIGEMID. Entonces el costo mensual del tratamiento con MFP oscila entre 240 soles a 390 soles y al año oscila entre 2880 a 4680 soles por paciente con TDAH.

#### **IV.3 Control de calidad: valoración del riesgo de sesgo**

Se realizó la valoración de riesgo de la RS incluida de Punja 2013 y esta se presenta en el **anexo 3**. En ésta RS no se presenta ninguna debilidad crítica, Por lo tanto, la RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles.

### **V. CONCLUSIONES**

- La evidencia con respecto a metilfenidato de acción prolongada comparado con metilfenidato de acción inmediata es abundante y tiene moderada calidad metodológica. En general los estudios comparativos no muestran diferencias en la eficacia de éstas dos presentaciones. Cinco guías de práctica clínica seleccionadas recomiendan metilfenidato indistintamente de su presentación para trastorno de déficit de atención e hiperactividad y sólo una guía de práctica clínica recomienda el uso prolongado de metilfenidato como primera línea por sobre el uso de metilfenidato de acción inmediata. Una evaluación de tecnología sanitaria considera la cobertura de metilfenidato de acción prolongada sólo si existe pobre adherencia con el tratamiento de múltiples tomas mientras que otra recomienda metilfenidato indistintamente.

### **VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES**

MC elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, MC seleccionó los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactaron la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensuados con el equipo de UNAGESP. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

---

*Metilfenidato de acción prolongada para trastorno de déficit de atención e hiperactividad.  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 21-2019*

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

## **VIII. FINANCIAMIENTO**

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## IX. REFERENCIAS

1. Portela Sabari A, Carbonell Naranjo M, Hechavarría Torres M, Jacas García C. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad: algunas consideraciones sobre su etiopatogenia y tratamiento %J MEDISAN. 2016;20:553-63.
2. Rodillo BE. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en adolescentes. Revista Médica Clínica Las Condes. 2015;26(1):52-9.
3. Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. The British journal of psychiatry : the journal of mental science. 2009;194(3):204-11.
4. Agnew-Blais JC, Polanczyk GV, Danese A, Wertz J, Moffitt TE, Arseneault L. Evaluation of the Persistence, Remission, and Emergence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Young Adulthood. JAMA psychiatry. 2016;73(7):713-20.
5. Keilow M, Holm A, Fallesen P. Medical treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and children's academic performance. PLoS One. 2018;13(11):e0207905.
6. Velásquez-Molina EG, Ordóñez-Huamán C. Trastornos por uso de sustancias y trastorno por déficit de atención e hiperactividad: frecuencia en pacientes varones hospitalizados en un servicio de adicciones %J Revista de Neuro-Psiquiatría. 2015;78:73-9.
7. Primaria SedPEyA. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) [Available from: [https://www.sepeap.org/wp-content/uploads/2014/02/Ps\\_inf\\_trastorno\\_deficit\\_atencion\\_hiperactividad\\_tdah.pdf](https://www.sepeap.org/wp-content/uploads/2014/02/Ps_inf_trastorno_deficit_atencion_hiperactividad_tdah.pdf)].
8. Danielson ML, Bitsko RH, Ghandour RM, Holbrook JR, Kogan MD, Blumberg SJ. Prevalence of Parent-Reported ADHD Diagnosis and Associated Treatment Among U.S. Children and Adolescents, 2016. Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53. 2018;47(2):199-212.
9. Aragão L, Leôncio D, Alencar J, Andrade de Sousa P, Falcão J, Hazin I. Diagnosis and treatment of ADHD: Criteria used by different professional categories %J Liberabit. 2016;22:111-20.
10. Brown KA, Samuel S, Patel DR. Pharmacologic management of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a review for practitioners. Translational pediatrics. 2018;7(1):36-47.
11. Mattingly GW, Wilson J, Rostain AL. A clinician's guide to ADHD treatment options. Postgraduate medicine. 2017;129(7):657-66.
12. Salud Md. Protocolo Metilfenidato Perú [Available from: [https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/protocolos\\_psicotropicos\\_estupefacientes/protocolos/protocolo\\_metilfenidato.pdf](https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/protocolos_psicotropicos_estupefacientes/protocolos/protocolo_metilfenidato.pdf)].
13. Durand-Rivera A, Alatorre-Miguel E, Zambrano-Sánchez E, Reyes-Legorreta C. Methylphenidate Efficacy: Immediate versus Extended Release at Short Term in Mexican Children with ADHD Assessed by Conners Scale and EEG. Neurology research international. 2015;2015:207801.
14. Janssen. CONCERTA®METILFENIDATO CLORHIDRATO Comprimidos de liberación prolongada [Available from: [https://www.janssen.com/bolivia/sites/www\\_janssen\\_com\\_bolivia/files/product/pdf/concerta\\_03ago2017.pdf](https://www.janssen.com/bolivia/sites/www_janssen_com_bolivia/files/product/pdf/concerta_03ago2017.pdf)].
15. Administration USFD. FDA Drug Approval [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>].
16. Dirección General de Medicamentos IyD. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [11 de noviembre del 2019]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.



17. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). United Kingdom: The University of York; 2002. Available from: <https://www.york.ac.uk/media/crd/em62.pdf>.
18. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009;6(7):e1000100.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097.
20. Durand-Rivera A, Alatorre-Miguel E, Zambrano-Sanchez E, Reyes-Legorreta C. Methylphenidate Efficacy: Immediate versus Extended Release at Short Term in Mexican Children with ADHD Assessed by Conners Scale and EEG. Neurol Res Int. 2015;2015:207801.
21. Punja S, Zorzela L, Hartling L, Urichuk L, Vohra S. Long-acting versus short-acting methylphenidate for paediatric ADHD: a systematic review and meta-analysis of comparative efficacy. BMJ Open. 2013;3(3).
22. Golubchik P, Kodesh A, Weizman A. No Superiority of Treatment With Osmotic Controlled-Release Oral Delivery System-Methylphenidate Over Short/Medium-Acting Methylphenidate Preparations in the Rate and Timing of Injuries in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clin Neuropharmacol. 2017;40(1):11-5.
23. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence; 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/chapter/Recommendations>.
24. Canadian ADHD Practice Guidelines. Canada2018. Available from: [https://www.caddra.ca/wp-content/uploads/CADDRA-Guidelines-4th-Edition\\_Feb2018.pdf](https://www.caddra.ca/wp-content/uploads/CADDRA-Guidelines-4th-Edition_Feb2018.pdf).
25. Interdisciplinary Evidence- and Consensus-based (S3) Guideline “Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Children, Young People and Adults”. Alemania: Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF); 2018. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/028-0451\\_S3\\_ADHS\\_2018-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-0451_S3_ADHS_2018-06.pdf).
26. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. Pediatrics. 2019;144(4):e20192528.
27. Guía de Práctica Clínica sobre las Intervenciones Terapéuticas en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). España: Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad; 2017. Available from: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_574\\_TDAH\\_IACS\\_compl.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_574_TDAH_IACS_compl.pdf).
28. Guía para el manejo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2017. Available from: [http://inprf.gob.mx/clinicos/archivos/Guia\\_TDAH\\_2017.pdf](http://inprf.gob.mx/clinicos/archivos/Guia_TDAH_2017.pdf).
29. Calleja J, Uribarri J. Evaluación de la efectividad y seguridad del metilfenidato de acción larga versus acción corta en el déficit atencional en población entre 6 y 19 años: revisión sistemática. Medwave. 2012;12(8).
30. Eficacia y Seguridad de metilfenidato de liberación prolongada en pacientes con trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad. Perú: Instituto de evaluación de tecnologías en salud e investigación (IETSI); 2017. Available from: [http://www.essalud.gob.pe/ietesi/pdfs/directivas/DICT\\_026\\_SDEPFYOTS\\_DETETS\\_2017.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietesi/pdfs/directivas/DICT_026_SDEPFYOTS_DETETS_2017.pdf).

## X. ANEXOS

### Anexo 1: CRITERIOS DSM 5 PARA TRASTORNO DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD

A. Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere en el funcionamiento o desarrollo, caracterizado en 1 y/o 2
<b>1. INATENCIÓN:</b> Seis (o más) de los siguientes síntomas presentes por más de seis meses y en un grado mayor a lo esperado a su nivel de desarrollo y con impacto negativo directo en sus actividades académicas, ocupacionales y/o sociales
<b>Nota:</b> Los síntomas no son sólo la manifestación de una conducta oposicionista desafiante, hostilidad o una falla para entender tareas o instrucciones. Para adolescentes y adultos (edad 17 años o más), se requieren al menos cinco.
a) A menudo falla en atender a detalles, se equivoca en tonteras
b) Dificultad para mantener atención sostenida en tareas o juegos
c) A menudo parece no escuchar cuando le hablan
d) A menudo no sigue instrucciones, no termina los trabajos
e) Tiene dificultad para organizar sus tareas, actividades
f) Evita actividades que exigen atención mantenida (en adolescentes preparar informes, completar formularios, lecturas extensas)
g) A menudo pierde los útiles
h) Se distrae fácilmente con estímulos externos (en adolescentes incluye pensamientos no relacionados)
i) Se le olvidan las cosas (en adolescentes devolver llamados, pagar cuentas, respetar citas)
<b>2. HIPERACTIVIDAD E IMPULSIVIDAD:</b> Seis (o más) de los siguientes síntomas presentes por más de seis meses y en un grado mayor a lo esperado a su nivel de desarrollo y con impacto negativo directo en sus actividades académicas, ocupacionales y/o sociales
<b>Nota:</b> Los síntomas no son sólo la manifestación de una conducta oposicionista desafiante, hostilidad o una falla para entender tareas o instrucciones. Para adolescentes y adultos (edad 17 años o más), se requieren al menos cinco.
a) Se mueve constantemente en su asiento
b) Se para constantemente
c) A menudo corre cuando no es apropiado (en adolescentes incluye sensación de inquietud)
d) Tiene dificultad para jugar tranquilo
e) Está siempre en movimiento
f) Habla en exceso
g) Contesta antes de que se le termine la pregunta
h) Le cuesta esperar su turno
i) Interrumpe a menudo (se mete y toma el lugar de los que están haciendo otros)
3. Varios síntomas de inatención o hiperactividad-impulsividad están presentes antes de los 12 años
4. Varios síntomas de inatención o hiperactividad-impulsividad estaban presentes en dos o más ambientes (casa, colegio, con amigos o parientes, otras actividades)
5. Existe clara evidencia de que los síntomas interfieren con o reducen la calidad del funcionamiento social, académico u ocupacional
6. Los síntomas no ocurren exclusivamente en el curso de una esquizofrenia u otro trastorno psiquiátrico y no son explicables por otro trastorno mental (trastorno del ánimo, ansiedad, trastorno personalidad, intoxicación o privación de sustancias)



ANEXO 2: Dosis recomendadas de Metilfenidato acción prolongada

**Dosis iniciales recomendadas y rangos de dosis de Metilfenidato (acción prolongada).**

<i>Edad del paciente</i>	<i>Dosis inicial recomendada</i>	<i>Rango de dosis</i>
Niños de 6-12 años de edad	18 mg/día	18 mg - 54 mg/día 18 mg - 72 mg/día no exceder 2
Adolescentes de 13-17 años de edad	18 mg/día	mg/kg/día
Adultos de 18-65 años de edad	18 ó 36 mg/día	18 mg - 72 mg/día

**Conversión de dosis recomendada de regímenes previos de Metilfenidato.**

<i>Dosis Diaria Previa de Metilfenidato</i>	<i>Dosis Inicial Recomendada</i>
5 mg de Metilfenidato dos o tres veces al día	18 mg cada mañana
10 mg de Metilfenidato dos o tres veces al día	36 mg cada mañana
15 mg de Metilfenidato dos o tres veces al día	54 mg cada mañana
20 mg de Metilfenidato dos o tres veces al día	72 mg cada mañana

## ANEXO 3:

**METILFENIDATO Trastorno de déficit de atención con hiperactividad**

1. Nombre genérico o denominación común internacional (DCI) de la tecnología en evaluación:	METILFENIDATO		
2. Forma farmacéutica y concentración: 4;	Tabletas/Comprimidos de Liberación Prolongada	3. Concentración:	10 mg 20 mg LP
4. Vía de administración: 4;	Oral		
5. Presentación (unidades por envase primario): 4;	Caja de cartón con frasco de polietileno de alta densidad blanco x 7, 10, 20, 30, 56, 60 y 100 Tabletas de Liberación Prolongada		
6. Clasificación ATC: 4	N06BA04		
7. Modalidad de uso de la de la TS:	Tecnologías terapéuticas		
8. Dosificación para el uso de la TS objeto de la evaluación: 6;	<p><b>Niños</b> (a partir de los 6 años de edad) y <b>adolescentes:</b>  <b>Comprimidos:</b> Iniciar con 5 mg una o dos veces al día, con incrementos semanales de 5 a 10 mg.  La dosis diaria total debe administrarse repartida en varias tomas.  No se recomiendan dosis diarias superiores a 60 mg.</p> <p><b>Comprimidos de liberación prolongada:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar con 27 mg una vez al día por la mañana. Debe tragarse entero y no se debe masticar, partir o triturar.</li> <li>• La dosis inicial para los pacientes que no están tomando metilfenidato es de 18 mg una vez al día.</li> <li>• La dosis inicial para pacientes que están tomando metilfenidato comprimidos de 5 mg dos o tres veces al día, es de 18 mg.</li> <li>• La dosis inicial para pacientes que están tomando metilfenidato comprimidos de 10 mg tres veces al día es de 36 mg. En algunos casos puede ser apropiada una dosis de 54 mg.</li> <li>• La dosis inicial para pacientes que están tomando metilfenidato comprimidos de 15 mg tres veces al día es de 54 mg una vez al día.</li> </ul> <p><b>Adultos:</b>  <b>Comprimidos:</b> La dosis diaria media es de 20 a 30 mg y se administra en 2 o 3 tomas separadas.</p> <p><b>Comprimidos de liberación prolongada:</b> La dosis inicial recomendada para pacientes que actualmente están tomando metilfenidato es de 18 a 36 mg una vez al día. Se puede aumentar la dosis a incrementos de 18 mg por semana hasta un máximo de 108 mg.</p>		
9. Indicaciones: 5;	Para el tratamiento de trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH),		

10.	Ámbito de administración:	Ambulatorio
11.	Nivel de atención en la que se Utiliza la TS (según la clasificación del MINSA):	I; II; III
12.	Se encuentra en el PNUME: <sup>2;</sup>	<input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Se encuentra en el petitorio farmacológico EsSalud: <sup>3;</sup> como liberación inmediata <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
13.	Mecanismo de acción: <sup>8; 9</sup>	<p>Metilfenidato presenta una actividad similar a la de las anfetaminas. El metilfenidato ejerce muchos de sus efectos a través del bloqueo de la absorción de dopamina en las neuronas adrenérgicas centrales, en contraste con las anfetaminas y la cocaína que aumentan la liberación de catecolaminas como mecanismo primario. El metilfenidato bloquea las proteínas de transporte o transportador de dopamina. Como resultado, se incrementa la actividad simpaticomimética en el sistema nervioso central.</p> <p>La estimulación del SNC inducida por el metilfenidato produce una disminución de la sensación de fatiga, un aumento en la actividad motora y del estado de alerta mental, una leve euforia y pensamiento más brillantes. Puede ocurrir un leve efecto anoréxico. A diferencia de las anfetaminas y la cocaína, la dependencia física es infrecuente con el uso clínico normal en las dosis terapéuticas. El uso crónico de metilfenidato puede conducir a la tolerancia de los efectos secundarios y dependencia psíquica, similar a los de otros psicoestimulantes.</p>
14.	Sinergias con otros medicamentos: <sup>11</sup>	<p>Solo se ha encontrado un estudio para pacientes con síndrome de fatiga crónica (CFS): Methylphenidate hydrochloride plus a CFS Nutrient Formula, ambos tomados dos veces al día, proporciona a los pacientes con CFS combustible celular y cofactores (aminoácidos, antioxidantes y cofactores mitocondriales), mientras que metilfenidato en dosis bajas proporciona un catalizador metabólico para mejorar Metabolismo celular.</p>
15.	Antagonismos con otros medicamentos: <sup>8;</sup>	<p>No se recomienda el metilfenidato para uso con:</p> <p>Litio, debido los efectos de ambosr agentes en los trastornos del humor.</p> <p>Los medicamentos estimulantes a veces pueden empeorar un trastorno conductual existente como mania.</p> <p>La carbamazepina puede reducir las concentraciones sanguíneas de metilfenidato, con lo que puede conducir a una disminución en los efectos farmacológicos.</p>
16.	Interacciones: <sup>6;</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede disminuir la eficacia de fármacos utilizados para tratar la hipertensión.</li> <li>• El alcohol puede exacerbar los efectos adversos que los psicofármacos ejercen sobre el sistema nervioso central.</li> <li>• Interacción potencial con los anticoagulantes cumarínicos, algunos antiepilépticos (fenobarbital, fenitoína, primidona), la fenilbutazona y los antidepresivos tricíclicos.</li> <li>• No debe utilizarse en pacientes que están siendo tratados (actualmente o en las 2 semanas previas) con inhibidores de la MAO.</li> <li>• Con agentes vasopresores, debido a los posibles incrementos de la presión sanguínea.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Con anestésicos halogenados hay riesgo de aumento repentino de presión arterial durante la cirugía, por lo que el tratamiento con metilfenidato no debería usarse en el día de la cirugía.</li> </ul>
17. Eventos adversos esperados: 6;	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Al inicio del tratamiento con frecuencia se puede observar nerviosismo, inquietud e insomnio.</li> <li>• Pérdida de apetito es frecuente, pero pasajera.</li> <li>• Dolor abdominal superior, náuseas y vómitos son frecuentes y generalmente ocurren al comienzo del tratamiento y pueden aliviarse mediante la ingestión simultánea de alimentos.</li> <li>• Con frecuencia son: nasofaringitis, tos, agresión, ansiedad, labilidad emocional, cefalea, mareo, discinesia, taquicardia, palpitaciones, arritmias, variaciones de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca (por lo general un incremento), exantema, prurito, urticaria, fiebre, alopecia, artralgias, visión borrosa, vértigo, resequead de boca, hiperhidrosis e irritabilidad.</li> </ul>
18. Reacciones adversas reportadas: 1;	<p><b>Trastornos psiquiátricos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Frecuentes:</b> labilidad emocional, agresividad, agitación, ansiedad, depresión, irritabilidad, comportamiento anormal, cambios de humor, tics, insomnio inicial, comportamiento depresivo, disminución de la libido, bruxismo y ataque de pánico.</li> <li>• <b>Muy rara:</b> intento de suicidio (incluyendo suicidio consumado), humor depresivo transitorio, pensamientos anormales, apatía, comportamientos repetitivos, prestar excesiva atención.</li> </ul>
19. Contraindicaciones: 1;	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidad al metilfenidato.</li> <li>• Feocromocitoma</li> <li>• Hipertiroidismo o tirotoxicosis</li> <li>• Diagnóstico o antecedentes de depresión grave, anorexia nerviosa/trastornos de anorexia, tendencias suicidas, síntomas psicóticos, trastornos de ánimo severos, manía, esquizofrenia, trastorno de la personalidad psicopática/borderline</li> <li>• Diagnóstico o antecedentes de trastorno bipolar (efectivo) grave y episódico (Tipo I) que no está bien controlado.</li> <li>• Trastornos cardiovasculares pre-existentes incluyendo hipertensión grave, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial oclusiva, angina, enfermedad cardíaca congénita hemodinámica significativa, cardiomiopatía, infarto de miocardio, arritmias potencialmente mortales y canalopatías (trastornos provocados por la disfunción de los canales iónicos)</li> <li>• Trastornos cerebrovasculares pre-existentes, aneurisma cerebral, anomalías vasculares incluyendo vasculitis o apoplejía.</li> <li>• Drogodependencia o alcoholismo.</li> </ul>

<p>20. Ajuste de dosis: 9; 6</p>	<p>Si se produce un empeoramiento de los síntomas u otros eventos adversos, la dosis debe ser reducida o, de ser necesario, debe suspenderse el medicamento. Si no se observa mejoría después del ajuste apropiado de la dosis durante un período de un mes, debe suspenderse el medicamento. La dosis se puede ajustar en incrementos de 18 mg hasta un máximo de 54 mg/día en niños y 72 mg/día en adolescentes, tomados una vez al día por la mañana. El ajuste de dosis se recomienda realizarlo en intervalos semanales.</p>
<p>21. Precauciones: 1; 6;</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No debe utilizarse en niños menores de 6 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo.</li> <li>• <b>Estado cardiovascular:</b> Los pacientes candidatos a utilizar este medicamento debe tener una historia detallada (incluyendo antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca o inexplicada o arritmia maligna), un examen físico para evaluar presencia de trastornos cardíacos. Los pacientes que desarrollen síntomas como palpitaciones, dolor opresivo en el pecho, síncope sin explicación, disnea u otros síntomas que indiquen trastorno cardíaco con el tratamiento con este medicamento, deben pasar una evaluación inmediata. Pacientes que se vean afectados con el aumento de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca. Vigilar el estado cardiovascular. Registrar la presión arterial y el pulso en una curva de percentiles en cada ajuste de dosis y después de cada seis meses.</li> <li>• <b>Trastornos psiquiátricos:</b> <b>Tendencia suicida:</b> los pacientes que presenten ideas o comportamientos suicidas deben ser evaluados inmediatamente, evaluar además la interrupción del medicamento. Crecimiento</li> <li>• <b>Crecimiento:</b> En niños durante el uso prolongado provoca aumento de peso corporal y un retraso del crecimiento moderado. De ser necesario debe interrumpirse el tratamiento en pacientes que no crezcan o aumenten de peso como se espera.</li> <li>• <b>Priaprismo:</b> erecciones prolongadas y dolorosas.</li> </ul> <p><b>Pautas de tratamiento especiales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos mayores: No ha sido evaluado su uso.</li> <li>• Insuficiencia renal o hepática: No existe experiencia en estos pacientes.</li> </ul>
<p>22. Información de la vigilancia post-comercialización: 1;</p>	<p>Trastornos óseos, musculoesqueleticos y del tejido conectivo: artralgia, mialgia, espasmos musculares y rabdomiolisis</p>
<p>23. Alertas sanitarias de eventos adversos: 10;</p>	<p>Metilfenidato, puede causar, en raras ocasiones, erecciones prolongadas y a veces dolorosas conocidas como priapismo</p>
<p>24. Equipos o suministros necesarios para usar la TS:</p>	<p>NA</p>

## I. SECCIÓN: REPORTE DE REGISTROS SANITARIOS(RS) VIGENTES EN EL PAÍS PARA LA TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

*Metilfenidato de acción prolongada para trastorno de déficit de atención e hiperactividad.  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 21-2019*



N°	Nombre comercial	Registro Sanitario	Indicación	Titular del RS	Fecha de vencimiento del RS
1	CONCERTA 36 mg Tableta de liberación prolongada	EE02810		JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A.	30/3/2021
2	CONCERTA 18 mg Tableta de liberación prolongada	EE02924		JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A.	18/4/2021
3	CONCERTA 54 mg Tableta de liberación prolongada	EE02932		JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A.	20/4/2021
4	ARADIX RETARD 20 mg Comprimido de liberación prolongada	EE03701		FARMINDUSTRIA S.A.	<b>1/4/2019</b>
5	CONSIV 18mg Comprimido de liberación prolongada	EE07576		TECNOFARMA S.A.	<b>19/7/2024</b>
6	CONSIV 36 mg Comprimido de liberación prolongada	EE07578		TECNOFARMA S.A.	<b>19/7/2024</b>
7	CONSIV 54mg Comprimido de liberación prolongada	EE07580		TECNOFARMA S.A.	<b>19/7/2024</b>
8	CONSIV 27 mg Comprimido de liberación prolongada	EE07581		TECNOFARMA S.A.	<b>19/7/2024</b>

## II. FUENTES BIBLIOGRÁFICAS:

1. R.D. No 10881-2017-DIGEMID/DPF/MINSA (02-11-2017).
2. RM\_1361-2018 Petitorio 2018
3. compilacion\_petitorio\_farmacologico\_ESSALUD\_2017
4. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>
5. Lubeth Masías-Arias, Luis Fiestas-Teque. Psicosis desencadenada por metilfenidato en un adolescente con trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Methylphenidate-induced psychosis in an adolescent patient with attention deficit hyperactivity disorder.
6. Protocolo Metilfenidato.  
[https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/protocolos\\_psicotropicos\\_estupefacientes/protocolos/protocolo\\_metilfenidato.pdf](https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/protocolos_psicotropicos_estupefacientes/protocolos/protocolo_metilfenidato.pdf)
7. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria No 026-SDEPFyOTS-IETSI-2017 Eficacia y seguridad de Metilfenidato de liberación prolongada en pacientes con trastornos de déficit de atención con o sin hiperactividad. Junio 2017.

*Metilfenidato de acción prolongada para trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 21-2019*

8. Vademecum. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m028.htm>
9. CONCERTA®. METILFENIDATO CLORHIDRATO. Comprimidos de liberación prolongada.
10. Alerta DIGEMID No 31-2014 Metilfenidato: riesgo de erecciones prolongadas. [https://web2.redcimlac.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=612:alerta-digemid-no-31-2014-metilfenidato-riesgo-de-erecciones-prolongadas&cat](https://web2.redcimlac.org/index.php?option=com_content&view=article&id=612:alerta-digemid-no-31-2014-metilfenidato-riesgo-de-erecciones-prolongadas&cat)
11. The Synergy Trial: Methylphenidate Plus a CFS-Specific Nutrient Formula as a Treatment for Chronic Fatigue Syndrome. U.S. National Library of Medicine. NCT01966276

**III. FECHA DE CONSULTA:** Octubre de 2019

## Estrategias de búsqueda en bases de datos

Fuentes de búsqueda	Términos de búsqueda	N de estudios
Pubmed	(Methylphenidate[MeSH] OR methylphenidate[tiab] OR Methylphenidate Hydrochloride[tiab] OR Hydrochloride, Methylphenidate[tiab]) AND (Extended-release* OR prolonged-release* OR long-acting) AND (Attention Deficit Disorder with Hyperactivity[MeSH] OR ADDH[tiab] OR hyperkinetic syndrome*[tiab] OR attention deficit disorder*[tiab] OR Attention Deficit-Hyperactivity Disorder[tiab])	395
<u>LILACS</u>	(mh:metilfenidato) AND (mh:Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad) AND ( db:("LILACS"))	57
<u>COCHRANE</u>	"methylphenidate" in Title Abstract Keyword AND "attention-deficit hyperactivity disorder" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	10

## Estrategias de búsqueda en literatura gris

Fuentes de búsqueda	Términos de búsqueda
<u>TRIPDATABASE</u> , <u>GOOGLE SCHOLAR</u> , <u>PROYECTO DIME</u>	"methylfenidate", metilfenidato", "trastorno de déficit de atención e hiperactividad", "attention déficit hyperactivity disorder", "health technology assessment", "economic evaluation", "clinical guidelines", "evaluación de tecnología sanitaria", "guía de práctica clínica"

**EVALUACIÓN DE RIESGO PARA REVISIÓN SISTEMÁTICA INCLUIDA  
(AMSTAR2)**

**Tabla 3.** Herramienta AMSTAR 2 para la valoración de calidad de revisiones sistemáticas.

	(PUNJA et al. 2013)
<b>1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?</b>	1
<b>2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?</b>	1
<b>3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?</b>	1
<b>4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?</b>	1
<b>5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?</b>	1
<b>6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?</b>	1
<b>7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?</b>	1
<b>8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?</b>	1
<b>9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?</b>	1
<b>10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?</b>	1
<b>11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?</b>	1
<b>12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?</b>	1

<b>13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?</b>	1
<b>14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?</b>	1
<b>15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?</b>	NA
<b>16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?</b>	1
<b>Observaciones</b>	
<b>Puntaje global</b>	15

---