

Tratamientos para niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención/hiperactividad: ¿cuál es la base de la evidencia hasta ahora?

Samuele Cortese, Rocío Roselló-Miranda

Resumen. La evidencia obtenida a partir de estudios empíricos constituye un elemento clave que, junto con la preferencia del paciente y la consideración de su estado clínico y circunstancias particulares, debería tenerse en cuenta en el proceso de toma de decisiones clínicas. Este artículo proporciona una visión global de la evidencia actual en relación con el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), y expone los resultados de los más recientes metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados que evalúan los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. En general, los recientes metaanálisis disponibles muestran que los psicoestimulantes, y en menor medida los no psicoestimulantes, son eficaces en términos de control de los síntomas nucleares del TDAH, al menos a corto plazo, y que la eficacia para tratar los síntomas nucleares del TDAH de los tratamientos no farmacológicos (programas comportamentales, dietas, entrenamientos cognitivos y *neurofeedback*) continúa siendo dudosa, aunque algunas intervenciones terapéuticas no farmacológicas son eficaces para resolver problemas asociados al trastorno, como las intervenciones conductuales para las conductas oposicionistas y las habilidades parentales, y el entrenamiento cognitivo para los déficits en la memoria de trabajo. No obstante, la mayoría de los ensayos controlados aleatorizados son ensayos de eficacia a corto plazo con muestras de pacientes reclutadas en poblaciones seleccionadas y, como tal, no son completamente ilustrativos para la práctica clínica diaria. Con el fin de establecer una conexión entre la evidencia teórica y la práctica clínica diaria, tenemos ensayos clínicos comparativos, ensayos pragmáticos, ensayos retirada-placebo, metaanálisis en red y metaanálisis con datos del paciente individual.

Palabras clave. Intervenciones farmacológicas. Intervenciones no farmacológicas. Metaanálisis. TDAH.

Introducción

Debido a su elevada prevalencia, el significativo impacto en la calidad de vida y el coste económico asociado [1], la elección de las estrategias de tratamiento más apropiadas para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es crucial para mitigar el deterioro de los pacientes y reducir el impacto de los costes en la sanidad pública. Aunque los fármacos se usan habitualmente, un porcentaje considerable de pacientes, padres e incluso facultativos tiene reservas en cuanto al uso de medicación basándose en una serie de preocupaciones: falta de respuesta, efectos adversos (aunque generalmente pueden manejarse sin necesidad de interrumpir el fármaco [2]), costes/beneficios a largo plazo, pobre adhesión al tratamiento y baja predisposición personal. Como consecuencia, en las últimas décadas han aumentado las investigaciones y la aplicación de estrategias no farmacológicas, incluyendo, entre otras, intervenciones conductuales, modificación de la dieta, entrenamientos cognitivos y *neurofeedback*.

Dado el amplio abanico de intervenciones propuestas, los facultativos, los pacientes y sus familias pueden sentirse algo confusos a la hora de seleccionar las estrategias de tratamiento para el TDAH. Hay que tener en consideración las preferencias del paciente y su estado clínico, así como sus circunstancias individuales. Además, otro elemento clave en la toma de decisiones clínicas para diseñar la estrategia de tratamiento más apropiada es la evidencia obtenida de ensayos empíricos, en particular de los más rigurosos, como los ensayos controlados aleatorizados (ECA).

En relación con el TDAH, existe un número cuantioso de ECA. Una rápida búsqueda bibliográfica en PubMed, empleando las siguientes palabras clave: (*ADHD* [tiab] OR *Attention Deficit* [tiab] OR *Hyperkinetic Syndrome* [tiab]) AND (*randomized* [tiab] OR *randomised* [tiab] OR *RCT* [tiab]), obtuvo 1.445 referencias (búsqueda realizada el 10.01.2017). Este gran volumen de referencias queda resumido en diversos metaanálisis, que deberían ayudar a facultativos, pacientes y familiares a comprender me-

Department of Psychology; Developmental Brain-Behaviour Laboratory; University of Southampton; Highfield Campus; Clinical and Experimental Sciences (CNS and Psychiatry) and Solent NHS Trust; Southampton, Reino Unido (S. Cortese). New York University Child Study Center; Nueva York, Estados Unidos (S. Cortese). Hospital Arnau de Vilanova; Valencia, España (R. Roselló-Miranda).

Correspondencia:

Samuele Cortese, M.D., Ph.D. Academic Unit of Psychology. University of Southampton. SO17 1BJ Southampton (United Kingdom).

E-mail:

samuele.cortese@gmail.com

Declaración de intereses:

Los autores declaran la inexistencia de conflictos de interés en relación con este artículo.

Aceptado tras revisión externa:

20.01.17.

Cómo citar este artículo:

Cortese S, Roselló-Miranda R. Tratamientos para niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención/hiperactividad: ¿cuál es la base de la evidencia hasta ahora? *Rev Neurol* 2017; 64 (Supl 1): S3-7.

© 2017 Revista de Neurología

por los hallazgos globales más significativos extraídos de ECA.

En este artículo revisamos, en primer lugar, los últimos metaanálisis de ECA sobre tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en el TDAH, y subrayamos la importancia de sus resultados para la elección de un tratamiento adecuado en la práctica clínica diaria con niños y adolescentes con TDAH. Después sugerimos algunas líneas de investigación en este campo que interconecten la investigación teórica con la práctica clínica diaria.

Metaanálisis sobre tratamientos no farmacológicos en el TDAH

La síntesis más actualizada sobre evidencia de los tratamientos no farmacológicos para niños y adolescentes con TDAH ha sido proporcionada en un conjunto de metaanálisis del European ADHD Guidelines Group (EAGG) (Grupo Europeo de Directrices para el TDAH), realizados por un grupo de trabajo perteneciente al European Network for Hyperkinetic Disorders (EUNETHYDIS) (Red Europea para Trastornos Hiperkinéticos). En 2013, el EAGG publicó la primera revisión sistemática/metaanálisis [3] sobre la eficacia de las intervenciones comportamentales, intervenciones dietéticas (dietas restrictivas, exclusión de colorantes alimentarios artificiales y suplementos de ácidos grasos), entrenamiento cognitivo y *neurofeedback* en el tratamiento de los síntomas nucleares del TDAH (por ejemplo, inatención, hiperactividad e impulsividad). La revisión sistemática incluyó únicamente ECA y consideró dos tipos de resultados: los estimados por sujetos no ciegos a la condición (tratamiento activo o control, por ejemplo, padres involucrados en programas de entrenamiento para padres) y los estimados por sujetos ciegos (por ejemplo, profesores en intervenciones conductuales implementados por padres). Los resultados del metaanálisis fueron extraordinariamente diferentes dependiendo del tipo de evaluador. Cuando se trataba de evaluadores no ciegos, todas las intervenciones dietéticas, el entrenamiento cognitivo y el *neurofeedback* resultaban más eficaces que la alternativa control en la reducción de síntomas nucleares del TDAH. No obstante, cuando se consideraron las evaluaciones más rigurosas y probablemente ciegas, tan sólo la administración de suplementos de ácidos grasos y la exclusión de colorantes alimentarios artificiales se mantuvieron más eficaces que la intervención control, aunque con tamaños del efecto pequeños (diferencia de media estandarizada, DME: 0,16 y 0,42), lo que muestra que

estas intervenciones tienen un impacto clínico modesto sobre los síntomas nucleares del TDAH.

A continuación, el EAGG publicó una serie de revisiones sistemáticas actualizadas sobre intervenciones no farmacológicas individuales que se focalizaron no solo en los síntomas nucleares del TDAH, sino también en los problemas asociados al trastorno. Un metaanálisis [4] centrado específicamente en intervenciones conductuales, publicado en 2014 (y, por consiguiente, con estudios adicionales respecto al publicado en 2013), confirmó que cuando se toman en consideración posibles estimaciones ciegas, estas intervenciones no son significativamente más eficaces que la situación control. Sin embargo, incluso considerando estimaciones posiblemente ciegas, las intervenciones comportamentales eran significativamente más eficaces que la situación control en relación con aspectos importantes sobre el TDAH, principalmente problemas en la crianza (DME para crianza positiva: 0,63; DME para crianza negativa: 0,43) y de conducta (DME: 0,31). Otro metaanálisis [5] publicado en 2015 focalizado en entrenamiento cognitivo, una vez más, confirma la no superioridad del entrenamiento cognitivo respecto a la situación control en el abordaje de síntomas nucleares del TDAH cuando se toman en cuenta las posibles estimaciones ciegas. No obstante, el entrenamiento cognitivo resultó eficaz en la mejoría de la memoria de trabajo verbal y visual, que se encuentra afectada en un porcentaje considerable de niños con TDAH. Asimismo, el metaanálisis sugiere que, para mejorar los síntomas del TDAH, puede ser más eficaz el entrenamiento de varios aspectos neuropsicológicos que centrarse solamente en uno. El metaanálisis más reciente [6] realizado por el EAGG abordó la eficacia del *neurofeedback*. En línea con el metaanálisis previo, este último indicó que, cuando se consideran estimaciones rigurosas probablemente ciegas, el *neurofeedback* no tiene mayor eficacia que la condición control sobre los síntomas nucleares del TDAH. Además, el metaanálisis no ofreció apoyo a la eficacia del *neurofeedback* sobre resultados neuropsicológicos o académicos.

El EAGG no encontró un número suficiente de ECA para poder incluir en el metaanálisis otras intervenciones no farmacológicas.

Metaanálisis sobre tratamientos farmacológicos en el TDAH

En este apartado nos centraremos en los fármacos para el TDAH, con y sin licencia. En concreto, re-

visaremos los más recientes metaanálisis sobre metilfenidato, derivados anfetamínicos, atomoxetina, clonidina, guanfacina, modafinilo y bupropión.

Metilfenidato

En 2015, un grupo Cochrane, dirigido por Storebø, publicó un metaanálisis [7] sobre la eficacia y la tolerabilidad del metilfenidato en niños y adolescentes. Incluyó 38 ensayos de grupos paralelos y 147 ensayos cruzados. Como principal resultado halló un tamaño del efecto (TE) de 0,77 (síntomas de TDAH evaluados por los profesores). En general, no obtuvo evidencia de la asociación entre un incremento de efectos adversos graves y el uso de metilfenidato. El metilfenidato se asoció con un riesgo mayor de problemas de sueño (60%) y de pérdida de apetito (266%), aunque cabe señalar que la mayor parte de los estudios era a corto plazo y normalmente estos efectos adversos se atenúan con el paso del tiempo.

Usando el sistema GRADE, Storebø et al evaluaron la evidencia como baja y concluyeron que, debido a ello, la magnitud real de los efectos del metilfenidato permanece dudosa. No obstante, diversos autores han criticado el abordaje usado por Storebø y sus colaboradores para evaluar el nivel de evidencia, subrayando que los métodos empleados eran demasiado rigurosos y, al corregir las imprecisiones en el metaanálisis de Storebø et al, el tamaño real del efecto del metilfenidato era 0,90, uno de los más elevados en psiquiatría y en medicina, en general [8]. Por tanto, debido a la controversia actual, la magnitud del efecto real del metilfenidato continúa siendo objeto de debate.

Derivados anfetamínicos

Otro metaanálisis del grupo Cochrane, publicado en 2016 por Punja et al [9], que incluyó 23 ensayos, concluyó que las anfetaminas son superiores al placebo en el tratamiento de los síntomas del TDAH, aunque la magnitud del efecto era diferente dependiendo del evaluador (TE: padre, 0,57; profesor, 0,55; facultativo, 0,84). Los efectos adversos más comúnmente comunicados fueron la pérdida de apetito (riesgo relativo, RR: 6,31; intervalo de confianza al 95%, IC 95%: 2,58-15,46), el insomnio (RR: 3,8; IC 95%: 2,12-6,83) y las molestias abdominales (RR: 1,44; IC 95%: 1,03-2). De manera similar al metaanálisis sobre metilfenidato realizado por Storebø et al, los autores concluyeron que la mayoría de los estudios incluidos contaba con un alto riesgo de sesgos y la calidad global de la evidencia os-

cilaba entre baja y muy baja en gran parte de los resultados.

Atomoxetina

Un metaanálisis efectuado por Schwartz y Correll [10], publicado en 2014, evaluó 53 ECA doble ciego. Los autores concluyeron que la atomoxetina era superior al placebo en el tratamiento de los síntomas del TDAH en general (TE: 0,64; IC 95%: 0,56-0,71), síntomas de hiperactividad/impulsividad (TE: 0,67; IC 95%: 0,53-0,81) e inatención (TE: 0,59; IC 95%: 0,51-0,67). En general, el 44,4% de los pacientes tratados con atomoxetina, en contraste con el 21,4% de los pacientes tratados con placebo, mejoró un 40% (número necesario a tratar: 4). Todas las causas de abandono del tratamiento con atomoxetina fueron similares a las notificadas en el tratamiento con placebo, y el abandono ocasionado por ineficacia fue inferior y el abandono debido a efectos adversos fue mayor.

Agonistas α_2

Un metaanálisis publicado en 2014 por Hirota et al [11] incluyó 12 ensayos. La monoterapia con agonistas α_2 redujo significativamente los síntomas del TDAH en general (TE: 0,59), la hiperactividad/impulsividad (TE: 0,56), la inatención (TE: 0,57) y los síntomas oposicionistas desafiantes asociados (TE: 0,44). En monoterapia, los agonistas α_2 tuvieron una menor tasa de abandono en relación con todas las causas y con la ineficacia respecto al placebo; sin embargo, la interrupción del tratamiento asociada a la intolerancia fue similar, a pesar de la significativa aparición de fatiga, sedación y somnolencia, e incluso otros efectos, en mayor medida: hipotensión (clonidina de liberación inmediata), bradicardia (clonidina de liberación inmediata) y prolongación del intervalo QTc (guanfacina de liberación prolongada).

Conclusiones generales de los resultados aportados por metaanálisis de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en el TDAH

En definitiva, basándonos en la evidencia disponible, podemos afirmar que los tratamientos farmacológicos son más eficaces que el placebo para los síntomas nucleares del TDAH, al menos a corto plazo, con un TE medio-alto. No obstante, no existe evidencia, basada en evaluaciones ciegas, que indique la eficacia de las intervenciones no farmaco-

lógicas en el tratamiento para los síntomas nucleares del TDAH, a pesar de su posible impacto en los síntomas asociados al trastorno (como la intervención conductual, que es eficaz en conductas oposicionistas, o el entrenamiento cognitivo, en los déficits en la memoria de trabajo). Con respecto a la eficacia comparativa de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, un metaanálisis previo [12] intentó determinar hasta qué punto la combinación de los programas psicosociales y el tratamiento con metilfenidato eran más eficaces que cualquiera de estas dos intervenciones individuales. Los autores encontraron que mientras que el tratamiento con metilfenidato y el tratamiento combinado mostraban un efecto de la muestra grande en lo que se refiere a los síntomas de TDAH, los tratamientos psicosociales mostraron un efecto de la muestra medio. Un patrón similar emergió para el trastorno oposicionista y otras intervenciones conductuales. Las distintas formas de tratamiento mostraron todas un patrón comparable de tamaño del efecto medio en lo que se refiere a conducta social, mientras que, con respecto al funcionamiento académico, todos los tratamientos presentaron un TE pequeño. No obstante, este metaanálisis se realizó hace 10 años aproximadamente e incluía un número muy limitado de ensayos, por lo que necesitaría actualizarse con estudios más recientes y aplicando una metodología apropiada que permitiese la síntesis de datos comparativos.

Perspectivas futuras

La mayor parte de la evidencia empírica disponible hace referencia a ECA basados en la eficacia a corto plazo comparando un tratamiento farmacológico o no farmacológico individualmente con un grupo controlado (placebo o control sin fármaco). Es necesario obtener una evidencia adicional en varias direcciones.

En primer lugar, en este campo resulta fundamental disponer de más estudios comparativos para evaluar la evidencia entre diferentes intervenciones en el TDAH. En segundo lugar, la mayoría de los ECA de eficacia sobre los efectos se evalúa en circunstancias ideales, apoyada en participantes altamente seleccionados, y refleja pobremente la rutina de cuidados del paciente; es necesaria la realización en este campo de más ensayos pragmáticos, cercanos al contexto clínico real. En tercer lugar, y como ya se ha señalado, la mayoría de los ECA se realiza a corto plazo. Dado que los ECA a largo plazo no son factibles por claras razones éticas, The National

Institute for Health and Care Excellence y otros grupos profesionales han defendido el uso de los diseños de retirada: pacientes en tratamiento estable durante un largo período que de manera aleatoria son asignados a la rama de continuación del tratamiento o a placebo, con el fin de estudiar los efectos a largo plazo de distintos tratamientos farmacológicos. En cuanto a la síntesis de la evidencia, los metaanálisis en red [13,14], que permiten comparar y clasificar los tratamientos disponibles incluso cuando no han sido comparados en estudios individuales, son necesarios para informar a los clínicos sobre las estrategias terapéuticas disponibles más efectivas. Probablemente, una de las cuestiones más importantes para los clínicos es cuál es el tratamiento más efectivo según el perfil de los pacientes. Esta pregunta sólo puede responderse de manera apropiada mediante la sustracción de información de grandes bases de datos diferentes con acceso a su vez a datos individualizados para cada paciente. Esta técnica se conoce como metaanálisis de datos individuales de pacientes. Finalmente, la evidencia sobre cómo aplicar y secuenciar las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas a los pacientes es todavía limitada y, sin duda alguna, es un área de interés para el futuro de la investigación.

Esperamos que sea la evidencia empírica la que informe a la práctica clínica de cada día con el fin de mejorar la calidad de nuestros tratamientos y la calidad de vida de los pacientes a los que atendemos.

Bibliografía

1. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15020.
2. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, et al. Practitioner review: current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54: 227-46.
3. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 275-89.
4. Daley D, Van der Oord S, Ferrin M, Danckaerts M, Doepfner M, Cortese S, et al. Behavioral interventions in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials across multiple outcome domains. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53: 835-47.
5. Cortese S, Ferrin M, Brandeis D, Buitelaar J, Daley D, Dittmann RW, et al. Cognitive training for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54: 164-74.
6. Cortese S, Ferrin M, Brandeis D, Holtmann M, Aggensteiner P, Daley D, et al. Neurofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016; 55: 444-55.

7. Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB, Nilausen TD, Skoog M, Holmskov M, et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 11: CD009885.
8. Banaschewski T, Buitelaar J, Chui CS, Coghill D, Cortese S, Simonoff E, et al. Methylphenidate for ADHD in children and adolescents: throwing the baby out with the bathwater. *Evid Based Ment Health* 2016; 19: 97-9.
9. Punja S, Xu D, Schmid CH, Hartling L, Urichuk L, Nikles CJ, et al. N-of-1 trials can be aggregated to generate group mean treatment effects: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2016; 76: 65-75.
10. Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53: 174-87.
11. Hirota T, Schwartz S, Correll CU. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53: 153-73.
12. Van der Oord S, Prins PJ, Oosterlaan J, Emmelkamp PM. Efficacy of methylphenidate, psychosocial treatments and their combination in school-aged children with ADHD: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2008; 28: 783-800.
13. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Mayhew AD, Page MJ, Ridaio M, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: protocol for a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Syst Rev* 2015; 4: 19.
14. Cortese S, Adamo N, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Bhatti S, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological interventions for attention-deficit/hyperactivity disorder in children, adolescents and adults: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: e013967.

Treatments for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: what is the evidence base to date?

Summary. The evidence base from empirical studies is one of the elements, along with patients' preference and consideration of particular clinical state and circumstances, that should be taken into account in the process of clinical decision making. This paper provides an overview of the current evidence base for the treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder (ADHD), drawing on the results of the most recent meta-analyses of randomized controlled trials assessing the pharmacological and non-pharmacological treatment of ADHD. Overall, available recent meta-analyses show that psychostimulants, and, although to a less extent, non psychostimulants, are efficacious in terms of control of core ADHD symptoms, at least in the short term; and although the efficacy of non-pharmacological treatments (behavioral interventions, diet, cognitive training and neurofeedback) for ADHD core symptoms remains uncertain, some non-pharmacological approach are efficacious for ADHD-related problems, such as behavioral interventions for oppositional problems and parenting skills, and cognitive training for working memory deficits. However, most of the available randomized controlled trials are short-term efficacy trials recruiting selected populations of patients and, as such, they are not fully informative for the daily clinical practice. Head-to-head trials, pragmatic trials, placebo-withdrawal trials, network meta-analyses and individual patient data meta-analyses are encouraged in the field to bridge the gap between theoretical evidence and daily clinical practice.

Key words. ADHD. Meta-analysis. Non pharmacological interventions. Pharmacological interventions.