



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA N° 026-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE METILFENIDATO DE LIBERACIÓN  
PROLONGADA EN PACIENTES CON TRASTORNO DE DEFICIT DE  
ATENCIÓN CON O SIN HIPERACTIVIDAD**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN-IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Junio, 2017*



**IETSI**  
INSTITUTO  
DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS  
EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN

## EQUIPO REDACTOR



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
4. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
5. Francis Janice Rojas Rodríguez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Elard Bottoni Tito - Médico Psiquiatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD
7. Enrique Villavicencio Olarte - Médico Psiquiatra, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - ESSALUD
8. Juan Carlos Ocampo Zegarra - Médico Psiquiatra, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - ESSALUD

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de metilfenidato de liberación prolongada en pacientes con trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 026-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

## LISTA DE ABREVIATURAS



DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
ECA	Ensayos Clínicos Aleatorizados
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
LI	Liberación inmediata
LP	Liberación prolongada
MPH	Metilfenidato
MPH-LI	Metilfenidato de liberación inmediata
MPH-LP	Metilfenidato de liberación prolongada
NICE	National Institute for Care and Health Excellence
ODD	Desorden-Oposicional-Desafiante
OROS-MPH	Metilfenidato de liberación prolongada
RS	Revisión Sistemática
SNAP-IV-26	Cuestionario Swanson, Nolan y Pelham Cuarta Edición de 26 ítems
SNAP-IV-18	Cuestionario Swanson, Nolan y Pelham Cuarta Edición de 18 ítems
RS	Revisión Sistemática
TDAH	Trastorno de déficit de atención e hiperactividad

## CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO .....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES .....	7
B. ASPECTOS GENERALES.....	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS.....	9
III. METODOLOGIA .....	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	13
IV. RESULTADOS.....	14
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	15
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	15
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA .....	15
ii. ENSAYOS CLÍNICOS.....	17
V. DISCUSIÓN .....	24
VI. CONCLUSIONES.....	26
VII. RECOMENDACIONES .....	27
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	28
ANEXO N°1: Condiciones de uso.....	29



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- Los psicoestimulantes son la primera línea de tratamiento recomendada para el manejo de déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH). El metilfenidato es un psicoestimulante usado comúnmente a nivel mundial para el tratamiento de esta condición.
- Tanto en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales como en el Petitorio Farmacológico de EsSalud se cuenta con la primera alternativa de tratamiento para TDAH, según guías de práctica clínica, el metilfenidato de liberación inmediata (MPH-LI.) Las formulaciones de liberación inmediata involucran varias tomas al día debido a la corta duración del efecto en el organismo (aproximadamente cuatro horas). Es por eso que en algunos casos se proponen las formulaciones de liberación prolongada (i.e. acción prolongada) que permitan una mejor adherencia al tratamiento, así como reducir la frecuencia de eventos adversos, el abuso potencial de las mismas y disminuir el estigma social asociado a las múltiples tomas al día.
- De esta manera, el presente Dictamen Preliminar de evaluación de tecnología sanitaria evaluó la eficacia y seguridad del medicamento metilfenidato en su formulación de liberación prolongada en pacientes con trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad y pobre adherencia al tratamiento con múltiples tomas.
- Se encontró una guía de práctica clínica de NICE, y tres ensayos clínicos en la población de interés de nuestra pregunta PICO: pacientes con trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad y pobre adherencia al tratamiento con múltiples tomas.
- La guía de práctica clínica de NICE indica que metilfenidato de liberación inmediata es la primera línea de tratamiento para los pacientes con TDAH. Sin embargo, en aquellos casos con pobre adherencia se puede administrar como alternativa, el metilfenidato de liberación prolongada. La evidencia de los tres ensayos clínicos no es concluyente con respecto a la diferencia en eficacia y seguridad entre metilfenidato de liberación prolongada y de liberación inmediata debido al alto riesgo de sesgo que existe en la metodología de dichos ensayos. Por lo tanto, no es posible concluir que existe una diferencia entre ambas presentaciones de liberación prolongada y la versión de liberación inmediata.
- Los médicos especialistas de EsSalud, recomiendan que el paciente inicie tratamiento con MPH-LI dado que su farmacocinética es apropiada para la fase de titulación para llegar a la dosis de mejor balance entre los beneficios en los síntomas y los potenciales eventos adversos que tiene el fármaco. Sus recomendaciones coinciden con las emitidas por NICE, añadiendo que al tener



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 026-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE METILFENIDATO DE LIBERACIÓN PROLONGADA EN PACIENTES CON TRASTORNO DE DEFICIT DE  
ATENCIÓN CON O SIN HIPERACTIVIDAD

MPH-LP efectos que duran 8 horas, su uso generalmente no es recomendado como primera línea de tratamiento y sólo aquellos pacientes con mala o pobre adherencia a MPH-LI, podrían beneficiarse con una alternativa como lo es MPH-LP.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de metilfenidato en su formulación de liberación prolongada en pacientes con trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad y pobre adherencia al tratamiento con múltiples tomas, según lo establecido en el Anexo 01. La vigencia del presente Dictamen Preliminar es de dos años.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES



El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de metilfenidato de liberación prolongada en pacientes con trastorno de trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad. Así, mediante la Carta N° 1246-CEABE-ESSALUD-2017, la Central de Abastecimiento de Bienes Estratégicos de EsSalud, solicita al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI evaluar la pertinencia de uso del producto farmacéutico metilfenidato clorhidrato 10 mg de liberación prolongada. De esta manera y en concordancia con lo establecido en la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016** el IETSI solicita al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, al Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y al Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren a través de la Carta Circular N° 110-IETSI-ESSALUD-2017, remitir por medio escrito las necesidades de sus respectivas áreas de Salud mental, sobre el uso del citado producto farmacéutico.

Con el objetivo de hacer precisiones técnicas y elaborar la pregunta PICO correspondiente, se llevaron a cabo reuniones con los médicos especialistas en psiquiatría Carlos Cano, Enrique Villavicencio y Juan Carlos Ocampo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y con el médico psiquiatra. Elard Bottoni del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:



P	Pacientes con trastorno de trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad que requieren múltiples* tomas diarias de metilfenidato y tiene pobre adherencia al tratamiento
I	Metilfenidato de liberación prolongada
C	Metilfenidato de liberación inmediata
O	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora de síntomas (Escala de Conner's)</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Impresión clínica global</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

\*Definido como dos o más tomas

## B. ASPECTOS GENERALES

El trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es un trastorno clínico que se distingue del espectro normal por presentar altos niveles de hiperactividad, impulsividad y/o falta de atención que resultan en una alteración psicológica, social, educacional o profesional, la cual ocurre en múltiples dominios de la vida diaria y persiste en el tiempo (NICE, 2008).

### Diagnóstico

El diagnóstico de TDAH sólo debe ser realizado por un especialista en psiquiatría, un pediatra en el caso de niños u otro profesional de la salud calificado con formación y experiencia en el diagnóstico de TDAH (NICE, 2008). Los criterios clínicos a evaluar para determinar TDAH son los siguientes propuestos por la guía NICE del 2008:

- Evaluación clínica y psicosocial completa de la persona (incluyendo discusión acerca de los comportamientos y síntomas en los diferentes dominios y contextos de la vida cotidiana)
- Historia completa de desarrollo y psiquiátrica
- Informes de observadores y evaluación del estado mental de la persona

Para el diagnóstico de TDAH, los síntomas de hiperactividad, impulsividad y/o déficit de atención deben cumplir los criterios diagnósticos en las escalas DSM-IV o CIE-10 (trastorno hiperactivo) y estar asociados con al menos un nivel psicológico, social y/o educativo. También debe ser evidente el deterioro profesional basado en la entrevista u observación directa en dos o más ámbitos importantes incluyendo social, familiar, educativo y/o laboral. Como parte del proceso de diagnóstico, se recomienda incluir una evaluación de las necesidades de la persona, condiciones coexistentes, circunstancias sociales, familiares y educativas u ocupacionales y salud física. Para los niños y los jóvenes, también se debe incluir una evaluación de la salud mental de sus padres o cuidadores (NICE, 2008).

Las escalas de calificación como las escalas de Conner's y el cuestionario de Fortalezas y Dificultades son escalas válidas para la observación de síntomas por ejemplo en el ámbito escolar (NICE, 2008). Sin embargo, es importante mencionar que el diagnóstico de TDAH no debe realizarse únicamente sobre la base de dichas escalas de calificación, es necesario realizar la evaluación clínica complementaria mencionada anteriormente para determinar con una mayor seguridad el diagnóstico de TDAH.

### Tratamiento con fármacos

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



educativas. Es importante que, antes de iniciar el manejo con medicamentos, se realicen mediciones basales de una serie de parámetros antropométricos incluyendo la altura y el peso. Asimismo, los niños y jóvenes con TDAH deben acceder a una evaluación completa antes del tratamiento, la cual debe incluir una evaluación integral de salud mental y social; una historia clínica completa y examen físico, incluyendo evaluación del historial de síncope de esfuerzo, falta de aire excesiva y otros síntomas cardiovasculares como frecuencia cardíaca y presión arterial (trazado en un gráfico de centésimos, altura y peso (trazado en un gráfico de crecimiento); antecedentes familiares de enfermedad cardíaca y examen del sistema cardiovascular; un electrocardiograma (ECG) si hay historial médico o familiar de cardiopatía grave, enfermedad previa, historia de muerte súbita en miembros jóvenes de la familia. También se debe evaluar los riesgos para el uso indebido (abuso) de sustancias y el desvío de drogas por parte del paciente (NICE, 2008).



### C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

El mecanismo de acción de Metilfenidato consiste en el bloqueo de la absorción de dopamina en las neuronas adrenérgicas centrales, bloqueando así el transporte de dopamina o las proteínas portadoras. El metilfenidato actúa en el sistema de excitación del tronco encefálico y en la corteza cerebral y provoca una mayor actividad simpático-mimética en el sistema nervioso central. Puede producirse una alteración de las vías serotoninérgicas mediante cambios en el transporte de dopamina.

Algunas marcas registradas de metilfenidato se comercializan bajo los nombres Ritalina, Concerta, Aptensio, Biphentin, Daytrana, Equasym, Medikinet, Metadate, Methylin, y Quillivant. Las diferentes formulaciones del producto incluyen una variedad de tabletas, capsulas, parches transdérmicos y suspensiones orales. Asimismo, existe el enantiómero de metilfenidato llamado dexmethylphenidate, el cual se presenta tanto en versión de liberación inmediata como de liberación prolongada.

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) <sup>1</sup>, el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo metilfenidato liberación prolongada, como se detalla a continuación

<sup>1</sup> PERUDIS -Consulta del Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos: realizada el 12 de mayo del 2017.  
URL: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 026-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE METILFENIDATO DE LIBERACIÓN PROLONGADA EN PACIENTES CON TRASTORNO DE DEFICIT DE  
ATENCIÓN CON O SIN HIPERACTIVIDAD**

<b>Registro Sanitario</b>	<b>Marca registrada</b>	<b>Presentación</b>	<b>Laboratorio</b>
E16702	ARADIX RETARD 10mg	Comprimido de liberación prolongada	Farminindustria S.A.
EE03879	ARADIX RETARD 10mg	Comprimido de liberación prolongada	Farminindustria S.A.
E16370	ARADIX RETARD 20 mg	Comprimido de liberación prolongada	Farminindustria S.A.
EE03701	ARADIX RETARD 20 mg	Comprimido de liberación prolongada	Farminindustria S.A.
EE02924	CONCERTA 18 mg	Tableta de liberación prolongada	Johnson & Johnson del Perú S.A.
E22849	CONCERTA 27 mg	Comprimido de liberación prolongada	Johnson & Johnson del Perú S.A.
EE02810	CONCERTA 36 mg	Tableta de liberación prolongada	Johnson & Johnson del Perú S.A.
E22845	CONCERTA 36mg	Comprimido de liberación prolongada	Johnson & Johnson del Perú S.A.
E22852	CONCERTA 54 mg	Comprimido de liberación prolongada	Johnson & Johnson del Perú S.A.
EE02932	CONCERTA 54mg	Tableta de liberación prolongada	Johnson & Johnson del Perú S.A.



Por otro lado, en términos de costos de administración del tratamiento, el observatorio de Productos Farmacéuticos<sup>2</sup> de la DIGEMID indica que la diferencia entre ambas presentaciones de liberación inmediata y prolongada sería la siguiente:

<sup>2</sup> Observatorio de Productos Farmacéuticos – Sistema Nacional de Precios: consulta realizada el 12 de mayo del 2017.  
URL:  
[http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=2626\\*3&total=1\\*1&con=18\\*mg&fs=3&ubigeo=15&cad=CONCERTA\\*18\\*mg\\*Tableta\\*-\\*Capsula](http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=2626*3&total=1*1&con=18*mg&fs=3&ubigeo=15&cad=CONCERTA*18*mg*Tableta*-*Capsula)

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 026-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE METILFENIDATO DE LIBERACIÓN PROLONGADA EN PACIENTES CON TRASTORNO DE DEFICIT DE  
ATENCIÓN CON O SIN HIPERACTIVIDAD**



<b>Producto</b>	<b>Dosis diaria</b>	<b>Duración</b>	<b>Costo de tratamiento por unidad</b>	<b>Costo de tratamiento por día</b>	<b>Costo de tratamiento a largo plazo</b>
Comprimido de liberación inmediata	3 tomas	4 horas	S/ 1.20	S/ 3.60	Por mes: S/ 108  Por año: S/ 1,296
Comprimido de liberación prolongada	1 toma	8 horas	S/ 1.40	S/ 1.40	Por mes: S/ 42  Por año: S/ 504



### III. METODOLOGIA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de metilfenidato de liberación prolongada en pacientes con trastorno de trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad.



Para la búsqueda primaria se revisó en primer lugar la información disponible por entes reguladoras y normativas de autorización comercial como la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de Estados Unidos, la Agencia de Medicamentos Europea (EMA) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID) en el Perú.

Seguidamente, se emplearon los motores de búsqueda de los metabuscadores Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), Epistemonikos y Health Systems Evidence (HSE). Asimismo, se buscó información generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido, National Guideline Clearinghouse (NGC) de Estados Unidos, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) de Canadá, Scottish Medicines Consortium (SMC) de Escocia, Haute Autorité de Santé (HAS) de Francia, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETS) de Colombia, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina.



Finalmente, se realizó una búsqueda dentro de las bases de datos Pubmed que a su vez fue complementada con una búsqueda en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) y [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) para identificar estudios primarios en proceso que no hayan sido publicados aún, tanto en Estados Unidos como en Europa.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH y términos generales de lenguaje libre.

##### Tipos de publicaciones

- Clinical Trial, Phase III / Ensayo Clínico, Ensayo clínico fase 3
- Randomized Controlled Trial / ensayo clínico aleatorizado
- Multicenter Study / estudio multicéntrico

- Research Support, Non-U.S. Gov't
- Review, Systematic Review / Revisión, Revisión sistemática
- Meta-Analysis

#### Términos MeSH

- Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/drug therapy
- Central Nervous System Stimulants/therapeutic use
- Delayed-Action Preparations
- Extended-Release / Liberación prolongada
- Long-acting / acción prolongada
- Methylphenidate/therapeutic use
- Osmosis
- Adults, Children, Adolescents

#### Sustancias

- Central Nervous System Stimulants
- Delayed-Action Preparations
- Extended-Release / Liberación prolongada,
- Long-acting / acción prolongada
- Methylphenidate /Metilfenidato
- Antipsychotics / Antipsicóticos
- Ritalin, Concerta, Aptensio, Equasym, Medikinet, Metadate, Methylin, Quillivant

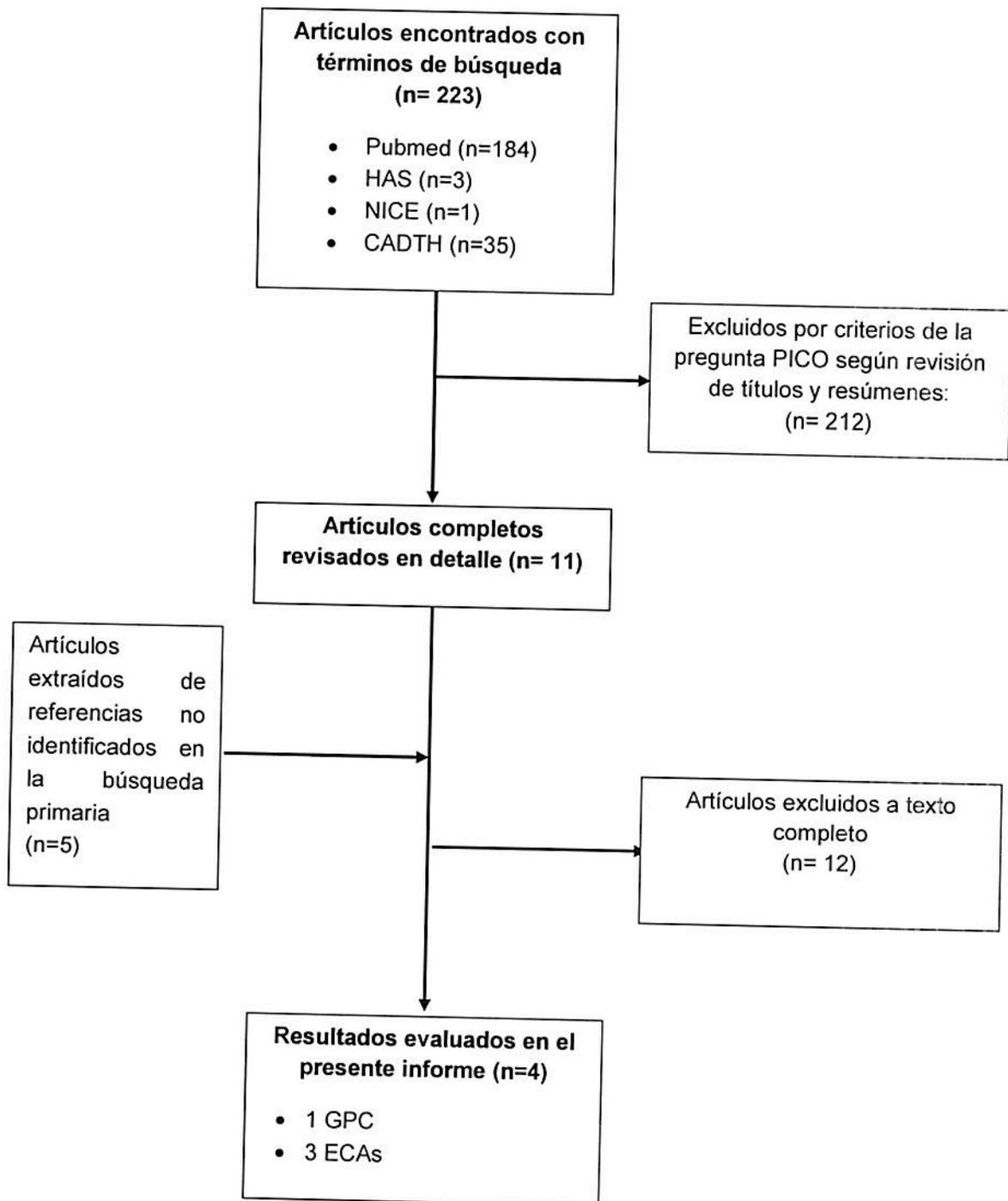
### **C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.



## IV. RESULTADOS

### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de metilfenidato de liberación prolongada en pacientes con trastorno de trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible encontrada a la fecha (junio 2017).

**Guías de práctica clínica (GPC):** Se encontró la GPC de NICE 2008 sobre el manejo y diagnóstico de déficit de atención e hiperactividad.

**Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):** No se encontraron estudios ETS que evaluaran específicamente la comparación de la pregunta PICO de interés

**Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis (RS y MA):** No se encontraron estudios RS o MA que evaluaran específicamente la comparación de la pregunta PICO de interés.

**Ensayos clínicos (EC):** Se encontraron tres ensayos clínicos que se centraron en la comparación de metilfenidato de liberación prolongada versus liberación inmediata en nuestra población de interés. Los ensayos de Durand-Suarez et al 2015 y Döpfner et al 2004 fueron de dos brazos de comparación entre ambas intervenciones de interés activas. El tercer ensayo encontrado de Steele et al 2006 también cumplía con investigar la comparación de interés de nuestra pregunta PICO.

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

**National Institute for Health and Excellence Care (NICE) – “Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management”, 2008**

Esta guía NICE del 2008 provee recomendaciones con respecto al diagnóstico manejo de TDAH. Con respecto al tratamiento de niños y jóvenes en edad escolar, la primera línea de intervención son los programas de formación o educación de padres basados en terapias de grupos en aquellos que presenten un TDAH leve a moderado. Estas terapias también pueden incluir tratamiento psicológico grupal (terapia cognitivo-conductual y/o entrenamiento de habilidades sociales) para los niños más jóvenes. Para los jóvenes mayores, un tratamiento psicológico puede ser más aceptable en caso la terapia conductual o psicológica de grupo no haya resultado eficaz.



Solo en aquellos casos de niños y jóvenes con TDAH grave, se debe ofrecer tratamiento farmacológico como primera alternativa. Los padres también deben asistir a un programa de formación y educación para padres basado terapia grupal. Dependiendo de factores tales como la presencia de condiciones coexistentes, efectos secundarios y preferencia del paciente, se le puede ofrecer metilfenidato, atomoxetina o dexanfetamina. La decisión entre estas alternativas mencionadas se basa en los siguientes criterios según los autores de la guía:

- Presencia de comorbilidades (ej.: trastornos ticos, síndrome de Tourette, epilepsia)
- Efectos adversos de los fármacos
- Cuestiones específicas relacionadas con la adherencia al tratamiento por parte del paciente (i.e.: problemas de administrar una dosis de tratamiento a mediados del día)
- Posibilidad de abuso de drogas
- Preferencias del niño, adolescente y/o de su padre o tutor
- NICE indica que una vez tomada la decisión de emplear una terapia farmacológica, se debe considerar lo siguiente:
- Uso de metilfenidato (sin especificar la presentación) para el TDAH sin comorbilidad significativa
- Uso de metilfenidato (sin especificar la presentación) para el TDAH con trastorno de conducta comórbida
- Uso de metilfenidato (sin especificar la presentación) o atomoxetina cuando hay presencia de tics, síndrome de Tourette, trastorno de ansiedad, mal uso del estimulante o riesgo de desvío del estimulante
- Atomoxetina si el metilfenidato (sin especificar la presentación) ha sido probado y el paciente ha fallado a la dosis máxima tolerada, o paciente es intolerante a baja o moderada dosis de metilfenidato.

NICE recomienda que las preparaciones de liberación modificada de metilfenidato (i.e. liberación prolongada, más no inmediata o de corta duración) deben considerarse según conveniencia, una mejor adherencia, una reducción del estigma social (al no tener que tomar medicamentos en la escuela), reducción de problemas en escuelas para almacenar y administrar drogas controladas y los perfiles farmacocinéticos.

Para los casos de adultos, el tratamiento farmacológico es la opción de primera línea para adultos con TDAH moderado o graves niveles de deterioro. De los fármacos existentes, metilfenidato de liberación inmediata es el fármaco de primera línea. También es posible emplear intervenciones psicológicas para algunos adultos, sin embargo, no hay suficiente data para recomendar una terapia psicológica.



## ii. ENSAYOS CLÍNICOS

### Durand-Rivera et al., 2015 – “Methylphenidate efficacy: immediate versus extended release at short term in mexican children with ADHD assessed by conners scale and EEG”

Los criterios de inclusión fueron niños y niñas entre 6 y 18 años, que cumplieron con el diagnóstico de TDAH de acuerdo con los criterios del DSM-IV, no haber recibido fármacos al momento de primera consulta; no tener ningún diagnóstico de fondo de algún desorden o trastorno afectivo grave o trastorno orgánico que altere su comportamiento o condición. Los padres debieron aceptar el protocolo de investigación de ingresos del niño antes de firmar el consentimiento informado.

Un total de 38 sujetos con diagnóstico probable de TDAH iniciaron el protocolo del estudio. Se realizaron visitas para evaluar la condición de salud y sobretodo neurológica del paciente. Se aplicó la escala de Conner's<sup>3</sup> de evaluación de TDAH según la observación de padres y profesores. Los autores reportan que los participantes fueron asignados a uno de los dos grupos de comparación: liberación inmediata (LI) o liberación prolongada (LP), sin embargo, no se especificó el método de asignación, por lo que no es posible determinar si hubo aleatorización. Tampoco se mencionó si hubo cegamiento o asignación ciega de la intervención, por lo que es probable que este estudio sea de etiqueta abierta. Con respecto al análisis estadístico se realizaron las pruebas del Student's t-test para muestras correlacionadas en las escalas Conner's para padres y maestros. Asimismo, la prueba Student's t-test se realizó para para comparar los resultados de los padres con profesores y en relación LI versus LP, antes y después del tratamiento. No se describió una definición clara de los desenlaces primarios y secundarios.

De los 38 sujetos, 28 completaron el protocolo, 2 no cumplieron los criterios para el diagnóstico de TDAH, en 1 el padre retiró el consentimiento informado, 6 fueron retirados por no cumplir con a las citas de seguimiento, y uno se retiró por eventos adversos del fármaco. Del total de pacientes que completaron el protocolo, hubo 21 hombres (75%) y 7 mujeres (25%), y en su mayoría fueron niños (??) (edad promedio 9 años).

Los resultados reportados por los autores se centran mayormente en comparaciones que no fueron el objetivo de la investigación del ensayo. Se asignaron 15 pacientes al grupo LI y 13 al grupo LP. Al comparar los resultados de MPH LI versus LP después del tratamiento tanto para las evaluaciones de los padres como de los profesores. Se

<sup>3</sup> La escala de Conner's para padres contiene 96 preguntas agrupadas en 8 dominios: alteraciones de conducta, miedo, ansiedad, actividad-impulsividad, inmadurez-problemas del aprendizaje, problemas psicosomáticos, obsesión, comportamientos antisociales, hiperactividad. La escala de Conner's para profesores contiene 39 preguntas agrupadas en 6 dominios. Hiperactividad, problemas de comportamiento, inestabilidad emocional, ansiedad-pasividad, comportamiento antisocial, dificultades para dormir. Cada pregunta describe un comportamiento característico del paciente que el profesor en clase o el padre debe evaluar según intensidad (0=ninguno, 1=poco, 2=moderado, 3=mucho)

evidenció que sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el dominio de inestabilidad emocional evaluada por los padres en la comparación LI versus LP después del tratamiento. Para todos los demás dominios de la escala de Conner's no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En la misma comparación (LI versus LP) según la evaluación por los profesores, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ningún dominio de la escala de Conner's. Los eventos adversos fueron leves y ocurrieron en 7 pacientes: falta de apetito, constipación, cansancio, apatía, náuseas, mareas, vómitos, nerviosismo, temblores y mioquimia.



Con respecto a la metodología del estudio, hubo factores que aumentaron el riesgo de sesgo de los resultados como lo son la incertidumbre con respecto al método de aleatorización, la falta de un enmascaramiento de la intervención y de la asignación de grupos (doble-ciego). La muestra también fue pequeña, lo cual disminuye la potencia del test estadístico y aumenta la probabilidad de error tipo II. Tampoco se describió una definición clara de los desenlaces primarios y secundarios.

En conclusión, existe incertidumbre en puntos críticos como lo son la aleatorización y el cegamiento. Ambas características tienen como finalidad poder controlar posibles factores confusores y asegurar que el efecto observado se deba efectivamente al fármaco de estudio. Así, de no cumplirse dichos puntos, el riesgo de sesgo del estudio aumenta, pudiendo llevar a resultados espurios. Adicionalmente, al posible riesgo de sesgo presente en este estudio, los resultados de efecto evaluados son inciertos y no queda claro cuáles fueron los desenlaces para los cuales se calcularon los estimados obtenidos al no existir una definición de los desenlaces primarios y secundarios.



**Döpfner et al., 2004 - "Comparative efficacy of once-a-day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate-release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting"**

El siguiente estudio fue un ensayo multicéntrico conducido en 7 centros y clínicas de universidades en Alemania. Se reclutaron un total de 82 pacientes entre 8 y 15 años que cumplieran los criterios ICD-10 para diagnóstico de desorden hiperactivo o el DSM-IV para TDAH usando el checklist DCL-HKS. Todos los pacientes cumplieron con los criterios de ser respondedores a MPH después de una evaluación clínica y titulación correspondiente. De los 82 pacientes incluidos, tres pacientes terminaron el ensayo prematuramente el segundo día; rechazaron tanto el desayuno como la medicación o tuvieron grandes dificultades en la ingesta de las cápsulas o no se volvieron a presentar después dos días y no estaban dispuestos a cooperar más.

Los autores reportan que el estudio fue doble-ciego, aleatorizado y controlado con un diseño cross-over para tres intervenciones. El objetivo del ensayo clínico fue demostrar la superioridad de MPH de liberación prolongada (MPH-LP) sobre placebo como

desenlace primario y la no-inferioridad de MPH-LP sobre MPH de liberación inmediata (MPH-LI).

Se empleó la misma dosis diaria en ambos grupos de MPH-LP y MPH-LI. Se administró MPH-LI dos veces al día y MPH-LP una vez al día. Para garantizar el doble-ciego, se utilizó el método doble-dummy: En el grupo MPH-LP los pacientes tomaron 1 cápsula activa y dos tabletas placebo, mientras que en el grupo MPH-LI se administraron 1 cápsula de placebo y dos tabletas activas. El ensayo se subdividió en cinco etapas: preselección, fase de rodaje (duración: 1 jornada escolar), fases 1 y 2 (duración en cada caso: 4 días laborables más fin de semana), y fase 3 (duración: 4 días laborables). El orden en que los pacientes fueron asignados a los respectivos brazos de tratamiento fue aleatorizado; sin embargo, no se explicó el método de aleatorización. La dosificación fue idéntica en ambos grupos MPH, sin excederse de 1 mg por kg de peso corporal. Así, 9 (11%) pacientes recibieron una dosis diaria de 10 mg, 54 (68%) recibieron 20 mg, 14 (17%) recibieron 30 mg y 2 pacientes (3%) recibieron 40 mg.

Se completó el ensayo con 79 pacientes. Cada grupo de ensayo consistió en aproximadamente 5 a 10 pacientes. El rango de edad en cada grupo de comparación fue de máximo 4 años de diferencia entre los participantes. Las características de la muestra incluyen el 90% de pacientes varones y edad media de 10 años. El 65.8% todavía asistía a la escuela primaria (grados 1 a 4). El 92,4% fue diagnosticado con un TDAH del subtipo combinado y el 44% con diagnóstico adicional de trastorno de oposición-desafiante o trastorno de conducta. Todos los niños habían sido tratados previamente con MPH y recibieron este medicamento por última vez el día anterior al inicio del ensayo.

Para fines de la evaluación, los investigadores recrearon un ambiente de escuela llamado "aula análoga", cuyo protocolo fue desarrollado por Swanson et al (Swanson, y otros 2000). Durante los días de semana, durante el trascurso y las fases de prueba, se llevaba a cabo el programa de educación recreativa. Este consistía en una rutina diaria fija, conductual, terapia de intervención, y habilidades sociales. Durante la evaluación, cada niño fue asignado a un lugar fijo durante todo el curso del ensayo. Inmediatamente después de cada sesión (tareas matemáticas, la copia de un texto y un test pregunta-respuesta), se completó la escala de calificación SKAMP por el personal de la clínica para cada niño. Los niños fueron evaluados en la sesión de la mañana, así como de la tarde. Al final del día entre las 16:15 y 16:45 se les evalúa nuevamente, como se describe anteriormente por medio de tareas matemáticas, la copia de un texto y un test pregunta-respuesta. Después de la calificación de SKAMP por el personal de investigación, se les evalúa retrospectivamente también con la escala de calificación de ADHD según su comportamiento al medio día para el período comprendido entre las 13:00 y las 16:45.

Las variables primarias de eficacia incluyeron los puntajes obtenidos por los dominios de la escala SKAMP completada por los investigadores evaluadores en cada periodo de



clase que midieron tareas matemáticas, escritura de textos y juegos de pregunta-respuesta. El rendimiento académico se midió usando la escala PERMP (Permanent Product Measure of Performance). Los desenlaces secundarios (no definidos) fueron medidos con la escala FBB-HKS (Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen). Se realizaron análisis estadísticos sobre el SKAMP y PERMP utilizando un análisis para medidas repetidas de dos factores con un factor de tratamiento (placebo, MPH-LI, MPH-LP), un factor de sesión (5 sesiones) y tratamiento por-sesión. En los casos en que el efecto del tratamiento por sesión fue significativo ( $p < 0,05$ ), se realizaron comparaciones adicionales de MPH-LP versus placebo y MPH-LP frente a MPH-IR con comparaciones de medias individuales. Para el puntaje FBB-HKS por la mañana y por la tarde se realizaron ANOVAs con un factor de tratamiento y comparaciones de MPH-LP versus placebo y MPH-LP versus MPH-LI. Todos los valores de  $p$  indicados fueron de dos colas. Las comparaciones adicionales de pares fueron ajustadas para comparaciones múltiples.

Los resultados revelaron que después de la primera evaluación se observaron reducciones idénticas de ambas puntuaciones de SKAMP en los dos grupos MPH-LI y MPH-LP (indicando mejoras en atención y comportamiento), mientras que el SKAMP el grupo de placebo permaneció casi constante. Para las comparaciones de pares en la escala de rendimiento PERMP entre MPH-LI y MPH-LP no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna sesión. En la aplicación de comparaciones de pares entre MPH-ER y placebo, se mostró que MPH-LP fue superior al placebo en todo momento, sin embargo, la comparación entre pares entre MPH-LP y MPH-LI tampoco mostraron diferencias significativas. Asimismo, para el puntaje FBB-HKS indicaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento activo versus placebo, más no entre MPH-LP y MPH-LI.

Con respecto a la metodología del estudio, se considera que el estudio es de buena calidad; se describió el sistema de doble-ciego y enmascaramiento de la intervención. Se mencionó la aleatorización, pero no quedó claro el método del mismo. La muestra fue mayor en comparación al estudio de Durand-Suarez et al., 2005, lo cual disminuye la probabilidad de error tipo II. Tampoco se describió una definición clara de los desenlaces primarios y secundarios. Los desenlaces y escalas empleadas para la medición del efecto estuvieron bien establecidas. Por último, en este estudio se observa que no hay una diferencia de eficacia y seguridad entre ambas presentaciones MPH de liberación inmediata (LI) y su versión de liberación prolongada (LP), para los desenlaces primarios y secundarios.

**Steele et al., 2006 – “A randomized controlled, effectiveness trial of OROS-Methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder”**

En este ensayo, la hipótesis nula fue observar mayores tasas de remisión y control general de los síntomas de TDAH además de mayor seguridad con MPH de liberación



prolongada (llamada también OROS-MPH por los investigadores de este ensayo) en comparación al tratamiento habitual con MPH-LI.

Se incluyó a pacientes naiv a tratamiento previo entre 6 y 12 años, con diagnóstico confirmado y documentado de TDAH según los criterios DSM-IV (Diagnostic statistical manual-fourth edition). Todos cumplían con tener una puntuación clínica global de Impresión-Gravedad (puntaje CGI-S) de 4 o más o de nivel de severidad moderada y haber sido evaluado en entrevistas clínico junto con sus padres. Se excluyó a pacientes no-respondedores a MPH (establecido antes al inicio del ensayo), hipersensibles, o con eventos adversos a metilfenidato, con uso concomitante de medicamentos contraindicados entre otros<sup>4</sup>.

El diseño del estudio trató de ensayo clínico de etiqueta abierta reportado así, por los mismos investigadores, de grupos paralelos durante un transcurso de ocho semanas. Se aleatorizaron a niños al grupo MPH-LP (no se describe el método de aleatorización), los cuales ingirieron el medicamento una vez al día en la mañana, o al grupo de MPH-LI prescritos al medicamento dos o tres veces al día a discreción del clínico. Los participantes asignados a MPH-LP se iniciaron con 18 mg una vez al día. A lo largo de 4 semanas, los sujetos fueron titulados por incrementos semanales según el criterio de los investigadores hasta un máximo de 54 mg al día. Paralelamente, los sujetos asignados a MPH-LI se iniciaron con cualquier dosis que el clínico consideró apropiado. En este grupo (MPH-LI) cada dosis individual se tituló semanalmente en incrementos de 5 mg o 10 mg hasta una dosis máxima diaria de 60 mg. El protocolo requería que los investigadores mantuvieran al niño en esta dosis óptima durante las últimas 4 semanas del ensayo. Se permitieron disminuciones de la dosis en caso surgieran efectos secundarios clínicamente significativos.

La medición del desenlace principal se llevó a cabo con la escala de clasificación de "Swanson, Nolan y Pelham Cuarta Edición" (SNAP-IV-26)<sup>5</sup>, la cual que consta de 18 ítems (SNAP-IV-18) más 8 ítems del "Desorden-Oposicional-Desafiante" (ODD) evaluada por los padres. Cada ítem se valora en una escala de 4 puntos del 0 al 3, según la gravedad (donde 0 = no grave y 3 = muy grave). El desenlace principal fue definido como a) remisión de los síntomas al final del estudio (la remisión se definió como una puntuación de "0" o "1" en cada uno de los 18 ítems del SNAP-IV-18, referido como SNAP-IV-18); y b) cualquier cambio a partir de la línea de base en las puntuaciones totales del SNAP-IV-26 al término del estudio.

Así, se necesitó un total de 130 pacientes asignados a cada grupo MPH-LP (n=65) y MPH-LI (n=65), para detectar una diferencia de 0.25 en la tasa de remisión del

<sup>4</sup> Ansiedad marcada, tensión, agresión o agitación; glaucoma; trastorno convulsivo continuo; desorden psicótico; Diagnóstico o antecedentes familiares del trastorno de Tourette; desorden bipolar; Sospecha de retraso mental o trastorno significativo del aprendizaje; medicamentos, abuso de alcohol, dependencia por parte del niño o del padre; historia de, o trastorno alimenticio actual; estrechamiento gastrointestinal severo; incapacidad para tragar los medicamentos del estudio y/o cualquier enfermedad seria o inestable.

<sup>5</sup> SNAP-IV-26 = ítems del SNAP-IV-18 + ítems del ODD

desenlace principal para aquellos en el grupo MPH-LP frente a los asignados al grupo MPH-LI. Se empleó un test de chi-cuadrado de dos colas (alfa 0.05) y un poder del 80%. El análisis estadístico fue realizado por un investigador independiente, sin embargo, no hubo enmascaramiento de la asignación de la intervención ni cegamiento de los médicos evaluadores o pacientes. Los análisis de eficacia del desenlace primario se calcularon en la población por intención a tratar (todos los sujetos asignados al azar que tomaron al menos una dosis de la medicación del ensayo y tuvieron al menos una evaluación post-basal obligatoria del protocolo). Las comparaciones de tasas de remisión entre grupos de tratamiento fueron analizadas con el test de Cochran-Maentel-Haenszel y un análisis ANOVA para evaluar los cambios en SNAP-IV-26 a partir de la línea de base. Se ajustó asimismo el análisis para comparaciones múltiples con el método Bonferroni para los dos desenlaces primarios de eficacia.

Finalmente, 147 sujetos fueron asignados a los dos grupos de comparación (73 a MPH-LP y 74 a MPH-LI). Se incluyeron 145 pacientes en el análisis de seguridad (1 paciente de cada brazo no recibió la medicación del estudio). El análisis de la efectividad por intención a tratar consistió en 143 sujetos: 70 en el grupo MPH-LP (2 no tuvieron evaluación de eficacia después de medir los valores basales) y 73 en el grupo MPH-LI. Los sujetos de ambos grupos fueron similares en cuanto a las características basales y así como los promedios de puntajes para las medidas de eficacia. 121 participantes (83%) completaron el ensayo de 8 semanas. Doce pacientes (17%) en cada grupo discontinuaron prematuramente, ocho se retiraron por eventos adversos (n=6 en MPH-LP; n=2 en MPH-LI), cinco retiraron el consentimiento (n = 2 MPH-LP, n = 3 MPH-LI), a 1 paciente por grupo se les perdió en el seguimiento, uno se excluyó por respuesta insuficiente (no se definió) en el grupo MPH-LI y cuatro pacientes más (2 por grupo) abandonaron por "otras razones", más no se especificó cuáles fueron.

Los investigadores reportan remisión de síntomas en el 44% de los pacientes del grupo MPH-LP en comparación a 16% del grupo MPH-LI para el desenlace primario de eficacia (puntuación de "0" o "1" en cada uno de los 18 ítems del SNAP-IV-18 al final del estudio) con un  $p=0.0002$ . También se reporta una tasa de remisión más alta para MPH-LP (33%) en comparación a MPH-LI (14%) a la cuarta semana de tratamiento y a la octava semana de tratamiento (47% MPH-LP versus 16% MPH-LI;  $p=0.0003$ ). Sin embargo, es importante resaltar que estos resultados no se describen en las tablas o gráficos en la publicación. Tampoco se reportan las cuentas individuales que corresponden a cada porcentaje. Las tablas que resumen el análisis estadístico de medidas de eficacia, reportan los cambios promedio en puntajes SNAP-IV-26 y SNAP-IV-18 según el análisis ANOVA para cambios a partir de la línea de base. En estas tablas se observa la diferencia promedio de los puntajes SNAP-IV-26 entre MPH-LP y MPH-LI a la semana 4 ( $-6.0 \pm 2.7$ ;  $p=0.031$ ), semana 8 ( $-8.4 \pm 3.0$ ;  $p=0.006$ ), y al término del estudio ( $-8.3 \pm 2.9$ ;  $p=0.004$ ), los cuales fueron estadísticamente significativos. Para el caso del puntaje SNAP-IV-18 (desenlace primario), se observa la diferencia promedio a la semana 4 ( $-3.6 \pm 2.1$ ;  $p=0.08$ ), semana 8 ( $-5.7 \pm 2.2$ ;  $p=0.01$ ), y al término del estudio ( $-5.5 \pm 2.1$ ;  $p=0.01$ ), siendo estadísticamente significativas sólo las últimas dos medidas.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 026-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE METILFENIDATO DE LIBERACIÓN PROLONGADA EN PACIENTES CON TRASTORNO DE DEFICIT DE  
ATENCIÓN CON O SIN HIPERACTIVIDAD

Con respecto a la seguridad, se reportaron 82% de sujetos que presentaron eventos adversos en cada grupo y fueron de severidad leve a moderada. Estos incluyeron falta de apetito, insomnio, dolor de cabeza, dolor abdominal, nerviosismo, agitaciones y fatiga.



## VI. DISCUSIÓN

Los medicamentos estimulantes como metilfenidato (MPH), son considerados como un tratamiento estándar para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad en niños, adolescentes y adultos. Las primeras formulaciones de MPH de liberación inmediata (MPH-LI), necesitan ser administradas múltiples veces al día para así mantener su efecto en el organismo. El Petitorio Farmacológico de ESSALUD cuenta con la presentación de metilfenidato de liberación inmediata para el manejo de TDAH en pacientes de todas las edades como primera línea de tratamiento.

Sin embargo, debido a diversos factores asociados con la dosificación diaria de MPH-LI (i.e.: pobre adherencia, estigma social en la escuela o lugar de trabajo, eventos adversos a altas dosis), surgió una nueva generación de formulaciones MPH de liberación prolongada, las cuales difieren de la primera generación en un componente de acción inmediata que asegura un rápido inicio de acción, además de un componente de liberación prolongada que continúa actuando a lo largo del día (al menos 8 horas). Esto permite un rápido inicio de acción una vez al día, evitando al mismo tiempo la necesidad de tomar una segunda dosis de medicamento durante el día de escuela o trabajo.

Así, dada la necesidad de que existe una población de pacientes con trastorno de trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad que requieren múltiples tomas diarias de MPH-LI y tienen además pobre adherencia al tratamiento, se planteó evaluar la eficacia y seguridad de metilfenidato de liberación prolongada en la población de pacientes mencionada. Tras la búsqueda realizada, se encontraron una guía de práctica clínica de NICE y tres ensayos clínicos de Durand-Suarez et al 2015, Döpfner et al 2004 y Steele et al 2006. No se encontraron revisiones sistemáticas ni evaluaciones de tecnología sanitaria que respondan a la pregunta de interés de la presente evaluación.

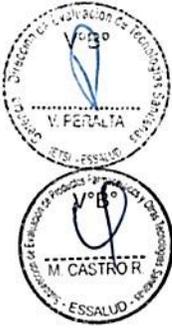
La guía de NICE para el manejo de TDAH, indica que metilfenidato de liberación inmediata es la terapia de elección en primera línea y las preparaciones de liberación modificada (i.e. liberación prolongada, más no inmediata o de corta duración) deben considerarse según conveniencia, en caso de eventos adversos o pobre adherencia al tratamiento. Los tres ensayos clínicos encontrados respondieron directamente a la población de nuestra pregunta PICO al comparar un grupo de pacientes con MPH-LP y otro con MPH-LI. Los autores de los tres ensayos clínicos, concluyen que los efectos encontrados para los desenlaces primarios de eficacia indican que MPH-LP es más eficaz que su comparador MPH-LI. Con respecto a la seguridad, no habría una diferencia entre ambos grupos. Sin embargo, la metodología de estos tres ensayos muestra un alto riesgo de sesgo al no poder controlar posibles factores confusores; la ausencia de un método de aleatorización bien definido, la ausencia de doble-ciego (i.e. etiqueta abierta) y alocación de la intervención, e incluso la falta de una definición clara de los desenlaces primarios y secundarios de eficacia impide asegurar que el efecto observado se deba efectivamente al fármaco de estudio. Por lo tanto, no es posible



concluir que existe una diferencia entre ambas presentaciones de liberación prolongada y la versión de liberación inmediata.

En la opinión de expertos en psiquiatría mencionados en la autoría del presente Dictamen, el paciente debe iniciar tratamiento con MPH-LI dado que su farmacocinética es apropiada para la fase de titulación para llegar a la dosis de mejor balance entre los beneficios en los síntomas y los potenciales eventos adversos que tiene el fármaco. Así, los especialistas coinciden con las recomendaciones emitidas por NICE, añadiendo que al tener MPH-LP efectos que duran 8 horas, su uso generalmente no es recomendado como primera línea de tratamiento, y que una vez terminada la fase de titulación (de 3 a 6 meses), aquellos pacientes con mala o pobre adherencia a MPH-LI, podrían beneficiarse con una alternativa como lo es MPH-LP. De hecho, los problemas de adherencia que pueden ocurrir con el MPH-LI surgen dado que es un medicamento de efecto de corta duración (4 horas), por lo que puede llegar a ser necesario varias dosis al día, a menudo a mitad de la jornada laboral o escolar. La pobre adherencia al tratamiento, no solo surge como un resultado intrínseco del incremento de probabilidad de olvido por tratarse de múltiples tomas diarias, sino que la pobre adherencia también puede deberse al estigma social (en la escuela o el centro trabajo) asociado a la ingesta de dichas múltiples tomas diarias.

Finalmente, otro aspecto, que fue revisado con los expertos y corroborado con la información disponible en el Observatorio de Precios de la DIGEMID acerca del costo del MPH-LP, tuvo que ver con que el uso de este medicamento no iba a significar un gasto adicional a la Institución. De hecho, el uso del MPH-LP puede constituir un menor impacto presupuestario que el MPH-LI: el MPH-LI significa un costo aproximado de S/ 108 al mes y S/ 1296 soles al año considerando 3 tomas diarias. Mientras tanto la versión de liberación prolongada, significaría una sola toma de 8 horas de acción, la cual haría efecto toda una jornada laboral o escolar con una sola toma, siendo el costo de esta toma diaria S/. 42 al mes y S/. 504 al año por paciente. Sin embargo, es importante recordar que dado que MPH-LP no está recomendada para iniciar el tratamiento en primera línea debido a la necesidad de titular la dosis con MPH-LI, ni tampoco está incluida en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), MPH-LP no sustituye el uso de la versión de liberación inmediata (MPH-LI), la cual se encuentra incluida en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



## VII. CONCLUSIONES

- El presente Dictamen Preliminar de evaluación de tecnologías sanitarias evaluó la eficacia y seguridad del medicamento metilfenidato en su formulación de liberación prolongada en pacientes con trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad y pobre adherencia al tratamiento con múltiples tomas.
- El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con el medicamento metilfenidato de liberación inmediata, el cual tiene un efecto de duración de aproximadamente cuatro horas.
- Se encontraron una guía de práctica clínica de NICE, y tres ensayos clínicos en la población de interés de nuestra pregunta PICO: pacientes con trastorno de trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad y pobre adherencia al tratamiento con múltiples tomas.
- La evidencia provista por los tres ensayos clínicos no es concluyente con respecto a la diferencia en eficacia y seguridad entre metilfenidato de liberación prolongada y de liberación inmediata debido al alto riesgo de sesgo que existe en la metodología de dichos ensayos. Por lo tanto, no es posible concluir que existe una diferencia entre ambas presentaciones de liberación prolongada y la versión de liberación inmediata.
- Los médicos especialistas de EsSalud, recomiendan que el paciente inicie tratamiento con MPH-LI dado que su farmacocinética es apropiada para la fase de titulación para llegar a la dosis de mejor balance entre los beneficios en los síntomas y los potenciales eventos adversos que tiene el fármaco. Sus recomendaciones coinciden con las emitidas por NICE, añadiendo que al tener MPH-LP efectos que duran 8 horas, su uso generalmente no es recomendado como primera línea de tratamiento y sólo aquellos pacientes con mala o pobre adherencia a MPH-LI, podrían beneficiarse con una alternativa como lo es MPH-LP.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de metilfenidato en su formulación de liberación prolongada en pacientes con trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad y pobre adherencia al tratamiento con múltiples tomas, según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente Dictamen Preliminar es de dos años.

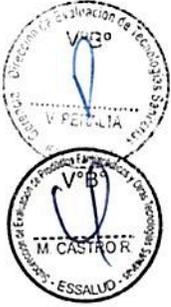


## VIII. RECOMENDACIONES

Luego de utilizado el tratamiento con metilfenidato 10 mg liberación prolongada, el médico tratante debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, por cada paciente, un informe con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

El informe debe contener de manera sistemática la siguiente información:

- Valores en la escala de Conner's<sup>4</sup> al inicio del tratamiento con metilfenidato liberación prolongada
- Valores en la escala de Conner's<sup>4</sup> cada tres meses del tratamiento con metilfenidato liberación prolongada
- Reporte de adherencia al tratamiento al inicio y cada tres meses del tratamiento con metilfenidato de liberación prolongada



## IX. BIBLIOGRAFÍA

Döpfner, Manfred, et al., 2004. «Comparative efficacy of once-a-day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate-release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting.» *European Child and Adolescent Psychiatry*.

Durand-Rivera, Alfredo, et al., 2015. «Methylphenidate efficacy: immediate versus extended release at short term in mexican children with ADHD assessed by conners scale and EEG.» *Neurology Research International*.

National Institute for Health and Care Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management. 24 de Setiembre de 2008.

Steele, Margaret, et al., 2006. «A randomized controlled, effectiveness trial of OROS-Methylphenidate compared to usual care with immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder.» *Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 23 de Enero: e50-e62.

Swanson, JM, et al., 2000. *Laboratory School Protocol For pharmacokinetic and pharmacodynamic studies*. Nueva York: Greenhill LL, Osman BB.



### ANEXO N°1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir metilfenidato de liberación prolongada debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N° 07 de la Directiva-003-IETSI-ESSALUD-2016:



<b>Diagnóstico/ condición de salud</b>	Paciente con trastorno de trastorno de déficit de atención con o sin hiperactividad que requieren múltiples tomas diarias de metilfenidato, y tienen pobre adherencia al tratamiento
<b>Grupo etario</b>	Sin restricciones
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	12 meses
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>	<p>El médico solicitante* deberá acreditar la condición clínica del paciente, el cual debe cumplir las siguientes condiciones mencionadas a continuación:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnóstico de trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) según criterios de la escala CIE-10 reportados en Historia Clínica.</li> <li>2. Pobre adherencia al tratamiento con metilfenidato de liberación inmediata definida por:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cumplimiento del tratamiento por debajo del 80% reportado en la Historia Clínica</li> </ul> </li> </ol>

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 026-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE METILFENIDATO DE LIBERACIÓN PROLONGADA EN PACIENTES CON TRASTORNO DE DEFICIT DE  
ATENCIÓN CON O SIN HIPERACTIVIDAD**



<p><b>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Valores en la escala de Conner's** al inicio del tratamiento con metilfenidato liberación prolongada</li> <li>2. Hoja amarilla de reacciones adversas según el caso</li> </ol>
<p><b>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESALUD-2016.</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Valores en la escala de Conner's<sup>4</sup> cada tres meses de tratamiento con metilfenidato liberación prolongada</li> <li>2. Reporte de adherencia al tratamiento al inicio y a los tres meses del tratamiento con metilfenidato de liberación prolongada</li> </ol>

\* El médico tratante solicitante debe ser de la especialidad de Psiquiatría.

\*\* Aplicable solo para pacientes pediátricos. En caso de pacientes adultos solo es necesario el reporte del médico tratante