

## ARTÍCULO ORIGINAL

## Estudio multicéntrico, abierto, para evaluar eficacia y seguridad de metilfenidato de liberación controlada en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

Dr. Juan Carlos Reséndiz-Aparicio<sup>1</sup>, Dr. Eduardo Barragán-Pérez<sup>2</sup>, Dr. Abraham Dayán-Nahman<sup>3</sup>,  
Dr. Hugo Ceja-Moreno<sup>4</sup>, Dra. Matilde Ruiz-García<sup>5</sup>, Dr. Saúl Garza-Morales<sup>2</sup>,  
Dr. Mario Cáceres-Vargas<sup>6</sup>, Dra. Carmen Lara-Muñoz<sup>7</sup>, Dr. Esteban Rodríguez-Rodríguez<sup>1</sup>,  
Dra. Leticia Munive-Báez<sup>5</sup>, Dra. Ana Teresa Díaz-Calvo<sup>1</sup>, Dra. Rosa Elena Ulloa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro" (Neuropediatría y Paidopsiquiatría); <sup>2</sup>Servicio de Neurología, Hospital Infantil de México Federico Gómez; <sup>3</sup>Servicio de Neuropediatría, Instituto Nacional de Rehabilitación, México, D.F., México; <sup>4</sup>Servicio de Neuropediatría, Antiguo Hospital Civil de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México; <sup>5</sup>Servicio de Neurología, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F., México; <sup>6</sup>Servicio de Paidopsiquiatría, Hospital Universitario, UANL, Monterrey, Nuevo León, México; <sup>7</sup>Depto. de Psiquiatría, Benemérita Universidad de Puebla, Puebla, Pue. México.

### Resumen

**Introducción.** Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de clorhidrato de metilfenidato de liberación controlada en sistema OROS (MPH OROS, Concerta®), en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) previamente tratados con metilfenidato de liberación inmediata (MLI).

**Material y métodos.** Se incluyeron 97 niños entre 6 y 16 años, con diagnóstico de TDAH de cualquier subtipo, según los criterios del DSM-IV, con tratamiento previo por lo menos 4 semanas antes con MLI en dosis de 10 a 60 mg por día, y que presentaban buena respuesta clínica. Se excluyeron niños con otras enfermedades psiquiátricas o metabólicas. La dosis de MPH OROS se administró una vez al día entre 18 a 54 mg. Se utilizaron escalas de impresión global clínica (CGI), Escala Iowa Conners para padres y maestros, Escala de Interacción de Pares, efectos sobre sueño y apetito, escala Yale de tics, somatometría y registro de eventos adversos en cada visita.

**Resultados.** De los 97 niños, abandonaron 26 [4 (4%) por respuesta insuficiente y 2 (2%) por hiporexia y calambres]. Se analizaron 71 pacientes, 64 (90%) masculinos, 7 (10%) femeninos, con edad promedio  $9 \pm 2$  años, con peso inicial promedio  $33.8 \pm 9.7$  kg y peso final  $34.7 \pm 9.9$  kg. La dosis de MPH OROS fue

Este proyecto ha sido financiado por: ALZA Corporation. Protocolo Clínico C-2000-045-01. Solicitud de sobretiros: Dr. Juan Carlos Reséndiz Aparicio, Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro, Ave. San Buenaventura, 86, Col. Belisario Domínguez, C.P. 14080, Deleg. Tlalpan, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 09-02-2005.

Fecha de aprobación: 22-04-2005.

de 18 mg en 64% de los pacientes. Ningún paciente desarrolló tics de novo. La mejoría clínica de los pacientes acorde a las escalas de Iowa Conners y de pares fue significativa ( $P = 0.001$ ,  $t$  de Student). Los eventos adversos más comunes fueron cefalea (7%) e hiporexia (6%) leves y transitorios.

**Conclusiones.** Estos resultados preliminares permiten indicar que MPH OROS es una buena alternativa para el manejo de los niños con TDAH y el cambio por MLI en algunos pacientes mostró una mejoría superior sin impacto negativo en sueño y apetito.

**Palabras clave.** Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; metilfenidato de liberación controlada (OROS); trastornos co-mórbidos.

## Introducción

El trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), es el término por el cual se conoce una alteración de la conducta y el aprendizaje caracterizada por tres síntomas centrales como son la inatención, la hiperactividad y la impulsividad.<sup>1</sup>

Se estima que la prevalencia mundial de TDAH es entre 3 y 7%.<sup>2</sup> Sin embargo, la falta de diagnóstico en niños en edad escolar, puede enmascarar cifras muy superiores. Si bien se describe una relación entre hombre y mujer de 4:1, si se profundiza en los estudios de niños en edad escolar y en la adolescencia, puede observarse la presencia del cuadro con frecuencia similar en ambos sexos. Lo que predomina en hombres es la hiperactividad, y en mujeres la inatención.<sup>3,4</sup>

Un trastorno bioquímico, de origen biológico, es el problema principal. Estas alteraciones afectan principalmente al transporte y la recaptación de dopamina entre las proyecciones de conexión entre los lóbulos frontales y los núcleos basales.<sup>5,6</sup>

Entre 18 y 35% de los niños y adolescentes afectados tienen una alteración psiquiátrica asociada al TDAH. Aunque el diagnóstico es clínico, se pueden utilizar escalas apropiadas para realizar el diagnóstico específico y apropiado. Existen consensos de asociaciones médicas prestigiadas, que han publicado algoritmos que nos ayudan a seguir el modelo de medicina basada en evidencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los niños con TDAH.<sup>7-15</sup>

El tratamiento del TDAH es multidisciplinario, integral e individualizado. Se trata el aspecto psico-

social (medidas educativas y psicológicas) y el aspecto farmacológico, el cual constituye la piedra angular del mismo. El uso de los medicamentos es seguro, eficaz y no provoca adicciones ni favorece el abuso de sustancias. Los medicamentos recomendados de primera línea son los estimulantes (metilfenidato [MPH] y anfetaminas), que han probado ser efectivos en niños, adolescentes y adultos. Tanto la FDA como otros organismos lo han aprobado como primera línea en niños y adolescentes.<sup>16-18</sup> Existen otra clase de medicamentos que han sido considerados de segunda línea, como son los antidepresivos tricíclicos, modafinil, etc., que no han superado la eficacia de los estimulantes.

En el estudio de tratamiento multimodal del TDAH (MTA en inglés) se observaron datos que sugieren que la intervención farmacológica y el seguimiento sistemático con padres y maestros, con o sin intervenciones psicológicas, son superiores a éstas o al cuidado comunitario como única base del tratamiento. Adicionalmente, el estudio MTA fue uno de los primeros estudios en demostrar los beneficios de la intervención farmacológica y multimodal a largo plazo de más de un año.

El costo financiero del tratamiento del TDAH, aún no se ha cuantificado en nuestro país. Se sabe que niños con TDAH utilizan con mayor frecuencia los servicios de salud mental, a veces educación especial y servicio de urgencias, aumentando los costos del cuidado médico. En un estudio reciente, comparando una cohorte de niños y adolescentes con y sin TDAH, se observó que los primeros utilizan con diferencia significativamente mayor, los servicios de

salud con un costo alto, en cuanto a consulta ambulatoria y consulta de emergencia por asma y lesiones mayores que ameritan hospitalización.<sup>19</sup> En algunos estudios publicados de farmacoeconomía, como el de Gilmore y Milne,<sup>20</sup> donde realizaron una revisión de la literatura, y análisis de datos de hospitales en Gran Bretaña, para obtener el costo-beneficio del tratamiento con MPH, observaron el beneficio a largo plazo. Concluyendo que el tratamiento a medio y largo plazo es benéfico, y que impacta positivamente en la calidad de vida de los pacientes.

El MPH de liberación inmediata (MPHLI), es uno de los medicamentos estimulantes más utilizados en el tratamiento de niños con TDAH. Sin embargo, tiene algunas limitaciones, como por ejemplo una absorción rápida (cuatro a cinco horas) lo que favorece el riesgo de tolerancia aguda. Debido al período corto de acción clínica, de los picos y valles que provoca y de las dos o hasta tres tomas al día, se torna problemática para los padres y maestros la administración. Lo anterior afecta la adherencia al tratamiento; y la administración de dosis de la tarde, aumenta la posibilidad de aparición de eventos adversos.<sup>21,22</sup>

En un estudio con niños con TDAH se observó que un ligero aumento de las concentraciones plasmáticas de MPH a través del día proporciona una eficacia equivalente al MPHLI administrado tres veces al día. Se ha desarrollado una presentación de liberación controlada por ósmosis, que se administra una vez al día de clorhidrato de MPH (MPH OROS), proporcionando una concentración plasmática ascendente a lo largo del día, permitiendo una eficacia de 12 horas con una sola dosis, favoreciendo eliminar la administración intermedia (sobre todo en el horario de la escuela) o en las actividades de la tarde (tareas, clases extras, etc.), y tener un perfil de eficacia y seguridad comparable con MPHLI.<sup>23</sup>

El objetivo primario de este trabajo fue determinar la eficacia y seguridad de MPH OROS de administración una vez al día en niños con TDAH tratados previamente con MPHLI.

## Material y métodos

Se realizó un estudio multicéntrico, abierto, en pacientes con diagnóstico previo de TDAH con edades comprendidas entre los 6 y 16 años. Este protocolo y la forma de consentimiento fueron aprobados por los Comités de Ética e Investigación de cada institución donde se realizó, así como por la Autoridad Sanitaria Nacional (SS).

Una vez seleccionado el paciente, con diagnóstico previo de TDAH y tratados con la terapia estándar de MPHLI, se obtuvo el consentimiento de los padres o tutores y asentimiento del menor. El estudio se dividió en un período de 21 días para medir a corto plazo la efectividad y seguridad de MPH OROS, y el segundo un período de seguimiento de un año (con visitas a los 2, 4, 6, 8, 10 y 12 meses), para el paciente con respuesta favorable al cambio de medicación. Se asignó la dosis de MPH OROS dependiendo del régimen pre-estudio de MPHLI.

Todos los pacientes fueron evaluados en una visita basal, se revisó la historia médica, criterios de inclusión/exclusión, examen físico con peso, talla, presión arterial (con brazaletes pediátricos), se obtuvieron los cuestionarios de Iowa Conners modificada y la escala de Interacción con Pares, para entregarlos al maestro que pasará más tiempo con el niño, y para los padres. Además, el investigador aplicó la escala de impresión global clínica (CGI). El médico tratante podía ajustar la dosis si lo consideraba adecuado, según tolerancia o eficacia.

Para evaluar seguridad se realizó medición de: peso, talla, tensión arterial (con brazaletes pediátricos), frecuencia cardíaca, escala de Yale para tics basal y en cada visita, además de reportar los eventos adversos.

A todos los pacientes se les administró en forma abierta tabletas de clorhidrato de MPH OROS (concerta, *Janssen-Cilag S.A. de C.V.*) de 18 y/o 36 mg por VO cada 24 horas (entre las 6:30 y 8:00 am). La dosis individual se asignó conforme a la dosis pre-existente de MPHLI y de acuerdo al siguiente esquema de conversión de dosis: 5 mg de MPHLI dos o tres veces al día = 18 mg/día de MPH OROS; 10 mg de MPHLI dos o tres veces al día = 36 mg/día

y 15 mg dos o tres veces al día, o dosis diaria total > 45 hasta 60 mg =54 mg/día de MPH OROS.

Las mediciones de eficacia fueron las siguientes:

Primarias:

- Escala de evaluación Iowa Conners modificada (subescala de inatención/hiperactividad) realizada por el maestro y los padres.
- Escala de CGI.
- Escala de interacción con Pares (realizada por el maestro).

Secundarias:

- Seguridad (registro eventos adversos).
- Signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca).
- Escala de tics de Yale (si se presentaban).

Se realizó análisis (retrospectivo a un año, con los expedientes clínicos) de las hospitalizaciones por consultas de urgencias, debido tal vez a la falta de adherencia al tratamiento, y con los registros clínicos de nuevas hospitalizaciones o consultas de urgencias durante el año de seguimiento.

#### Análisis estadístico

Para todas las variables continuas se presentó promedio, desviación estándar, mínimo y máximo (límites), y prueba de t de Student para comparar promedios. Para las variables categóricas se presenta-

ron en frecuencias y porcentajes de cada categoría por grupo de tratamiento y visita en tablas de resumen. El nivel de significancia estadística fue de 95%.

En cuanto a la evaluación de seguridad, todos los pacientes que recibieron tratamiento se incluyeron en los datos de seguridad. Se tabularon los datos de terminación, eventos adversos, exámenes físicos y medicamentos concomitantes. Se presentaron en tablas la proporción de pacientes que terminaron prematuramente el tratamiento y las causas, presencia de tics motores o verbales, así como cualquiera en la gravedad de los mismos, cuando se presentaron al inicio del estudio.

#### Resultados

Se incluyeron 97 pacientes, de los cuales abandonaron el estudio un total de 26 de ellos [cuatro (4%) por respuesta insuficiente y dos (2%) por eventos adversos: hiporexia y calambres], el resto se perdieron durante el seguimiento. El análisis se realizó con 71 pacientes, 64 (90%) fueron masculinos y siete (10%) femeninos, con edad promedio de  $9 \pm 2$  años (límites 6 a 14 años), el resto de características principales se resume en el cuadro I. De estos pacientes, 48 (70%) no tenían diagnóstico de comorbilidad, en 30% fue positivo. La comorbilidad encontrada en

**Cuadro I. Características de pacientes con TDAH (promedio  $\pm$  DE)\***

Característica	Inicial	Final	P**
Dosis MPH liberación inmediata (mg/día)	$21 \pm 13$ (límite 5-80)	—	—
Dosis MPH OROS (mg/día)	$26 \pm 10$ (límite 18-54)	$28 \pm 12$ (límite 18-54)	0.07
Peso (kg)	$34 \pm 9$	$38 \pm 13$	0.002**
Tensión arterial sistólica (mmHg)	$91 \pm 17$	$94 \pm 13$	0.05
Tensión arterial diastólica (mmHg)	$65 \pm 7$	$67 \pm 7$	0.4
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	$90 \pm 10$	$91 \pm 13$	0.09

\*DE: desviación estándar

\*\* Diferencia estadísticamente significativa, prueba de t, diferencia entre promedio inicial y final

estos 23 pacientes fue: 12 (52%) con trastorno negativista desafiante, cuatro (17%) con trastorno de conducta, dos (9%) con trastorno distímico, y cinco (22%) con otros (por ejemplo, enuresis nocturna).

Se observa que no hay diferencias estadísticamente significativas más que en el peso, porque los pacientes siguen su crecimiento normal.

La dosis de MPH OROS utilizada con más frecuencia fue la de 18 mg en 64% de los pacientes y en 36% la de 36 mg.

El subtipo de TDAH que predominó fue el hipe-

ractivo-impulsivo (DSM-IV 314.01) en 93% y de tipo combinado en 7%.

En cuanto a la evaluación del sueño y apetito, los resultados se resumen en las figuras 1 y 2.

Donde se puede observar claramente que no cambia substancialmente el número de pacientes con buen resultado con MPH OROS al cambiar a MPH OROS, los pacientes se mantienen estables. Y sí al contrario, algunos mejoran tanto en apetito como en sueño, aunque las diferencias en porcentajes (chi cuadrada, no sean estadísticamente significativas  $P > 0.05$ ).

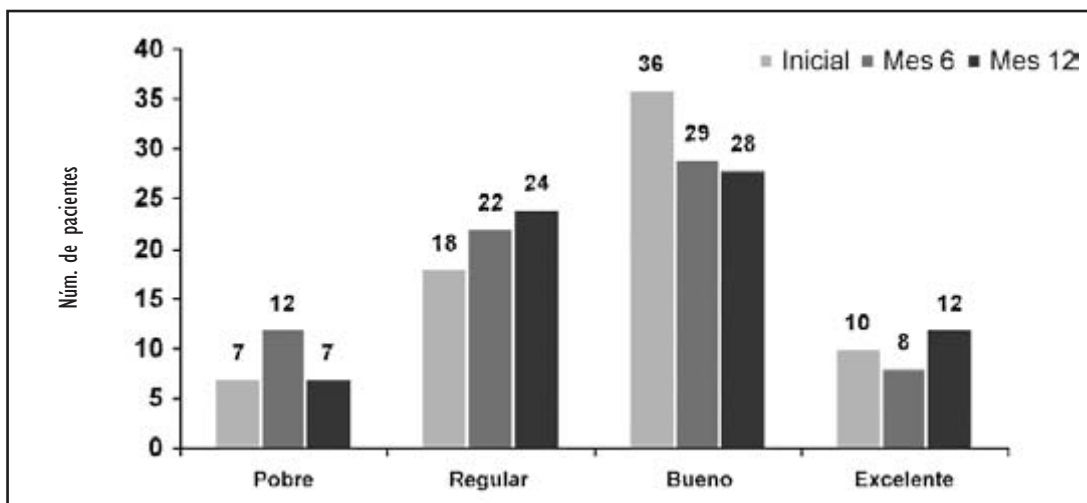


Figura 1. Evaluación del apetito por los padres (escala ordinal).

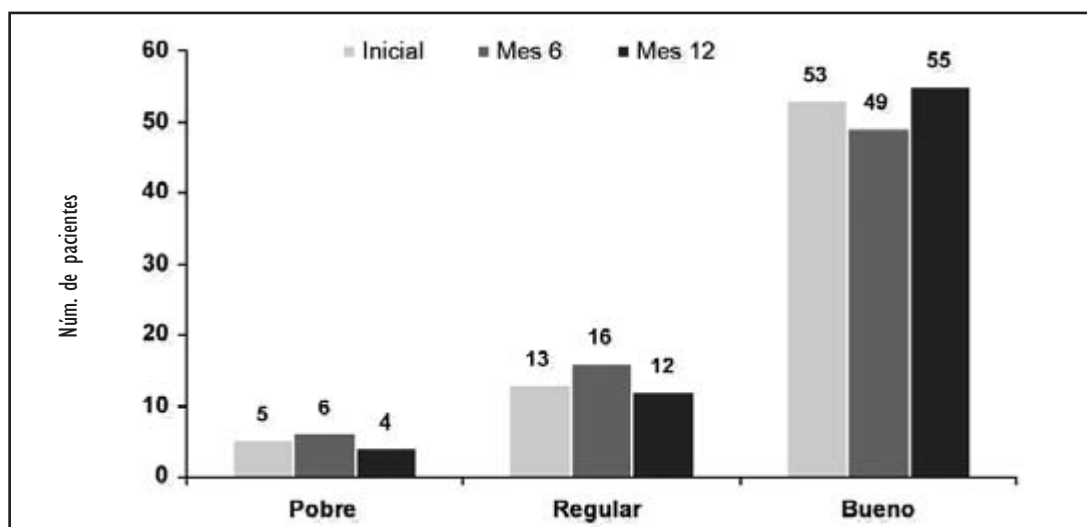


Figura 2. Evaluación del sueño por los padres (escala ordinal).

Estudio multicéntrico, abierto, para evaluar eficacia y seguridad de metilfenidato de liberación controlada en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Para el desempeño escolar, evaluado por el maestro que pasaba más tiempo con el niño, se utilizó la escala lowa Conners modificada (versión corta), así como los padres. La subescala de inatención/hiperactividad (I/H) fueron los reactivos 1-5 y la subescala opositorista/desafiante (O/D) del 6-10. Además para los maestros se entregó la escala de interacción con pares (Cuadro 2).

Como se observa, hay diferencia estadísticamente significativa ( $P = 0.001$ , prueba de t) para todas las evaluaciones y para todos los evaluadores, desde el primer mes de tratamiento, que se mantiene hasta el final del seguimiento.

Otro rubro importante fue la escala de CGI, que evaluó el médico tratante en la visita de seguimien-

to. Se resumen los resultados en la figura 3, donde se observa la mejoría global de los pacientes con el tratamiento.

En cuanto a los tics, dos (3%) pacientes se reportaron con movimientos de cabeza antes de iniciar el estudio. En el transcurso del mismo, cinco (7%) pacientes reportaron tics fónicos transitorios. Al finalizar el estudio (mes 12) en un paciente (1%) los padres refirieron leve persistencia.

Eventos adversos: durante el estudio, no se presentaron eventos adversos serios. Al terminar, un paciente con antecedentes de crisis convulsivas se hospitalizó para su estudio (sin relación con el medicamento) (Cuadro 3).

Como se observa, el más común fue cefalea,

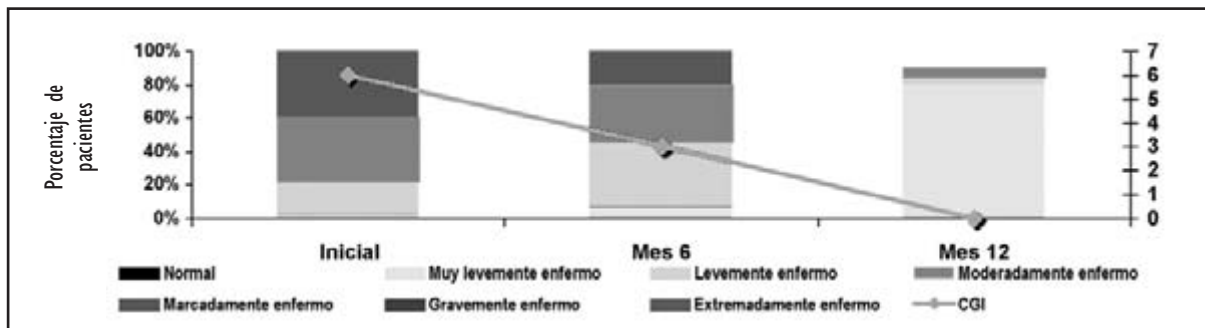


Figura 3. Resultado total de la escala CGI (impresión clínica global) gravedad.

Cuadro 2. Resultados de evaluación lowa Conners padres y maestros. Interacción con pares (promedio y DE)\*

Escala	Inicial	Mes 1	Mes 9	Mes 12	P**
lowa Conners Maestros	10	7	5	4	0.001**
lowa Conners Padres	10	8	3	2	0.001**
Interacción con pares (2 subescalas)	10	7	5	3	0.001**

\*Prueba de t  
\*\* Diferencia estadísticamente significativa  
DE: desviación estándar



**Cuadro 3. Reacciones adversas al tratamiento**

Reacciones	Núm. de pacientes (%)
Cefalea	5 (7)
Hiporexia	4 (6)
Infección vías respiratorias altas y FA	4 (6)
Insomnio	3 (4)
Diarrea	2 (3)
Infección gastrointestinal	2 (3)
Infección del tracto respiratorio alto	2 (3)
Anorexia	2 (3)
Taquicardia	2 (3)
Náusea	2 (3)
Edema miembros inferiores	1 (1)
Trauma facial (por caída)	1 (1)

reportada como leve y transitoria durante el tratamiento, además como se observa en el cuadro 1, no hay cambios en los signos vitales.

En global, comparando el número de consultas previas (de forma retrospectiva a un año) con el expediente clínico de cada paciente, contra el número de consultas de urgencia y/u hospitalizaciones requeridas (reportadas en el expediente clínico y/o eventos adversos serios) registradas en el expediente clínico durante el año de seguimiento del estudio, tenemos lo siguiente: el promedio de hospitalizaciones/consultas de urgencia para los 71 pacientes registrados en expedientes clínicos fue de 10.5 (por caídas, heridas de leves a moderadas) y en promedio final después de un año de seguimiento fue de dos.

## Discusión

MPH OROS (Concerta®) ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de TDAH en otros estudios, inclusive comparado contra placebo.<sup>21-23</sup>

En este estudio de cambio de terapia del estimulante de liberación inmediata al de sistema OROS, se observó que este último es un tratamiento adecuado para los pacientes previamente tratados con MPH LI y se realizó ajuste de dosis según la respuesta y eventos adversos. En general se conservó la dosis, y en cuatro (6%) se requirió cambiar la

dosis para tener mejor eficacia. También se observa que las características de los pacientes son iguales a las descritas en la literatura.

Como se puede observar, se presentaron los dos subtipos principales de TDAH, el de hiperactividad-impulsividad (>90%) y el combinado, sin embargo, MPH OROS funcionó en buena forma en los dos subtipos, sin tener impacto negativo sobre el sueño y apetito, dos funciones vitales que importan a los padres, como se observan en las figuras 1 y 2.

El funcionamiento con el medio ambiente fue evaluado mediante la escala lowa Connors modificada para maestros y padres, y la escala de interacción con pares donde se observa mejoría clínica desde el primer mes de tratamiento, que se mantiene durante todo el seguimiento, con diferencia estadísticamente significativa con respecto a la primera evaluación ( $P < 0.05$ ). Es importante destacar que es uno de los estudios con seguimiento más largo que se han realizado con MPH OROS hasta la fecha.<sup>21-23</sup>

La dosis utilizada de MPH OROS, se ajustó inicialmente conforme a la dosis de MPH LI, y al final del estudio el límite de dosis fue 1.2 mg/kg/día, promedio  $27 \pm 17$  mg, y la dosis más utilizada fue 18 mg (64%).

En general, se observó mejoría clínica en todos los pacientes desde el primer mes de tratamiento, que se mantuvo durante todo el seguimiento por la buena adherencia al tratamiento.

En cuanto a los tics, dos (3%) pacientes se reportaron con movimientos de cabeza antes de iniciar el estudio. En el transcurso del mismo, cinco (7%) pacientes reportaron tics fónicos transitorios. Al finalizar el estudio (mes 12) en un paciente (1%) los padres refirieron leve persistencia. Y los eventos adversos que se presentaron más comúnmente fueron cefalea (7%) e hiporexia (6%), además de otros en menor proporción, que fueron leves y no fueron limitantes. Tanto los eventos adversos como su incidencia, son los esperados y no fueron incapacitantes.

Como se ha descrito en otros estudios, la farmacoterapia mejora clínicamente al paciente, hay mejor cumplimiento con el tratamiento y además reduce el riesgo de abuso de sustancias.<sup>24</sup>

En cuanto a los costos, este estudio no tiene el diseño para evaluar costos de atención, sin embargo, como una aproximación, se observó que disminuyeron significativamente las consultas de urgencia y las hospitalizaciones en comparación retrospectiva con un año anterior y el año de seguimiento del estudio con MPH OROS (10 vs 2); aunque con limitaciones, ya que no se describen el tipo de instituciones, cantidad erogada, pérdida de días laborales de los padres, pérdida de días escolares, etc. Es bien conocido, por estudios en otros países, que con TDAH, la carga económica es substancial generado

por aumento del uso de servicios institucionales, tipo de médico que atiende, costo de tratamiento, incluyendo farmacológico, carga del cuidador, afectación de la calidad de vida, etc.<sup>24-26</sup>

En resumen, los resultados anteriores sugieren que MPH OROS es un tratamiento efectivo y bien tolerado, que no aumenta la incidencia de tics durante su uso. Mejora substancialmente las evaluaciones de CGI (de moderadamente enfermo a levemente o normal), y las evaluaciones de conducta (subescalas de inatención/hiperactividad, oposicionista/desafiante) realizadas por observadores independientes como son los maestros y padres. Además, no tiene impacto negativo sobre el sueño y apetito.

Debido a su dosificación, una vez al día, permite la privacidad de la toma, mejora la adherencia al tratamiento, y controla mejor los síntomas. Además, en una observación extra, durante el cambio de tratamiento con MPH OROS se observó disminución del uso de servicios de urgencia. Esto se debe tomar con la debida reserva, ya que la farmacoeconomía estaba fuera del objetivo de este estudio, sin embargo, sirve como propuesta inicial para un estudio posterior.

Se concluye que MPH OROS fue eficaz y bien tolerado para tratamiento de esta muestra de población mexicana de niños con TDAH.

---

*MULTICENTRIC STUDY, TO ASSESS EFFICACY AND SECURITY OF CONTROLLED RELEASE OROS METHYLPHENIDATE IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDERS*

*Introduction.* Objective: to assess the efficacy of controlled release OROS MPH (Concerta®) in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) previously treated with immediate release methylphenidate (MPH IR).

*Material and methods.* Children with ADHD, all subtypes, ages 6 to 12 years, with good response to MPH, were switched from IR MPH to OROS MPH once a day (qd in the morning) at 18 to 54 mg/day in a 1 year follow-up trial. The primary end-points for analysis were the last available patient visit using last observation carried forward. The scales used were CGI, Yale's for tics, somatometry, appetite and sleep evaluation from parents, and adverse events record.

*Results.* We included 97 patients, 26 drop-outs [4 (4%) for treatment failure and 2 (2%) hyporexia and



cramps]. Of the 71 patients, 64 (90%) male and 7 (10%) female, mean age  $9 \pm 2$  years, initial mean weight  $33.8 \pm 9.7$  kg and final  $34.7 \pm 9.9$  kg (normal growth). Children with OROS MPH showed significantly greater reductions in core ADHD symptoms. On the basis of mean teacher and parents lowa Conners and Peers interactions ratings were a significant improvement ( $P = 0.001$ , Student t). CGI ratings were improved as well. The most common adverse events were headache (7%) and hyporexia (6%) mild and transient.

**Conclusion.** For the treatment of core ADHD symptoms, OROS MPH dosed qd were well tolerated and efficacious treatment and there were no negative impact on sleep and appetite.

**Key words.** Attention deficit hyperactivity disorder; co-morbid disorders; methylphenidate; OROS.

## Referencias

1. Elia J, Ambrosini PJ, Rapoport JL. Treatment of attention-deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med.* 1999; 340: 780-8.
2. Menéndez-Benavente I. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad: clínica y diagnóstico. *Rev Psiquiatr Psicol Niño y Adolesc.* 2001; 4: 92-102.
3. Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Pediatr.* 1997; 36: 381-93.
4. Cook EHJ, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, et al. Association of attention-deficit disorder and dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet.* 1995; 56: 993-8.
5. Goldman L, Genel M, Bezman R, Slanetz P. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *JAMA.* 1998; 279: 1100-7.
6. Guevara JP, Stein MT. Evidence based management of ADHD. *BMJ.* 2001; 323: 1232-5.
7. Diagnosis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). NIH Consensus Statement Nov 16-18; 1998; 16: 1-15.
8. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Evaluation of the Child with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics.* 2000; 105: 1158-70.
9. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997; 36: 855-1215.
10. Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). NIH Consensus Statement Nov 16-18; 1998; 16: 16-37.
11. Carlson CL, Berke JE. The MTA Cooperative Group. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073-86.
12. Biederman J, Spencer TJ. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry.* 1999; 46: 1234-42.
13. McCracken JT. A two-part model of stimulant action on attention-deficit hyperactivity disorder in children. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1991; 3: 201-9.
14. Michelson D, Faries DE, Wernicke J, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *Pediatrics.* 2001; 108: E83.
15. Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, Hamburger SD, Krain AL, Rapoport JL, et al. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: A morphometric MRI study. *Neurology.* 1998; 50: 1087-93.
16. MTA Cooperative Group, 14 -month randomized clinical trial of treatment strategies for attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073-86.
17. MTA Cooperative Group, Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999; 56: 1088-96.
18. Greenhill LL, Abikoff HB, Arnold LE, Cantwell DP, Conners CK, et al. Medication treatment strategies in the MTA study: relevance to clinicians and researchers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996; 35: 1304-13.
19. Leibon CL, Katusig SK, Barbaresi WJ, Ramson J, O'Brien PG. Use and costs of medical care for children and adolescents with and without ADHD. *JAMA.* 2001; 285: 60-6.
20. Gilmore A, Milne R. Methylphenidate in children with hyperactivity: review and cost-utility analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2001; 10: 85-94.
21. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. Side effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic, placebo-controlled evaluation. *Pediatrics.* 1990; 86: 184-92.
22. Pelham WE, Greenslade KE, Vodde-Hamilton MA, et al. Relative efficacy of long-acting CNS stimulants on children with attention deficit hyperactivity disorder: a comparison of standard methylphenidate, sustained-release methylphenidate, sustained-release dextroamphetamine, and pemoline. *Pediatrics.* 1990; 86: 226-37.
23. Pelham WE, Sturges J, Hoza J, Schmidt C, Bijnlsma JJ, Milich R, et al. Sustained release and standard methylphenidate effects on cognitive and social behavior in children with attention deficit disorder. *Pediatrics.* 1987; 80: 491-550.
24. Biederman J, Wilens T, Mick F, Spencer G. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder reduces risk for substance abuse use disorder. *Pediatrics.* 1999; 104: e20-e5.
25. Chang E, Rubin PA, Dellon H. Health care use and costs for children with ADHD. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002; 156: 504-11.
26. Lesesne CA, Gilmore A, Grenhill LL. Attention-deficit/hyperactivity disorder in school-aged children: Association with maternal mental health and use of health care resources. *Pediatrics.* 2003; 111: 1232-7.