

Uso de metilfenidato en niños y adolescentes usuarios de servicios de asistencia pública de Montevideo

Noelia Speranza, Noelia Goyeneche, Daniela Ferreiro, Ismael Olmos, Mariana Bauger, Mireille Oyarzun, Ines Aramendi, Ana Greckzanic, Gustavo Giachetto, Gabriela Roca, Laura Viola, Luciana Nanni

Resumen

Introducción: el metilfenidato es el psicofármaco recomendado para el tratamiento del trastorno por déficit atencional e hiperactividad (TDAH), la alteración del comportamiento más frecuente en niños. En las farmacias del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) y del Hospital Vilardebó (HV), responsables de la dispensación de metilfenidato a los beneficiarios de los servicios dependientes de la Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE), ésta se duplicó entre 2001 y 2006. A nivel internacional, recientemente se ha advertido sobre la aparición de reacciones adversas graves.

Objetivo: describir el uso de metilfenidato en una población de niños beneficiarios del sector público de salud de Montevideo.

Metodología: se identificaron los niños de 6 a 14 años que retiraron metilfenidato de las farmacias del CHPR y del HV, entre setiembre y diciembre de 2006. En base al número de niños potenciales usuarios de ASSE de Montevideo y la frecuencia estimada de la enfermedad (5%) se determinó el tamaño muestral en 114 (IC95%; imprecisión 3%). Se realizó una encuesta telefónica a los padres y/o tutores del niño en la que se analizó: indicación; prescripción; reacciones adversas; beneficio terapéutico. La calidad de la prescripción se evaluó mediante las Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría del año 2001.

Resultados: se realizaron 124 encuestas. La edad

media de los niños fue 10 años; 77% varones. El 93,5% (n=116) cumplía con los criterios diagnósticos de TDAH del DSM IV. La dosis media utilizada fue 12,9 mg. El 64,5% de los niños recibía el medicamento una vez al día, 27,4% dos veces/día, 5,6% tres veces/día y uno cuatro veces/día. El 85,5% recibía el medicamento antes de ir a la escuela. El 84,6% de los padres notaron beneficio terapéutico; el 56% de éstos recibía otro psicofármaco. En el 59,7% se comunicó una o más posibles reacciones adversas. Las más frecuentes fueron cefalea (29%), disminución del apetito (25%), dolor abdominal (24,2%).

Discusión: no se identificaron problemas relacionados con la indicación, a pesar de las limitaciones de la aplicación de encuestas para su evaluación. El rango de dosis utilizadas coincide con las recomendadas. Llama la atención que la mayoría de los pacientes alcancen beneficio terapéutico con dosis bajas en una toma diaria. Este hallazgo podría explicarse por la relación de la administración con el horario escolar o con el uso combinado con otros psicofármacos. Las posibles reacciones adversas detectadas vinculadas a la administración de metilfenidato fueron un problema frecuente. La educación de los prescriptores y los usuarios resulta imprescindible para lograr un uso y monitorización adecuados de metilfenidato.

Palabras clave: TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD METILFENIDATO

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Clínica de Psiquiatría Infantil, Clínica Pediátrica, Facultad de Medicina, Departamento de Farmacia Centro Hospitalario Pereira Rossell, Departamento de Farmacia Hospital Vilardebó, Administración de Servicios de Salud del Estado.

Fecha recibido: 16 de mayo de 2008.

Fecha aprobado: 17 de diciembre de 2008.

Summary

Introduction: methylphenidate is used in the treatment of the attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), the most common behavioral disorder in children. Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) and Hospital Vilardebó (HV) pharmacies are responsible of dispensation of methylphenidate to the users of services of Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE). Dispensation has increased two folders between 2001 and 2006. International advertistments about severe adverse reactions have already appeared.

Objective: to describe methylphenidate use in a children population users of public health system of Montevideo.

Methodology: children between 6 and 14 years old who obtain methylphenidate from Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) and Hospital Vilardebó (HV) pharmacies between september and december 2006 were identified and included in the study. Sample was calculated taking into account number of children assisted by ASSE in Montevideo and estimated frequency of ADHD (5%). Sample size calculated was 114 (IC95%; imprecision 3%). Telephone interviews were done to children's parents and/or tutors to ask about: indication, prescription, adverse reactions, and therapeutics benefits. Quality of prescription was evaluated using the American Academy of Pediatrics recommendations published in 2001.

Results: 124 interviews were done. Mean age was 10 years old; 77% were male. 93,5% (n=116) met criteria of DSM IV for ADHD diagnosis. Mean dose was 12,9 mg. 64,5% of children received methylphenidate once daily, 27,4% twice daily, 5,6% three times daily and one child four times daily. 85,5% received methylphenidate before go to school. 84,6% of parents referred therapeutics benefits, 56% of these ones were receiving another psychotropic medication. 59,7% referred one or more posible adverse reactions. More frequents adverse reactions were headache (29%), anorexia (25%) and abdominal pain (24,2%).

Discussion: although limitation in the use of interview to evaluate indication, no problems were identified. Dose range agreed with the recommended. It is interesting to note that most of patients reached therapeutic benefits using low doses and once daily. These findings could be explained by use of methylphenidate in relationship with school time or combined use of others psychotropic medications. Possible adverse reactions detected were a frequent problem. Prescripator's and health user's education is essential to achieve an adequate use and monitorization of methylphenidate.

Key words: ATTENTION DEFICIT DISORDER
WITH HYPERACTIVITY
METHYLPHENIDATE

Introducción

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es la alteración del comportamiento más frecuente en niños. Constituye una de las enfermedades crónicas más prevalentes entre los escolares⁽¹⁻⁸⁾.

En Uruguay en el año 2003, se realizaron 20.000 consultas a servicios de psiquiatría infantil dependientes del Ministerio de Salud Pública (MSP); el 90% correspondieron a niños mayores de 6 años, siendo los trastornos de conducta y las dificultades en el aprendizaje los motivos principales*. A nivel internacional la prevalencia de TDAH varía entre 3 y 12%⁽¹⁻⁸⁾. Un estudio realizado por la Clínica de Psiquiatría Pediátrica de la Universidad de la República (UdelaR) permitió estimar que la prevalencia de este trastorno en Uruguay es 4,7%**.

El diagnóstico de TDAH es clínico y requiere la evaluación por especialistas. Las manifestaciones características son distractibilidad, impulsividad e hiperactividad. Estas alteraciones comportamentales se inician antes de los 7 años, persisten durante al menos 6 meses, ocurren en ámbitos variados e interfieren con las actividades sociales, académicas o laborales⁽⁵⁾. La ausencia de manifestaciones clínicas patognomónicas, la heterogeneidad de la presentación clínica y la elevada comorbilidad plantean dificultades diagnósticas⁽²⁾.

El abordaje terapéutico del TDAH es multimodal e incluye el uso de psicoestimulantes. Metilfenidato es el fármaco más utilizado⁽⁹⁾ y en nuestro medio el único disponible. Si bien en el mercado existen dos formulaciones terapéuticas, en el subsector público se dispone de la fórmula de liberación inmediata.

A nivel internacional se ha comunicado un aumento en el consumo de metilfenidato⁽¹⁰⁻¹²⁾. En el Reino Unido, en 1998 se prescribieron aproximadamente 220.000 psicoestimulantes (metilfenidato y dextroanfetamina) para el tratamiento de TDAH, esta cifra se duplicó en el año 2004⁽¹³⁾. Actualmente en Estados Unidos 2,5 millones de niños utilizan psicoestimulantes para el tratamiento de TDAH, y se estima que aproximadamente 10% de todos los varones de 10 años reciben esta medicación. El consumo también ha aumentado en adultos⁽¹⁴⁾.

En Uruguay no se dispone de datos nacionales de consumo de este fármaco. Sin embargo, las farmacias del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) y del Hospital Vilardebó (HV), responsables de la dispensa-

* "Escenarios de acción para la atención integral de la salud mental en la infancia y adolescencia en el marco de la Salud Pública". Monografía de la Dra. Clara Vainer, Montevideo 2006.

** Comunicación de Informe de Investigación CSIC: "Validación del Inventario sobre el comportamiento de niños y adolescentes de 6 a 11 años (CBCL) en el Uruguay. Primera fase". Viola L, Garrido G, Gotta I y col. Marzo 2007.

ción de metilfenidato a los beneficiarios de los servicios dependientes de la Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE) en Montevideo, constataron una duplicación en los últimos 5 años. En el periodo julio a diciembre 2001 en la Farmacia del CHPR se dispensaron 199.800 mg (666 blisters) de este medicamento, y en el mismo periodo de 2006 el consumo aumentó a 321.300 mg (1.071 blisters). La dispensación aumentó 62% *. En el 2002 en la Farmacia del HV se dispensaron 181,800 mg (606 blisters) y en el 2006 aumentó a 419,120 mg (1397 blisters). En esta farmacia la dispensación aumentó 43% **. Es probable que este aumento en la dispensación se relacione con aumento en el consumo.

El aumento en el consumo de metilfenidato puede relacionarse con diversos factores como mejor conocimiento del trastorno y mayor identificación diagnóstica, aumento en la incidencia y/o sobrediagnóstico ⁽¹⁰⁾.

Los beneficios terapéuticos de los diversos fármacos psicoestimulantes, incluido el metilfenidato, sobre los síntomas del TDAH y el rendimiento académico cognitivo han sido claramente demostrados en el tratamiento a corto plazo. Sin embargo no se ha logrado establecer la eficacia a largo plazo y se desconoce su utilidad en la prevención de la evolución a otros trastornos de la conducta o de la personalidad ⁽¹⁵⁻²¹⁾.

El metilfenidato es considerado habitualmente un fármaco seguro. Las reacciones adversas más frecuentes ocurren generalmente al inicio del tratamiento, son leves y autolimitadas, vinculadas con la estimulación de la neurotransmisión adrenérgica ^(1,22). Sin embargo se describen reacciones adversas graves como convulsiones, trombocitopenia, leucopenia y eritema multiforme ⁽²³⁾. También se ha señalado riesgo de retraso del crecimiento ^(22,23).

Recientemente diversas agencias internacionales reguladoras de medicamentos han lanzado alertas en relación al riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, arritmias) y se han comunicado casos letales tanto en niños como en adultos ⁽²⁴⁾.

Teniendo en cuenta la elevada frecuencia de los trastornos disruptivos en la edad pediátrica, las dificultades en el diagnóstico del TDAH, la falta de datos en relación a la eficacia a largo plazo de metilfenidato y los eventuales riesgos asociados a su administración, surge la necesidad de analizar la utilización de este fármaco en nuestra población. Esto podría contribuir a la identificación de problemas vinculados a su uso y al desarrollo de estrategias para su prevención.

El siguiente trabajo tiene como objetivo describir el uso de metilfenidato en una población de niños y adolescentes menores de 15 años usuarios del subsector público de salud de Montevideo.

Metodología

Se evaluó el uso de metilfenidato en niños de 6 a 14 años beneficiarios de ASSE de Montevideo mediante una entrevista a sus padres y/o tutores.

La identificación de los niños se realizó a través del Sistema Informático de las Farmacias del CHPR y del HV. El único criterio de selección utilizado fue estar en tratamiento con metilfenidato en el periodo de estudio.

El cálculo del tamaño de la muestra se hizo en base al número de niños potenciales usuarios de ASSE de Montevideo * y la frecuencia estimada de la enfermedad. Se determinó que para un intervalo de confianza de 95% (IC95%) y con una imprecisión de 3% se debían incluir 114 niños.

Las encuestas fueron realizadas vía telefónica entre agosto y diciembre de 2006 por docentes del Departamento de Farmacología y Terapéutica y médicos residentes de Pediatría y Psiquiatría infantil. Se solicitó consentimiento verbal para su realización.

En la encuesta se incluyeron preguntas cerradas dirigidas a evaluar algunos factores de riesgo para el desarrollo de TDAH, la indicación, la prescripción, el beneficio terapéutico observado y la presencia de posibles reacciones adversas con el uso de metilfenidato.

Se definió que la indicación era adecuada cuando el paciente cumplía con los criterios diagnósticos de TDAH establecidos por el Manual Diagnóstico y Estadístico DSM-IV ⁽⁵⁾.

En relación a la prescripción se registró dosis en mg/día, número de tomas diarias, especialidad del médico que indicó por primera vez el tratamiento y de aquel que repetía la prescripción. Para evaluar la calidad de la misma se utilizó como patrón oro la Guía de Práctica Clínica sobre el tratamiento de escolares con TDAH, elaborada por el Subcomité de TDAH de la Academia Americana de Pediatría (AAP) en el año 2001 ⁽¹⁾.

El beneficio terapéutico se evaluó a través de la mejoría de los síntomas, percibida por los padres y/o tutores del niño. Se debe tener en cuenta que se trata de una variable subjetiva pero habitualmente utilizada en la monitorización de la respuesta global al tratamiento.

Se valoró la presencia de posibles reacciones adversas vinculadas con la administración del medicamento

* Datos del Programa WinFarma del Departamento de Farmacia del CHPR 2001-2006.

** Datos del Departamento de Farmacia del Hospital Vilardebó 2001-2006.

* Datos obtenidos de la página web del Instituto Nacional de Estadística. Al año 2006 78,361 niños de entre 5 y 14 años eran usuarios de los servicios públicos de salud, es decir aproximadamente el 42% de esta población.

Tabla 1. Frecuencia de tomas diarias de metilfenidato (N=124).

| Tomas al día | n | % |
|--------------|-----|------|
| 1 | 80 | 64,5 |
| 2 | 34 | 27,4 |
| 3 | 7 | 5,6 |
| 4 | 1 | 0,8 |
| Sin dato | 2 | 1,6 |
| Total | 124 | 100 |

(disminución del apetito, pérdida de peso, cefaleas, palpitaciones, dolor abdominal, dificultad en la conciliación o mantenimiento del sueño, tics, ansiedad y aumento de la presión arterial). Para establecer la relación causal se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna⁽²⁵⁾. Este algoritmo permite catalogar las reacciones adversas como definidas, probables, posibles o condicionales dependiendo de la relación temporal, plausibilidad biológica, existencia de explicaciones alternativas, mejoría al retirar el medicamento y reaparición frente a la reexposición.

La dosis y número de tomas diarias se expresaron como media y rango y el resto de las variables en porcentaje.

En el análisis de los resultados se utilizó el programa Epiinfo 6,0.

Resultados

Se realizaron 124 encuestas. La edad media de los niños fue 10 años, 77% varones.

Cumplían con los criterios diagnósticos del DSM IV 116 de los 124 niños incluidos en el estudio (93,5%), de los cuales 111 presentaban TDAH de tipo combinado y 5 a predominio desatento.

Presentaban antecedentes familiares de trastornos conductuales similares al niño el 46%; prematurez 22% y bajo peso al nacer 16%.

La dosis media utilizada fue 12,9 mg (rango 5 a 30 mg, modo 10 mg).

En la tabla 1 se muestra la frecuencia de las tomas diarias de metilfenidato. El 64,5% de los niños recibió el medicamento en dosis única. La mayoría (85,5%) lo recibía en relación a la actividad escolar, frecuentemente antes de concurrir a clases. No se pudo obtener información con relación a la dosis en un paciente, y con relación a la frecuencia de las tomas en dos.

En la mayoría de los niños la indicación del tratamiento y la reiteración de la prescripción fue realizada

por psiquiatra infantil (96,7% y 97,6%, respectivamente) (tabla 2).

En 105 de los 124 niños (84,6%), los padres y/o tutores refirieron haber observado beneficio terapéutico con el uso de metilfenidato. En este grupo, 59 niños recibían concomitantemente otro psicofármaco.

El 59,7% (n=74) refirió haber presentado al menos una de las reacciones adversas que se incluyeron en la encuesta. Entre las más frecuentes se destacaron cefalea, disminución del apetito, dolor abdominal y ansiedad (tabla 3). Siguiendo los criterios de imputabilidad de Karch y Lasagna, todas las reacciones adversas vinculadas a metilfenidato fueron catalogadas como “posibles”⁽²⁵⁾. Refirieron dos o más posibles reacciones adversas 42 niños y tres o más, 21. La mayoría de los niños que refirieron posibles reacciones adversas recibían, además, otro psicofármaco (n=40).

Discusión

Si bien las limitaciones vinculadas al método utilizado en este estudio (encuesta telefónica) no permiten evaluar con certeza el diagnóstico de TDAH, la mayoría de los pacientes incluidos cumplían con los criterios considerados en el DSM - IV. Teniendo en cuenta estas limitaciones no se hallaron problemas vinculados con la indicación de metilfenidato. Para profundizar en este aspecto es necesario planificar estudios de utilización que permitan evaluar con mayor precisión el diagnóstico y la indicación del medicamento.

En casi la mitad de los niños se encontraron antecedentes de síntomas conductuales en un familiar, por lo menos, y en casi un cuarto de la población antecedentes perinatales patológicos. Es ampliamente conocida la incidencia de factores biológicos y ambientales en la etiología del trastorno. Las causas genéticas son las que tienen mayor incidencia; la heredabilidad en este trastorno puede explicar el 75 al 80% de la varianza y los genes dopaminérgicos han sido los más relacionados. Se ha descrito un incremento de 8 a 12 veces de riesgo para TDAH en los niños con padres con TDAH⁽⁶⁾.

Si bien el rango de dosis utilizada coincide con las recomendaciones de la AAP, se destaca que en la mayoría se utilizaron esquemas terapéuticos con dosis bajas, próximas al límite inferior. Se recomienda la titulación de la dosis, comenzando con 5 mg/día hasta alcanzar la dosis óptima individual (máximo 60 mg/día), existiendo gran variabilidad interindividual en la respuesta. Además se aconseja adecuar los esquemas terapéuticos a las actividades desarrolladas por el niño, pudiendo requerir dos a tres dosis diarias⁽¹⁾. Sin embargo, la mayoría de los encuestados recibía el medicamento una sola vez al día. Es posible que la dosis única resulte suficiente, conside-

Tabla 2. Prescripción de metilfenidato (N=124)

| Prescripción | Psiquiatra infantil | Neuropediatra | Sin dato |
|------------------|---------------------|---------------|----------|
| Inicio n (%) | 120 (96,7%) | 2 (1,6%) | 2 (1,6%) |
| Repetición n (%) | 121 (97,6%) | 1 (0,8%) | 2 (1,6%) |

rando que el principal objetivo terapéutico es mejorar la adaptación escolar y que la encuesta estuvo dirigida a niños beneficiarios del subsector público la mayoría de los cuales concurre 4 horas a la escuela. Sin embargo hay que destacar que, debido a la corta duración de la formulación de liberación inmediata, muchos niños requieren una segunda dosis. La existencia de reglas institucionales que prohíben a las autoridades y personal de las escuelas en nuestro país administrar medicamentos a los niños, también puede interferir con la administración de dosis adicionales durante el horario escolar.

Se destaca que más de la mitad de los niños recibía metilfenidato combinado con otro psicofármaco. Conociendo la elevada comorbilidad del TDAH, dicha asociación podría corresponder a la presencia de otro trastorno psiquiátrico. Los trastornos que se asocian con mayor frecuencia a TDAH son trastornos negativista desafiante, ansiedad, trastornos específicos del aprendizaje, depresión, alteraciones del sueño y trastorno bipolar⁽⁶⁾. Además, es posible que algunos especialistas opten por la asociación farmacológica como alternativa al aumento de la dosis de metilfenidato.

El beneficio terapéutico observado por los padres y/o tutores fue muy elevado. Sin embargo, la subjetividad de esta variable, y el hecho de que la mayoría de los pacientes recibiera otro psicofármaco, dificulta la interpretación de estos datos.

La búsqueda de reacciones adversas se centró en las más frecuentes. En la mayoría de los niños, los padres refirieron más de una posible reacción adversa. La forma de recolección de los datos impide establecer con certeza la asociación causal entre el síntoma referido y metilfenidato, más aún considerando que muchos pacientes recibían más de un medicamento. Al no poder descartar una explicación alternativa, las sospechas de reacciones adversas se catalogaron como posibles. Llama la atención la elevada frecuencia en esta serie. Anorexia y pérdida de peso son efectos esperables con fármacos psicoestimulantes. En un metaanálisis sobre 62 ensayos clínicos randomizados se halló una asociación estadísticamente significativa entre administración de metilfenidato y anorexia, insomnio y epigastralgia⁽¹⁶⁾. Esta observación resulta importante ya que se trata de un tratamiento crónico que puede afectar negativamente la

Tabla 3. Posibles reacciones adversas a metilfenidato (N=124).

| Reacción adversa | n | % |
|-------------------------|----|------|
| Cefalea | 36 | 29,0 |
| Disminución del apetito | 31 | 25,0 |
| Dolor abdominal | 30 | 24,2 |
| Ansiedad | 25 | 20,2 |
| Insomnio | 14 | 11,3 |
| Disminución de peso | 11 | 8,9 |
| Palpitaciones | 9 | 7,3 |
| Tics | 5 | 4,0 |
| Aumento de cifras de PA | 3 | 2,4 |

calidad de vida, el crecimiento y desarrollo del niño. La frecuencia de tics hallada es similar a la de otras series, si bien para algunos autores no existe una asociación causal. En cualquier caso es un síntoma transitorio que revierte con ajuste de la dosis y no constituye una contraindicación absoluta para el uso de metilfenidato^(26,27). La frecuencia de hipertensión arterial también fue similar a la comunicada por otros autores⁽²⁸⁾. En el año 2006, la Food and Drug Administration (FDA), en base a una serie de reportes espontáneos sobre eventos adversos cardiovasculares mayores con metilfenidato y otros psicoestimulantes en niños y adultos, recomendó incluir en los prospectos una advertencia sobre estos riesgos. Es importante destacar que en algunos de estos casos se encontró evidencia de enfermedad cardíaca congénita no diagnosticada, por ejemplo cardiopatía obstructiva hipertrófica. Por tanto es posible que existan poblaciones de riesgo para los efectos cardiovasculares⁽²⁴⁾. El Comité Pediátrico de la FDA, si bien rechazó la elaboración de un recuadro de advertencia en los prospectos, recomendó incluir los riesgos cardiovasculares y especialmente la muerte súbita en el apartado de reacciones adversas. También recomendó la elaboración de una guía para pacientes⁽²⁹⁾. En nuestra región, la Administración

Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT) ha identificado como población de riesgo para el uso de metilfenidato a los portadores de hipertensión arterial, cardiopatía estructural, hipertiroidismo y/o que realicen ejercicios físicos intensos y dispuso modificaciones en los prospectos con nuevas advertencias sobre su seguridad⁽³⁰⁾. En nuestro medio no existe una regulación específica para el uso y/o precauciones de uso de metilfenidato.

Teniendo en cuenta el lugar que ocupa el metilfenidato en el tratamiento del TDAH, frecuentemente administrado a niños en combinación con otros psicofármacos, con elevada frecuencia de reacciones adversas leves y las controversias planteadas en relación a su eficacia y seguridad a largo plazo, es importante promover su uso “juicioso” con adecuada monitorización de la respuesta clínica, tanto beneficiosa como adversa y brindar información a los prescriptores y padres de los usuarios.

Conclusiones

En este estudio no se identificaron problemas importantes relacionados con la indicación de metilfenidato. En relación a la prescripción se destaca el uso de esquemas de tratamiento con dosis bajas y en combinación con otros psicofármacos. La frecuencia de las “posibles” reacciones adversas comunicada fue elevada y en su mayoría, leves. Considerando que existe escasa información sobre la seguridad, principalmente a largo plazo, resulta indispensable desarrollar estrategias de farmacovigilancia intensiva ya que estos niños constituyen un grupo de riesgo. La educación de los profesionales de la salud y de los usuarios representa una estrategia fundamental para promover el uso racional de metilfenidato.

Referencias bibliográficas

1. Clinical Practice Guideline: Treatment of the School-Aged Child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement Pediatrics 2001; 108: 1033-44.
2. Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Evaluation of the Child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Pediatrics 2000; 105: 1158-70.
3. **Golmand L, Genel M, Bezman R, Slanetz P.** Diagnosis and treatment of attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. JAMA 1998; 279: 1100-7.
4. **Mercugliano M.** What is attention deficit/hyperactivity disorder? *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 831-43.
5. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
6. **Reiff M, Banez G, Culbert T.** Children who have attentional disorders: diagnosis and evaluation. *Pediatr Rev* 1993; 14: 455-65.
7. **Barkley R.** Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Handbook for Diagnosis and Treatment. 2 ed. New York: Guilford Press, 1996.
8. **Biederman J, Faraone S.** Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366: 237-48.
9. **Guevara J, Lozano P, Wickizer T, Mell L, Gephart H.** Psychotropic Medication Use in a Population of Children Who Have Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2002; 109: 733-9.
10. **Safer D, Zito J, Fine E.** Increased methylphenidate usage for attention deficit disorder in the 1990s. *Pediatrics* 1996; 98: 1084-8.
11. **Zito J, Safer D, dosReis S, Gardner J, Boles M, Lynch F.** Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *JAMA* 2000; 283: 1025-30.
12. **Jensen P, Garcia J, Glied S, Crowe M, Foster M, Schlander M, et al.** Cost-Effectiveness of ADHD Treatments: Findings From the Multimodal Treatment Study of Children With ADHD. *Am J Psychiatry* 2005; 162(9): 1628-36.
13. **National Institute for Health and Clinical Excellence.** Technology Appraisal 98 Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents (review). Marzo 2006 Disponible en: www.nice.org.uk/TA098 [consulta: 18 dic. 2007]
14. **Food and Drug Administration.** Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting, 9 y 10 de febrero 2006: tabla de contenidos. Disponible en: http://fda.gov/ohrms/dockets/acg/2006-4202_00_TOC.htm [consulta: 18 dic. 2008]
15. **Brown R, Almer R, Freeman W, Perrin J, Stein M, Feldman H, et al.** Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Overview of the Evidence. *Pediatrics* 2005; 115: 749-57.
16. **Schachter H, Pham B, King J, Langford S, Moher D.** How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001; 165(11): 1475-88.
17. **González de Dios J, Cardó E, Servera M.** Metilfenidato en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad: ¿realizamos una práctica clínica adecuada? *Rev Neurol* 2006; 43(12): 705-14.
18. **MTA Cooperative Group.** A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073-86.
19. **Kavale K.** The efficacy of stimulant drug treatment for hyperactivity: a meta-analysis. *J Learn Disabil* 1982; 15: 280-9.
20. **Thurber S.** Medication and hyperactivity. A meta-analysis. *J Gen Psychol* 1983; 108: 79-86.
21. **Ingram S, Hechtman L, Morgenstern G.** Outcomes issues in ADHD: adolescent and adult long-term outcomes. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1999; 5: 243-50.
22. **Sampson-Frang L.** Hyperactivity disorder. *Pediatr Pharmac* 1995; 1 (12): 1-10.
23. **Sweetman SC, ed.** Martindale: The Complete Drug Reference. 34 ed. London: Pharmaceutical Press, 2005.

24. **Nissen S.** ADHD Drugs and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2006; 354(14): 1445-8.
25. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. The Uppsala Monitoring Centre. 2001. Disponible en: <http://www.who-umc.org> [consulta: 18 dic. 2007].
26. **Jadad AR, Boyle M, Cunningham C, Kim M, Schachan R.** Hyperactivity Disorder. *Evid Rep Technol Asses* 1999; 11: 1-341.
27. **Castellanos FX, Giedd JN, Elia J, Marsh WL, Ritchie GF, Hamburger SD, et al.** Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome: effects of stimulant and dose. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:589-596.
28. **Caffaratti M, Uema S, Briñón M.** Metilfenidato: Riesgo cardiovascular y muerte súbita. Disponible en: <http://www.fcq.unc.edu.ar/cime/metilfenidato.htm> [consulta: 18 dic. 2007]
29. **American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; American Psychiatric Association.** ADHD Parents Medication Guide. 2008. Disponible en: <http://parentsmedguide.org> [consulta: 18 dic. 2007]
30. **Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.** Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad: se modifican prospectos de especialidades medicinales para tratar esta patología. *Bol para profesionales* 2007 feb; 15 (1): 1-16. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar> [consulta: 18 dic.2007]

Correspondencia: Dra. Noelia Speranza.
Bv. Artigas 1550, 3^{er} piso. Montevideo, Uruguay
E mail: noeliasperanza@gmail.com

CON EL INTENTO DE AGILITAR Y MEJORAR LOS TIEMPOS DE PUBLICACIÓN
DE LOS ARTÍCULOS ORIGINALES Y CASOS CLÍNICOS
**LOS ÁRBITROS REALIZARÁN HASTA DOS CORRECCIONES Y EL PLAZO DE ENTREGA A
LOS AUTORES Y SU DEVOLUCIÓN SERÁ DE CUATRO MESES COMO MÁXIMO**
