



Artículo Traducido

## **Eficacia y seguridad de la atomoxetina para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad en niños y adolescentes: meta-análisis y análisis de meta-regresión**

Autora de la traducción: M<sup>a</sup> Jesús Esparza Olcina. CS Barcelona, Móstoles (Madrid).  
Correo electrónico: memjesparza@gmail.com

Los autores del artículo original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo

Evid Pediatr. 2009; 5: 31      doi: vol5/2009\_numero\_1/2009\_vol5\_numero1.26.htm

### Cómo citar este artículo

Esparza MJ. Eficacia y seguridad de la atomoxetina para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad en niños y adolescentes: metanálisis y análisis de meta-regresión. Evid Pediatr. 2009; 5: 31 .Traducción autorizada de: Cheng JY, Chen RY, Ko JS, Ng EM. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: meta-analysis and meta-regression analysis. Psychopharmacology. 2007;194(2):197-209. University of York. Centre of Reviews and Dissemination (CRD). Database of Abstracts of Review of Effects (DARE) [fecha de consulta: 9-1-2009]. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12007003439>

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009\\_numero\\_1/2009\\_vol5\\_numero1.26.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009_numero_1/2009_vol5_numero1.26.htm)  
EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-09. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

## **Eficacia y seguridad de la atomoxetina para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad en niños y adolescentes: meta-análisis y análisis de meta-regresión**

Autora de la traducción: M<sup>a</sup> Jesús Esparza Olcina. CS Barcelona, Móstoles (Madrid).

Correo electrónico: memjesparza@gmail.com

Los autores del artículo original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo

### **PROCEDENCIA**

University of York. Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Copyright © 2008 University of York. Traducción autorizada.

### **Autores de la revisión sistemática:**

Cheng JY, Chen RY, Ko JS, Ng EM. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology*. 2007;194:197-209.

### **Autores del resumen estructurado:**

Revisores del CRD. URL del artículo original en inglés disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12007003439>

### **Artículo traducido**

#### **Resumen del CRD**

Los autores concluyeron que la atomoxetina disminuye los síntomas del trastorno de déficit de atención con hiperactividad en niños y adolescentes. La evidencia presentada parece apoyar la conclusión de los autores, pero se aportan pocos datos sobre los métodos de la revisión, hay falta de información sobre los estudios individuales, y hay diferencias entre los estudios, lo que hace difícil valorar adecuadamente la fortaleza de las conclusiones de los autores.

#### **Objetivos de los autores:**

Evaluar la eficacia y la seguridad de la atomoxetina para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes.

#### **Búsqueda:**

Se buscó en MEDLINE, PubMed, PsycINFO y en el registro Cochrane CENTRAL (número 3, 2006) desde 1985 hasta septiembre de 2006; se informaron los términos de búsqueda. Además fueron revisadas las listas de referencias.

#### **Selección de los estudios (diseño de los estudios e intervenciones específicas):**

Se seleccionaron los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comparaban atomoxetina (dosis única o varias dosis) con placebo.

#### **Participantes incluidos en la revisión:**

Se incluyeron los estudios de niños y adolescentes con cualquier subtipo de TDAH. Algunos de los estudios eran de pacientes con TDAH con o sin trastorno oposicionista desafiante (TOD); otros estudios eran de pacientes con comorbilidad TDAH con TOD.

### **Selección de los estudios (resultados):**

Se incluyeron estudios que valorasen la severidad del TDAH usando la escala de graduación del déficit de atención con hiperactividad-IV (en inglés ADHD-RS-IV), que estudiaran los efectos adversos y que refiriesen las pérdidas y exclusiones durante el estudio. Los estudios tenían que presentar suficientes datos para permitir el cálculo de los tamaños del efecto. Los resultados primarios valorados eran la puntuación total del ADHD-RS-IV, y las puntuaciones de inatención y de los síntomas de hiperactividad/impulsividad. Otros resultados incluían la escala revisada de Connors para padres y profesores, abreviada (CPRS-R:S y CTRS-R:S), la escala de impresión de gravedad clínica global (CGI-S), el índice oposicionista del CPRS-R:S (para los síntomas de TOD) y el puntaje del resumen psicosocial del cuestionario para padres del Child Health Questionnaire (CHQ; usado para medir la calidad de vida y los resultados funcionales). La revisión también valoraba la respuesta al tratamiento y la prevención de las recaídas.

### **¿Cómo se tomó la decisión sobre la idoneidad de los estudios primarios?:**

Los autores no describieron cómo se seleccionaron los trabajos para la revisión, o cuántos revisores realizaron la selección.

### **Análisis de la validez:**

La validez fue evaluada y puntuada usando la escala Jadad, que considera la información sobre la aleatorización, el cegamiento y las pérdidas. El puntaje máximo posible es 5 puntos. Los autores no dicen cómo se realizó el análisis de la validez.

### **Extracción de los datos:**

Dos revisores independientemente extrajeron los datos y resolvieron cualquier desacuerdo mediante debate. Se calculó la diferencia de las medias estandarizada (DME) entre atomoxetina y placebo con un intervalo de confianza (IC) del 95%, para cada estudio.

### **Métodos de síntesis, ¿cómo se agruparon los estudios?:**

Los principales análisis incluyeron pacientes con TDAH con y sin TOD. Se calcularon las medias ponderadas de las MDE usando un modelo de efectos aleatorios. Se calcularon el número necesario para tratar (NNT) para prevenir una recidiva o para obtener un resultado del tratamiento y el número necesario para dañar (NND) para producir un efecto adverso. Se utilizó el test exacto de Fisher para examinar las diferencias en los efectos adversos entre atomoxetina y placebo. El sesgo de publicación se valoró usando un gráfico de chimenea

(funnel plot) y los test de Begg y de Egger.

### **Métodos de síntesis, ¿cómo se investigaron las diferencias entre los estudios?:**

Se valoró la heterogeneidad estadística usando el Chi-cuadrado. Se repitieron los análisis sólo para los pacientes con comorbilidad TDAH con TOD. Se utilizó la meta-regresión para examinar la influencia sobre la eficacia del tratamiento de covariables potenciales: características del estudio, características del paciente y calidad del estudio. Se utilizaron análisis de meta-regresión para valorar la influencia de la dosis del fármaco, de la duración del tratamiento y de las características de la dosis y del paciente sobre los efectos adversos.

### **Resultados de la revisión:**

Se incluyeron nueve ECA (n=1.828): siete ECA en pacientes con TDAH con o sin TOD (n=1.615) y 2 ECA en pacientes con comorbilidad TDAH con TOD (n=213).

Todos los estudios incluidos proporcionaron información sobre las exclusiones y pérdidas. En cinco estudios se informó de que tenían una aleatorización correcta. Ocho estudios eran a doble ciego. La puntuación Jadad oscilaba entre 3 y 5.

**TDAH con o sin TOD:** comparado con placebo, la atomoxetina mejoró significativamente el puntaje total del ADHD-RS-IV (DME -0,638, IC 95%: -0,761, -0,516), el puntaje de síntomas de inatención (DME -0,558, IC 95%: -0,658, -0,457) y la puntuación de síntomas de hiperactividad/impulsividad (DME -0,548, IC 95%: 0,727, -0,369). Se detectó heterogeneidad estadísticamente significativa en la puntuación de síntomas de hiperactividad/impulsividad (p=0,01; Chi-cuadrado 67%) pero no para los otros dos análisis. Los resultados fueron similares después de ajustar para factores de confusión significativos.

Comparado con placebo, atomoxetina mejoró significativamente la puntuación del CPRS/CTRS-R:S y del CGI, y la calidad de vida y la funcionalidad (se aportaron los resultados).

El NNT para obtener una respuesta al tratamiento fue de 3,43 (IC 95%: 2,79-4,45) y el NNT para prevenir una recidiva fue 10,30 (IC 95%: 5,89, 40,62).

**TDAH con TOD:** comparado con placebo, atomoxetina redujo o mejoró significativamente la puntuación total del ADHD-RS-IV, las puntuaciones de síntomas de inatención, las de síntomas de hiperactividad/impulsividad, CGI, CPRS-R:S para padres y los síntomas de TOD en pacientes con comorbilidad TDAH con TOD (se aportaron los resultados).

### **Efectos adversos:**

Los siguientes efectos adversos fueron significativamente más frecuentes en pacientes que recibían atomoxetina comparado con placebo: disminución del apetito (NND=8,81), somnolencia (NND=19,41), dolor abdominal (NND=22,48), vómitos (NND=29,96), dispepsia (NND=49,38), mareos (NND=53,03), cansancio (NND=62,24), infección (NND=75,32) y prurito

(NND=119,5).

El test de Begg mostró ausencia de evidencia de sesgo de publicación (p=0,28) pero el test de Egger sí encontró dicha evidencia (p=0,04).

Los resultados del análisis de meta-regresión también se aportaron.

### **Conclusiones de los autores:**

La atomoxetina disminuye los síntomas de TDAH en niños y adolescentes y puede ser eficaz en pacientes con comorbilidad con TOD o depresión o ansiedad.

### **Comentarios del CRD**

La revisión planteaba una pregunta clara que fue definida en términos de participantes, intervenciones, resultados y diseño del estudio. Se realizó la búsqueda en varias fuentes importantes pero no se informó sobre intentos específicos para minimizar el sesgo de publicación o de lenguaje, por lo que otros estudios pueden no haber sido incluidos; la posibilidad de sesgo de publicación fue valorada, pero los resultados de los dos test resultaron inconsistentes. La validez fue medida usando criterios específicos y los resultados de esta medición fueron publicados. Se utilizaron métodos para minimizar el error del revisor y el sesgo en la extracción de los datos, pero no está claro si se tomaron medidas similares en la selección de los estudios y en las etapas de la valoración de la validez. Había poca información sobre los estudios individuales: no se aportaron datos sobre las características de los pacientes, dosis del fármaco, duración del tratamiento y resultados, lo que hace difícil saber cuan generalizable es la aplicación de los resultados de la revisión. Los datos se agruparon en un metanálisis, se valoró la heterogeneidad estadística, y se utilizó una meta-regresión para examinar la influencia de los posibles factores de confusión. La evidencia presentada parece apoyar la conclusión de los autores, pero es difícil evaluar adecuadamente su fortaleza debido a que se ha informado incompletamente sobre los métodos de la revisión, falta información sobre los estudios individuales, y existen diferencias entre los estudios.

### **Consecuencias de la revisión para la práctica y la investigación:**

**Práctica:** los autores afirman que la atomoxetina puede ser considerada para los niños con ansiedad comórbida que reúnan criterios de la guía europea de práctica clínica sobre el tratamiento del TDAH. Específicamente: preferencia alta por un no estimulante; preferencia alta por un fármaco de 24 horas de duración; no respuesta a un metilfenidato de liberación rápida; o efectos adversos ante un metilfenidato de liberación rápida.

**Investigación:** los autores no establecen ninguna consecuencia para investigaciones futuras.

### **Financiación:**

No se refiere.

**Referencia bibliográfica:** Cheng JY, Chen RY, Ko JS, Ng EM. Efficacy and safety of atomoxetine for

attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology*. 2007;194(2):197-209.

**Enlace de registro de Pubmed:** 17572882

**Asignación de descriptores:**

Términos indexados por la NLM:

Descriptores: Adolescent; Adrenergic Uptake Inhibitors /adverse effects /therapeutic use; Attention Deficit Disorder with Hyperactivity /drug therapy; Child; Propylamines /adverse effects /therapeutic use; Quality of Life; Randomized Controlled Trials as Topic; Regression Analysis; Sex Factors; Treatment Outcome

**Fecha de inclusión en la base de datos:** 3 de noviembre de 2008

**Tipo de documento:**

Este documento es un resumen estructurado escrito por revisores del CRD. El original reúne una serie de criterios de calidad. Desde septiembre de 1996 los resúmenes se han enviado a los autores para su comentario. Se incorpora información adicional si procede. Se anota como [A:...].