

## Revisiones Sistemáticas

Medwave 2012 Sep;12(8):e5473 doi: 10.5867/medwave.2012.08.5473

# Evaluación de la efectividad y seguridad de la anfetamina para déficit atencional en población entre 6 y 19 años: revisión sistemática

Effectiveness and safety of amphetamine for ADHD in population between 6 and 19 years: a systematic review

**Autores:** José Calleja<sup>(1)</sup>, José Uribarri<sup>(2)</sup>

**Filiación:** <sup>(1)</sup>Médico de la Clínica La Salina Petróleos de Venezuela S.A. (PDVSA), docente investigador PAS-LUZ, Universidad del Zulia, Venezuela

<sup>(2)</sup>Médico pediatra, Petróleos de Venezuela S.A. (PDVSA), Maracaibo, Venezuela

**E-mail:** josecallejar@hotmail.com

**Citación:** Calleja J, Uribarri J. Effectiveness and safety of amphetamine for ADHD in population between 6 and 19 years: a systematic review. Medwave 2012 Sep;12(8):e5473 doi: 10.5867/medwave.2012.08.5473

**Fecha de envío:** 29/5/2012

**Fecha de aceptación:** 8/8/2012

**Fecha de publicación:** 1/9/2012

**Origen:** solicitado

**Tipo de revisión:** con 3 revisiones externas por pares: dos a doble ciego y una abierta y firmada

### Correspondencia a:

<sup>(1)</sup>Casa 203, Urbanización Holliland, Cabimas, Venezuela. Zip 4013

<sup>(2)</sup>Edificio Coromoto, Numero 1, Sector La Lago, Maracaibo, Venezuela. Zip 4002

**Palabras clave:** attention deficit disorder with hyperactivity, amphetamine, systematic review

## Resumen

**Introducción:** el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) dispone de tratamiento farmacológico con psicoestimulantes, siendo el metilfenidato es de mayor uso; sin embargo, también se dispone de anfetaminas, de aquí la importancia de conocer tanto su efectividad como su seguridad.

**Objetivo:** identificar, sintetizar y evaluar la mejor evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la anfetamina en el TDAH en la población de 6 a 19 años. **Métodos:** se realizó una revisión sistemática de estudios de intervenciones que evaluaron efectividad comparada entre anfetamina y metilfenidato, que se midió en términos de funcionamiento educacional, funcionamiento psicosocial, calidad de vida y efectos adversos. Se usaron las bases de datos hasta febrero de 2012 en inglés y castellano: PubMed, LILACS, Cochrane, DARE y National Guideline Clearinghouse. Los artículos que cumplieron con criterios de inclusión fueron evaluados por dos investigadores en forma independiente. **Resultados:** de los 114 estudios encontrados inicialmente, se incluyeron 4, entre ellos una revisión sistemática, un artículo primario y 2 guías clínicas. **Conclusiones:** la evidencia científica disponible sobre la anfetamina para el tratamiento del TDAH la recomienda como alternativa al MPH. Son necesarios más estudios de calidad.

## Abstract

**Introduction:** Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) drug treatment is based on psychostimulants, and methylphenidate is still the most widely used one. Other psychostimulants used include amphetamines, hence the importance of knowing both its effectiveness and safety. **Purpose:** To identify, synthesize and evaluate the best available evidence on the effectiveness and safety of amphetamine in ADHD in the 6-19 year-old population. **Methods:** A systematic review of studies that evaluated the effectiveness of interventions comparing amphetamine to methylphenidate was conducted. The outcomes measured were educational performance, psychosocial functioning, quality of life and adverse effects. The following databases were searched up to February 2012 in English and

Spanish: PubMed/MEDLINE, LILACS, Cochrane, DARE and National Guideline Clearinghouse. The articles that met inclusion criteria were assessed by two researchers independently. **Results:** Of the 114 studies found initially, four were included, among which a systematic review, a primary article and two clinical guidelines. **Conclusions:** The evidence on amphetamine for ADHD treatment recommends its use as an alternative to MPH. Further good-quality studies are needed.

## Introducción

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) ha sido definido como un trastorno del autocontrol, caracterizado clínicamente por dificultades en la esfera de la atención, exceso de actividad motora y deficiencias en el control de los impulsos (DSM-IV)<sup>1</sup>, frecuentemente asociada a comorbilidades como la ansiedad, agresividad, desadaptación social y alteraciones del comportamiento. El tratamiento del TDAH ha estado limitado a intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. El tratamiento farmacológico es necesario para la mayoría de los niños con diagnóstico de déficit atencional, utilizándose habitualmente psicoestimulantes. La droga más comúnmente usada en este trastorno es el metilfenidato, pero la primera en usarse en 1937 por Bradley fueron las anfetaminas benzedrinas (Díaz, 2006<sup>2</sup>), de estas han surgido otras presentaciones a la usada originalmente y se han propuesto para el tratamiento del TDAH, de aquí la importancia de conocer su seguridad, efectividad y efectos adversos.

Por lo tanto, esta revisión tiene como objetivo identificar, sintetizar y evaluar la mejor evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la anfetamina en los TDAH en la población entre 6 y 19 años, en el funcionamiento educacional, psicosocial y en la calidad de vida de los niños y adolescentes afectados.

## Métodos

La revisión sistemática se desarrolló en las siguientes etapas: se realizó el planteamiento de la pregunta en forma explícita lo que permitió realizar la búsqueda bibliográfica en bases de datos electrónicas, con criterios de inclusión referidos al grupo etario de estudio (entre 6 y 19 años), se estudiaron revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica basadas en evidencia, informes de evaluación de tecnologías en salud y estudios primarios. Se elaboraron criterios de exclusión y de análisis crítico y la síntesis de resultados se presenta con tablas resumen.

El nivel de evidencia se establece según criterios del Grupo SIGN (Harbour 2001)<sup>3</sup>.

Los detalles del método se pueden consultar en Anexo 1.

## Planteamiento de la pregunta en forma explícita

- ¿Cuál es la efectividad comparada de la anfetamina y el metilfenidato en el tratamiento de pacientes entre 6 y 19 años de edad con déficit atencional, medida en términos de funcionamiento educacional, funcionamiento psicosocial, calidad de vida y efectos adversos?

## Resultados

La estrategia de búsqueda (realizada en forma independiente y sin discrepancia por los investigadores al combinar las palabras claves en términos MeSH o descriptores, más los límites descritos según su disponibilidad en las bases de datos mencionadas y excluyendo al revisar los títulos), permitió identificar un total 114 estudios: 33 revisiones sistemáticas, 74 artículos primarios y 7 guías clínicas basadas en evidencias.

De esta primera búsqueda, se seleccionaron finalmente 4 estudios: 1 revisiones sistemáticas, 1 estudios primarios y 2 guías clínicas, los cuales se analizaron en forma individual (ver Tabla I).

Las exclusiones se efectuaron al revisar el resumen disponible, en el cual se encontró que muchos de éstos no tenían relación al tema en estudio, no se trataban de estudios de tratamiento o se encontraban duplicados por estar incluidos en la revisión sistemática, como en el caso de los artículos primarios. También se encontraron duplicaciones en las diferentes bases de datos descritas, por ser referencias en idiomas diferentes al inglés o español o no disponerse del texto completo.

## Características de los estudios seleccionados (Anexos 2 y 3)

Para esta pregunta se obtuvo información de 11 estudios incluidos en la revisión sistemática de King 2006<sup>4</sup>, y un estudio adicional de moderada calidad: Cox 2006<sup>5</sup>.

En la RS de King 2006<sup>4</sup> realizado en Reino Unido. Población: niños y adolescentes menores de 18 años con TDHA incluyendo desorden hiperquinético con ICD 10 y/o DSM IV. En esta revisión se evaluó costo/efectividad de MPH, ATX y DEX. Se conduce desde julio 2004, con reportes publicados o no sin restricciones de lenguaje. Los estudios fueron seleccionados con los criterios modificados del CRD. Reporte N°4 con dos revisores independientes. Estudios aleatorizados controlados de al menos tres semanas de duración. Se excluyen artículos que evaluaron test de funciones psicológicas, ansiedad, depresión, figuras sin números. Síntomas centrales (CORE): índice de hiperactividad, inatención e impulsividad por varias escalas predominantemente Connors. Impresión clínica global (ICG), calidad de vida (CV). Efectos adversos (EA): apetito, insomnio, cefalea, dolor estomacal y pérdida de peso. Estudios aleatorizados controlados de al menos tres semanas de duración y revisiones sistemáticas para efectos adversos.

Existió en esta RS amplitud de la búsqueda bibliográfica: incorpora tres revisiones previas: Jadad (AHRQ) de 1999, la de Miller (CCOHTA), 1999 y de NICE, 2000 que se basa en un reporte del AHRQ de 1999. De éste se obtuvieron 65 estudios, de los cuales 40 se incluyeron y el resto (25 artículos) se consiguió de bases de datos de 1981 en adelante, para MPH desde 1999 a 2004. ATX y DEX: 1981 y 1997. De las bases de datos del período 1980-2004 CINAHL CENTRAL, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), EMBASE, Health Technology Assessment (HTA) Database, Health Economic Evaluations Database (HEED), MEDLINE, NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), PreMEDLINE, PsycINFO, Science Citation Index (SCI) y Toxline.

Calidad del análisis crítico: se identifican los diseños de cada estudio, los criterios de análisis de validez interna y los resultados de cada estudio en forma individual.

Los estudios se seleccionaron con los criterios modificados del CRD Reporte N°4, con dos revisores independientes; sobre la base de tres revisiones previas de Jadad 1999 AHRQ, Miller 1999 CCOHTA y Lord 2000 de NICE del reporte de AHRQ.

La duración de los estudios es en su mayoría corta. Todos los estudios se reportan como ciegos, sólo el 50% describe quiénes son y ninguno detalla lo sucesivo.

En esta sección se reportan dos estudios adicionales de MPH vs anfetamina (DEX) a los 11 estudios incluidos en la RS de Jadad 1999 que se analizan en esta RS -descritos en forma global-, de los cuales dos están duplicados. Los estudios fueron de Efron 1997 (n=125), para MPH mediana dosis (IR) vs DEX baja dosis, y para MPH mediana dosis (IR) vs DEX media dosis. El estudio corresponde a Arnold 1978 (n=29). La revisión sistemática de Jadad tiene los siguientes 11 estudios: Arnold 1978 (n=29), duplicado; Borcharding 1989 (n=18); Castellanos 1997 (n=20); Elia 1991 (n=48); Kauffman 1981 (n=12); Pelham 1999 (n=22); Winsberg 1974 (n=18); Rapport 1993 (n=16); Efron 1997 (n=125), duplicado; Gross 1997 (n=50) y Matochik (n=37).

El estudio primario de moderada calidad es el de Cox 2006<sup>5</sup>, con una población de 35 adolescentes, 19 masculinos y 16 femeninas con ADHD, de edad promedio de 17,8 años. Evaluaron la intervención 72 MPH OROS; 30 mg sal anfetamina vs placebo. Estudio doble ciego y cruzado, efectuado en Virginia, Estados Unidos. El resultado a evaluar fue el conducir vehículos por un simulador en las tardes a las 5, 8 y 11 pm.

#### Resultados de los estudios seleccionados (Anexo 4)

En los estudios incluidos en la RS de King 2006<sup>4</sup> se obtuvo que para MPH mediana dosis (IR) vs DEX baja dosis, un solo estudio reporta significativo en cuatro diferentes escalas de Conners para la hiperactividad según los profesores ( $p < 0,01$ ), no para los padres. No evaluó calidad de vida y los efectos adversos no son significativos

entre los grupos. Para MPH mediana dosis (IR) vs DEX media dosis, un solo estudio reporta no significativo en las cuatro diferentes escalas de Conners para hiperactividad, no evaluó calidad de vida y no registra efectos adversos en los grupos. Los estudios incluidos en Jadad no son significativos para lo obtenido entre MPH y DEX en el análisis del CORE, impresión global e hiperactividad. Los efectos adversos no fueron reportados para el análisis.

En el estudio primario adicional de Cox 2006 se obtuvo que MPH OROS mejoró significativamente el conducir fuera de vía, aceleraciones, cruces a la izquierda y frenado que el placebo y éste es similar al uso de anfetaminas.

### Discusión

En relación a los resultados, los estudios de estas revisiones evalúan las intervenciones a través de los síntomas del TDHA usando la escala de Conners o sus versiones. No reportan calidad de vida y los efectos adversos no son significativos. En resumen, solo un trabajo de los dos indicados por King reporta significación estadística en la escala para padres. En los presentados en la revisión de Jadad, incluidos en la revisión sistemática de King, ninguno presentó significación estadística y los efectos adversos no fueron reportados.

Para el estudio primario (Cox), el uso de MPH fue superior al de anfetaminas en la conducción de vehículos. Los efectos adversos no fueron evaluables.

De las guías clínicas encontradas donde su análisis se basa en estudios con niveles de evidencia 1 y 2, sólo se menciona las anfetaminas en la guía clínica de NICE 2008<sup>6</sup> donde se sugiere esta opción como alternativa si el paciente no tolera MPH o requiere altas dosis de ATX; la AACP 2010<sup>7</sup> hace igual recomendación.

Nivel de evidencia 2

### Conclusiones

No se encontró evidencia de que las anfetaminas sean más efectivas que el metilfenidato para el manejo del TDHA de pacientes entre 6 y 19 años de edad, en términos de funcionamiento educacional, funcionamiento psicosocial. Son pocos los reportes que evalúan calidad de vida y los efectos adversos.

#### Fortalezas y limitaciones de la revisión

Se realizó una búsqueda, sin límites de tiempo, en una amplia base de datos electrónica, en dos idiomas predominantes (inglés y español), con revisión de los estudios por dos investigadores independientes. Los artículos a evaluar se analizaron críticamente en forma individual e independientemente por los investigadores. La mayoría de los estudios evalúan la anfetamina comparada con metilfenidato.

Los pocos estudios encontrados son de buena calidad metodológica. Las limitaciones se basan en muestras pequeñas, subgrupos de pacientes, uso de escala de Conners modificadas y no se ofrece información explícita sobre ellas. Existen pocos estudios que evalúan efectos adversos y por ser de corta duración son insuficientes para evaluar los efectos a largo plazo y la gravedad de los mismos.

### Implicaciones para la práctica

Las anfetaminas son alternativas al metilfenidato en el TDAH, si el paciente no tolera el MPH o requiere dosis altas de atomoxetina.

### Notas

Esta revisión sistemática forma parte de un grupo de 8 revisiones sistemáticas sobre diagnóstico y tratamiento de trastorno por déficit atencional e hiperactividad, todos los cuales se publican en este número de Medwave. Los artículos son:

1. Evaluación del test de Conners y de inteligencia en el diagnóstico del déficit atencional en población entre 6 y 19 años: revisión sistemática (doi: [10.5867/medwave.2012.07.5469](https://doi.org/10.5867/medwave.2012.07.5469))
2. Evaluación del electroencefalograma, tomografía computarizada y resonancia magnética como métodos diagnósticos para déficit atencional en población entre 6 y 19 años: revisión sistemática. (doi: [10.5867/medwave.2012.08.5470](https://doi.org/10.5867/medwave.2012.08.5470))
3. Evaluación de la efectividad y seguridad de la atomoxetina para déficit atencional en población entre 6 y 19 años: revisión sistemática. (doi: [10.5867/medwave.2012.07.5471](https://doi.org/10.5867/medwave.2012.07.5471))
4. Evaluación de la efectividad y seguridad del metilfenidato para déficit atencional en población entre 6 y 19 años: revisión sistemática. (doi: [10.5867/medwave.2012.08.5472](https://doi.org/10.5867/medwave.2012.08.5472))
5. Evaluación de la efectividad y seguridad de la anfetamina para déficit atencional en población entre 6 y 19 años: revisión sistemática. (doi: [10.5867/medwave.2012.08.5473](https://doi.org/10.5867/medwave.2012.08.5473))
6. Evaluación de la efectividad y seguridad de los antidepresivos para déficit atencional en población entre 6 y 19 años: revisión sistemática. (doi: [10.5867/medwave.2012.08.5474](https://doi.org/10.5867/medwave.2012.08.5474))
7. Evaluación de la efectividad y seguridad de los alfa agonistas para déficit atencional en población entre 6 y 19 años: revisión sistemática. (doi: [10.5867/medwave.2012.08.5475](https://doi.org/10.5867/medwave.2012.08.5475))
8. Evaluación de la efectividad y seguridad del metilfenidato de acción larga versus acción corta en el déficit atencional en población entre 6 y 19 años: revisión sistemática. (doi: [10.5867/medwave.2012.08.5476](https://doi.org/10.5867/medwave.2012.08.5476))

Fernando Novoa entrega una visión de contexto a estos artículos en su editorial, Revisiones sistemáticas en aspectos de diagnóstico y tratamiento del síndrome de déficit atencional, también publicado en este número (doi: [10.5867/medwave.2012.08.5478](https://doi.org/10.5867/medwave.2012.08.5478)).

### Anexos

[Anexo 1: Métodos](#)

[Anexo 2: Lista de criterios de evaluación](#)

[Anexo 3: Características de los estudios seleccionados](#)

[Anexo 4: Resultados de los estudios seleccionados](#)

[Anexo 5: Abreviaturas](#)

### Conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por Medwave, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del artículo/investigación; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor responsable.

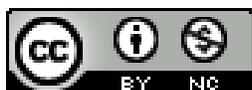
### Referencias

1. DSM-IV. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4 ed. Text Revision. Washington D.C.: American Psychiatric Association, 2000. ↑ | [Link](#) |
2. Díaz J. Tratamiento farmacológico del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. Rev Psiquiatr Psicol Niño Adolesc. 2006;6(1):20-43 ↑ | [Link](#) |
3. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ. 2001 Aug 11;323(7308):334-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
4. King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, et al. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. Health Technology Assessment. 2006;10(23):382. ↑ | [PubMed](#) | [Link](#) |
5. Cox DJ, Merkel RL, Moore M, Thorndike F, Muller C, Kovatchev B. Relative benefits of stimulant therapy with OROS methylphenidate -versus mixed amphetamine salts extended release in improving the driving performance of adolescent drivers with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics. 2006 Sep;118(3):e704-10. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. National Collaborating Centre for Mental Health. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2008:59. ↑ | [Link](#) |
7. Pliszka S; AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007 Jul;46(7):894-921. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

## Tabla

Fuente	Nº revisiones sistemáticas encontrados (analizadas)	Nº artículos primarios encontrados (analizados)	Nº guías clínicas (analizadas)
Medline	20 (1)	71 (12)	0
DARE / HTA Database	12 (1)	0	0
Lilacs	0	3 (0)	0
COCHRANE	1 (0)	0	0
NCG	0	0	7 (2)
Total encontrados	33 (1)	74 (1)	07 (02)
Excluidos con sus causas o duplicados	32	73	05
<b>Total seleccionados</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>02</b>

**Tabla I.** Bases de datos y estudios encontrados y seleccionados para evaluación de la Efectividad de las Anfetaminas en el tratamiento en déficit atencional en la población entre 6 y 19 años.



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.