

Anexo 4

Resultados de los estudios seleccionados

ATX versus placebo

Revisiones sistemáticas:

<i>Estudio</i>	<i>Características</i>	<i>Nº y tipos de estudios seleccionados</i>	<i>Calidad metodológica de estudios seleccionados</i>	<i>Variable de resultado</i>	<i>Síntesis de resultados</i>
Bangs, 2008	Población: niños y adultos en tratamiento con atomoxetine. Recomendaciones del Comité de medicamentos de uso humano (CHMP) de la UE, así como la FDA de los EE.UU., para un aviso de suicidio pediátrico en la lista de compuestos que incluyen la atomoxetina.	21 trabajo analizados: 12 pediátricos: 8 niños con TDAH solo, 3 con comorbilidades y 1 con enuresis. 9 de adultos de los cuales 3 de estos con TDAH. Para este análisis solo se incluyeron 11 estudios.	Buena calidad metodológica de los estudios analizados: randomizados, doble ciego, controlados con placebo. Se uso para el metanálisis las diferencias de incidencias y la determinación de riesgo de Maentel-Haenzel	Ideas y/o conducta suicidas.	Ningún paciente con TDAH de los ensayos se suicidó. La frecuencia de ideación suicida fue del 0,37% (5/1357) en pacientes pediátricos que toman atomoxetina frente a 0% (0/851) para el grupo placebo; La diferencia de incidencia es de 0,46 (intervalo de confianza 95% 0.09-0.83, p=0,16) y de razón de riesgo de 2,92 (intervalo de confianza 95% 0.63-13.57, p=0,172). El número necesario para dañar de pacientes pediátricos de un adicional relacionado con el suicidio de eventos es de 227 en comparación con el número necesario a tratar de cinco años para alcanzar la remisión de los síntomas del TDAH. Por lo tanto en este meta análisis se concluye que aunque poco frecuente la ideación suicida fue significativamente más frecuente en pacientes con TDAH pediátricos tratados con atomoxetina en comparación con aquellos tratados con placebo.
Cheng, 2007	Niños y adolescentes tratados con Atomoxetna versus Placebo (1150 tratados versus 678 con placebo) en 9 estudios de una revisión realizada por el departamento de psiquiatría de un Hospital de Hong Kong. Se incluyeron estudios desde 1985 hasta 2006.	Se encontraron 1750 estudios inicialmente, se analizan 17 de los cuales se excluyen 8 por no ser controlados o con placebos, en adultos y comparado con MPH. Total evaluados son 9: Buitelaar, 2006;	Los 9 estudios de buena calidad: ECA, con escalas de Jadad entre 4 y 5 excepto el de Michelson 2001 con 3 puntos	Escalas de medición primaria usando la ADHD-RS-IV, también se usaron otras escalas como las de conners, calidad global, calidad de salud en general entre otras. Efectos adversos.	La atomoxetina fue superior ($p < 0,01$) con el placebo en la reducción de los síntomas del TDAH a través de diferentes escalas (Escala de trastorno por déficit de atención Valoración-IV o ADHD-RS-IV, Conners maestro y padres, etc. El NNT para la respuesta al tratamiento y la prevención de recaídas fueron 3.43 (IC 95%, 2,79-4,45) y 10.30 (IC 95%: 5.89 a 40.62),

		<p>Kelsey, 2004 ; 3 de Michelson 2001, 2002 y 2004; Spencer 2002; Weiss, 2005; Kaplan, 2004 y Newcorn 2005</p>			<p>respectivamente. La calidad de vida mejoro significativamente.</p> <p>En general la ATM se asoció con una mayor reducción de los síntomas del TDAH, mientras que el género masculino ($p=0,02$), comorbilidad del trastorno de oposición desafiante (ODD) de estado ($p=0,01$) y el TDAH hiperactividad / impulsividad subtipo ($p=0,01$) se asociaron con reducciones menores. Los eventos adversos más comunes fueron gastrointestinales [disminución del apetito, el número necesario para dañar (NND)= 8,81, dolor abdominal, NND= 22,48; vómitos, NND= 29,96; dispepsia, NND= 49,38] y dormir relacionado (somnolencia, NND= 19,41). Para edades mas temprana y alta línea de síntomas de base de hiperactividad / impulsividad) se asoció con más efectos adversos, mientras que el subtipo de TDAH inatento ($p=0,04$) se asoció con menos eventos adversos. Tanto el TDAH y los síntomas de ODD ($p<0,01$) se redujeron en TDAH + TOD, y el estado de ODD no se asoció con más efectos adversos. Eficacia y efectos secundarios no fueron alterados por el desorden comórbido de ansiedad generalizada o depresión mayor. En conclusión La atomoxetina es eficaz para reducir los síntomas del TDAH. Se puede tener un papel en el tratamiento de comorbilidades : no desafiante, depresión, y probablemente en la ansiedad</p>
<p>King, 2006</p>	<p>Población: niños y adolescentes menores de 18 años con TDHA incluyendo desorden hiperquinético con ICD 10 y/o</p>	<p>De las base de datos: se obtuvo de esta revisión para esta pregunta:</p>	<p>Los estudios fueron seleccionados con los criterios modificados del CRD reporte N° 4 con 2 revisores independientes; a</p>	<p>Síntomas centrales (CORE): índice de hiperactividad, inatención e impulsividad por varias escalas predominantemente</p>	<p>ATX: baja/media dosis: 3 estudios, todos fueron favorables y significativos en CORE y ICG, excepto NS en baja dosis -1,60 (-4,22 a 1,02). Los EA NS para cefalea, insomnio y dolor</p>

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

	<p>DSM IV.</p> <p>En esta sección se reportará los estudios de atomoxetina (ATX) <i>versus</i> placebo.</p> <p>Estudios aleatorizados controlados de al menos 3 semanas de duración.</p>	<p>ATX baja/media: Kelsey, 2004 P(197); Michelson, 2001 P(297); Michelson, 2002 P(171).</p> <p>ATX alta dosis: Michelson, 2004 P(417); Michelson, 2001 P(297); Spencer, 2002 P(147); Weiss, 2004 P(153); Wernicke, 2004 P(194).</p>	<p>base de 3 revisiones previas de Jadad 1999 AHRQ, Miller 1999 CCOHTA y Lord 2000 de NICE del reporte de AHRQ.</p> <p>La duración de todos es corta.</p> <p>No se reportaron los métodos de asignación</p> <p>Se reportan como ciegos todos y 50% reportó quien es y ninguno en lo sucesivo.</p> <p>En 25% el análisis estadístico es inadecuado. Los estudios son todos paralelos, se consideró la media y desviaciones estándar, con los intervalos de confianza.</p> <p>Los efectos adversos se expresaron en % y NNT cuando se reportaron.</p>	<p>Conners.</p> <p>Impresión clínica global ICG (calidad de vida-CV).</p> <p>Efectos adversos (EA): apetito, insomnio, cefalea, dolor estomacal y pérdida de peso.</p> <p>Escala de calificación de ADHD (RS) una disminución de ésta es aumento de los síntomas.</p>	<p>estomacal si es significativo en uno de ellos el peso.</p> <p>ATX alta dosis: seis y 5 de ellos evalúan hiperactividad el 50% usa Conners con significación de -2,8 a -5,50 (IC -1,26 - 7,84). Para CV 4 de los reportados significativo ($p < 0,05$) EA: NS pero pérdida de apetito es mayor en 2 y disminución de peso en 4.</p> <p>En todos los trabajos las diferencias fueron estadísticamente significativas a favor de atomoxetina con rango de medias que van de -7,7 a -10,10 e intervalos de confianza del 95%: -3,8 a -14,5, excepto en el rango de dosis baja de ATX (0,5mg/kg/bid) es NS.</p> <p>En el trabajo de Michelson 2002 se mostró una significación estadística de la ATX <i>versus</i> placebo en las escalas de impresión clínica global y de Conners para profesores en un rango de -3,5, IC 95%: -5,95 -0,05).</p>
<p>Garcés, 2003</p>	<p>Población: niños y adolescentes con diagnóstico de TDHA a través del DSM IV.</p> <p>Intervención: ATX en dosis de 0,5 a 1,8 mg/k/bid <i>versus</i> placebo.</p> <p>Ensayos clínicos controlados.</p>	<p>4 artículos son reportados en lo referente a esta pregunta (se excluyen 2 estudios en adultos).</p> <p>Michelson 2001 P (297); Michelson 2002 P (171); 2 artículos de Spencer 2002 P uno con (147) y otro (144)</p>	<p>Todos los trabajos son ensayos clínicos con placebo, paralelos. De corta duración, menos de 9 semanas</p> <p>El autor no especifica los criterios de selección de los artículos ni de inclusión en esta revisión, de igual manera no está bien explícito los criterios de validez interna de los artículos.</p>		

Estudios primarios:

<i>Estudio</i>	<i>Características</i>	<i>Variable de resultado</i>	<i>Efecto</i>
Bierderman, 2002	-Población: 52 niñas con TDAH de un subgrupo de 291 entre 7 y 13 años. -Ensayo doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico. -Intervención: atomoxetina y placebo. Estados Unidos. Multicéntrico	Síntomas a través de escala de hiperactividad IV para padres. Otras: la versión corta de escala de Conners y la de severidad de impresión clínica global.	En este subgrupo se obtuvo que la atomoxetina resultó ser superior a placebo en todas las escalas usadas. Los efectos adversos no fueron significativos entre los 2 grupos.

ATX versus MPH

Revisiones sistemáticas:

<i>Estudio</i>	<i>Características</i>	<i>Nº y Tipos de estudios seleccionados</i>	<i>Calidad metodológica de estudios seleccionados</i>	<i>Variable de resultado</i>	<i>Síntesis de resultados</i>
King, 2006	Población: niños y adolescentes menores de 18 años con TDHA incluyendo desorden hiperquinético con ICD 10 y/o DSM IV. Intervenciones: costo - efectividad de MPH, anfetaminas y atomoxetine. Para este estudio sólo se considerará la efectividad de las drogas por dosis, tipo y horario. Solas, comparando entre ellas y con intervenciones no farmacológicas. (En esta pregunta se reportaron los estudios de MPH versus ATX. Estudios aleatorizados controlados de al menos 3	De las bases de datos: se obtuvo de esta revisión para esta pregunta: MPH IR alta dosis versus ATX alta dosis: Kratochvil P (228). ER-MPH media dosis versus ATX baja/media dosis: Kemner, 2004 P (1323).	Los estudios fueron seleccionados con los criterios modificados del CRD reporte N°. 4 con 2 revisores independientes; a base de 3 revisiones previas de Jadad 1999 AHRQ, Miller 1999 CCOHTA y Lord 2000 de NICE del reporte de AHRQ. La duración de todos es corta. No se reportaron los métodos de asignación ni si hubo ciego. El análisis estadístico es inadecuado. Los estudios son todos paralelos. Los efectos adversos se expresaron en % y NNT cuando se reportaron.	Síntomas centrales (CORE): índice de hiperactividad, inatención e impulsividad por varias escalas predominantemente Conners. Impresión clínica global ICG (calidad de vida-CV). Efectos adversos (EA): apetito, insomnio, cefalea, dolor estomacal y pérdida de peso.	MPH IR alta dosis versus ATX alta dosis: 1 solo estudio y no evaluó ni hiperactividad ni CV. Reportó que no hay diferencias en la presencia de insomnio ER-MPH media dosis versus ATX baja/media dosis: 1 solo estudio y no reportó diferencias entre los dos grupos en hiperactividad (escalas no bien reportadas) y CV. EA: NS.

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

	semanas de duración.				
Garcés, 2003	<p>Población: niños y adolescentes con diagnóstico de TDHA a través del DSM IV.</p> <p>Intervención: ATX en dosis de 1,5 mg/k/bid versus MPH a 1,5 mg/kg/bid.</p> <p>Ensayos clínicos controlados.</p>	<p>2 artículos son reportados en lo referente a esta pregunta.</p> <p>2 Art. de Spencer 2002 P uno con (147) y otro (144).</p>	<p>Todos los trabajos son ensayos clínicos con placebo, paralelos de corta duración 9 semanas.</p> <p>El autor no especifica los criterios de selección de los artículos ni de inclusión en esta revisión.</p> <p>De igual manera no están bien explícitos los criterios de validez interna de los artículos.</p>	<p>Escala de calificación de ADHD (RS): una disminución de ésta es aumento de los síntomas.</p>	<p>En los 2 trabajos las diferencias fueron estadísticamente significativas a favor de atomoxetina versus MPH con rango de medias que van de -8,5 a -10,10 e intervalos de confianza del 95%: -4 a -14,5.</p> <p>También describe efecto favorable en impresión clínica global e índice de Conners pero no se reporta.</p>
Hanwella 2011	<p>Población: niños y adolescentes con diagnóstico de TDHA a través del DSM IV.</p> <p>Intervención: ATX vs MPH IR y ER</p>	<p>9 artículos con 2762 participantes, de corta duración.</p> <p>4 estudios abiertos: Yildiz 2010(25p); Prasad 2007(180p); Kemmer 2005(1323p) y Kratochvil 2002 (228p) y 5 doble ciegos: Newcorn 2008(442p); Wang 2007 (330p); Sangal 2005(85p); Spencer 2002(80p) y Spencer 2002 (79p).</p>	<p>Busqueda limitada a PubMed, Cochrane y referencias manuales. Con análisis críticos de los seleccionados.</p>	<p>Escala de Conner para padres.</p>	<p>la ATM y el MPH tienen eficacia comparable e igual aceptación en el tratamiento del TDAH, y que el MPH de acción larga es más efectiva que la ATX por lo que se sugiere ser usada de primera opción.</p>

Estudios primarios:

No hay reportes de estudios.