



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE  
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN (NUEVO MEDICAMENTO)

**ATOMOXETINA**

**Aporta en situaciones concretas.**

Nombre Comercial y presentaciones:	STRATTERA® (Lilly, S.A.) 10 mg 7 cap (30,36 €); 10 mg 28 cap (121,45 €); 18 mg 7 cap (30,36 €); 18 mg 28 cap (121,45 €); 25 mg 7 cap (30,36 €); 25 mg 28 cap (121,45 €); 40 mg 7 cap (30,36€); 40 mg 28 cap (121,45€); 60 mg 28 cap (121,45 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica. Visado de Inspección
Fecha de evaluación:	Abril 2007
Fecha de comercialización:	Julio 2007
Procedimiento de autorización:	Reconocimiento mutuo (Reino Unido)

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS<sup>1</sup>:**

Tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños a partir de los 6 años y adolescentes como parte de un programa completo de tratamiento. El tratamiento se debe iniciar por un especialista en el tratamiento del TDAH. El diagnóstico debiera realizarse de acuerdo con los criterios de DSM-IV o las directrices incluidas en CIE-10 (tabla 1).

Información adicional sobre el uso seguro del producto:

Un programa completo de tratamiento habitualmente incluye medidas psicológicas, educativas y sociales, y está destinado a niños estabilizados con un síndrome de comportamiento caracterizado por síntomas que pueden incluir un cuadro crónico de déficit de atención, distractibilidad, labilidad emocional, impulsividad, hiperactividad moderada a severa, signos neurológicos menores y EEG anormal. El aprendizaje puede verse o no afectado.

El tratamiento farmacológico no está indicado en todos los niños con este síndrome y la decisión de utilizar el fármaco deberá estar basada en una evaluación en profundidad de la gravedad de los síntomas del niño, en relación con su edad y persistencia de los síntomas.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos del trastorno de déficit de atención/hiperactividad (DSM-IV-TR) y el trastorno hiperactivo (CIE-10)**

Desatención	Impulsividad	Hiperactividad
1. A menudo no muestra atención suficiente a los detalles y comete errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades	1. A menudo precipita respuestas antes de haberse completado las preguntas	1. A menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve en su asiento
2. A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas	2. A menudo tiene dificultades para guardar turno	2. A menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado
3. A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente	3. A menudo interrumpe o se inmiscuye en las actividades de otros (p. ej., se entromete en conversaciones o juegos)	3. A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo (en adolescentes o adultos puede limitarse a sentimientos subjetivos de inquietud)
4. A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos u obligaciones en el centro de trabajo (no se debe a comportamiento negativista o a incapacidad para comprender instrucciones)	4. A menudo habla en exceso (CIE)	4. A menudo habla en exceso (DSM)
5. A menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades		5. A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio

6. A menudo evita, le disgusta o es renuente en cuanto a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos)

6. A menudo 'está en marcha' o suele actuar como si tuviera un motor

7. A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (por ejemplo, juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas)

8. A menudo se distrae con estímulos irrelevantes

9. A menudo es descuidado en las actividades diarias

*DSM-IV-TR, subtipos: a) Trastorno de déficit de atención/hiperactividad predominantemente desatento: por lo menos seis criterios de desatención en los últimos seis meses; b) Trastorno de déficit de atención/hiperactividad predominantemente hiperactivo/impulsivo: por lo menos seis criterios de hiperactividad o impulsividad (conjuntamente) en los últimos seis meses; c) Trastorno de déficit de atención/hiperactividad combinado: por lo menos seis criterios de desatención y seis criterios de hiperactividad o impulsividad (conjuntamente) en los últimos seis meses*

*CIE-10: trastorno hiperkinético: por lo menos seis criterios de desatención + uno de impulsividad + tres de hiperactividad en los últimos seis meses*

*Edad de inicio: Algunos síntomas presentes antes de los 7 años.*

*Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (en la escuela o trabajo y en casa).*

*Deterioro clínicamente significativo de la actividad social y académica o laboral (en adultos).*

Extraído de: Capdevila C, et al. Rev Neurol. 2006; 42 (Supl 2): S127-S134.

### Contraindicaciones<sup>1</sup>:

Atomoxetina no se debe utilizar en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) ni, como mínimo, en las dos semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con IMAO. El tratamiento con IMAO no se debe iniciar antes de haber transcurrido dos semanas tras la interrupción del tratamiento con atomoxetina.

No se debe utilizar en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho puesto que en los ensayos clínicos el uso de atomoxetina estuvo asociado con un aumento en la incidencia de midriasis.

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>:

Atomoxetina es un inhibidor potente y altamente selectivo del transportador presináptico de noradrenalina, su presumible mecanismo de acción, sin que actúe directamente sobre los transportadores de serotonina o dopamina.

Atomoxetina no es un fármaco psicoestimulante y tampoco es un derivado anfetamínico. En un estudio en adultos, con diseño aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, sobre potencial de abuso en el que se comparaban los efectos de atomoxetina con los de placebo, atomoxetina no estuvo asociada con un modelo de respuesta que sugiriera propiedades estimulantes o euforizantes. Atomoxetina no empeora los tics en los pacientes con TDAH y con tics motores crónicos o trastorno de Tourette.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>:

**Absorción:** atomoxetina se absorbe rápida y casi completamente tras la administración oral, alcanzando la máxima concentración plasmática observada media (C<sub>max</sub>) aproximadamente de 1 a 2 horas después de la administración. La biodisponibilidad absoluta de atomoxetina tras la administración oral osciló entre 63% y 94%, dependiendo de las diferencias interindividuales en metabolismo de primer paso. Atomoxetina se puede administrar con o sin alimentos.

**Distribución:** atomoxetina se distribuye ampliamente y se une en gran proporción a las proteínas plasmáticas (98%), principalmente albúmina.

**Biotransformación:** atomoxetina sufre biotransformación principalmente a través del sistema enzimático citocromo P450 2D6 (CYP2D6). El principal metabolito oxidativo formado es 4-hidroxiatomoxetina que rápidamente forma el glucurónido. 4-hidroxiatomoxetina es equipotente a atomoxetina, si bien circula en plasma a concentraciones mucho más bajas. Aunque 4-hidroxiatomoxetina se forma principalmente por la acción de CYP2D6, en aquellas personas que carezcan de actividad CYP2D6, 4-hidroxiatomoxetina se forma por la acción de otras enzimas del citocromo P450 pero a menor velocidad. Atomoxetina no inhibe o induce CYP2D6 a las dosis terapéuticas.

*Eliminación:* la semivida media de eliminación de atomoxetina tras administración oral es de 3,6 horas en metabolizadores rápidos y de 21 horas en metabolizadores lentos. Atomoxetina se excreta principalmente como el O-glucurónido de la 4-hidroxiatomoxetina, mayoritariamente en orina.

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>:**

Vía oral. Puede administrarse como una dosis única por la mañana, con o sin alimentos. Los pacientes que no alcancen una respuesta clínica satisfactoria (tolerabilidad o eficacia) y que estén tomando una única dosis de atomoxetina por la mañana podrían beneficiarse de una pauta posológica de dos veces al día, en dosis divididas por la mañana y a última hora de la tarde o primera hora de la noche.

Posología para niños/adolescentes hasta 70 kg de peso: el tratamiento se debe iniciar con una dosis diaria total de aproximadamente 0,5 mg/kg. La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de 7 días antes del incremento escalonado de la dosis de acuerdo con la respuesta clínica y tolerancia al tratamiento. La dosis de mantenimiento recomendada es de aproximadamente 1,2 mg/kg/día (dependiendo del peso del paciente y de las presentaciones disponibles de atomoxetina). No se ha demostrado un beneficio adicional con dosis superiores a 1,2 mg/kg/día. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad de dosis únicas superiores a 1,8 mg/kg/día y de dosis diarias totales superiores a 1,8 mg/kg/día.

Posología para niños/adolescentes con más de 70 kg de peso: el tratamiento se debe iniciar con una dosis diaria total de 40 mg. La dosis inicial se debe mantener durante un mínimo de 7 días antes del incremento escalonado de la dosis de acuerdo con la respuesta clínica y tolerancia al tratamiento. La dosis de mantenimiento recomendada es de 80 mg. No se ha demostrado un beneficio adicional con dosis superiores a 80 mg. La dosis diaria total máxima recomendada es de 100 mg. No se ha evaluado de forma sistemática la seguridad de dosis únicas superiores a 120 mg ni de dosis diarias totales superiores a 150 mg.

#### Información adicional para el uso seguro de este producto:

El tratamiento se debe iniciar por o bajo la supervisión de un especialista con conocimiento y experiencia en el tratamiento del TDAH.

En el programa de estudios no se han descrito síntomas distintivos de retirada. En los casos en que aparezcan efectos adversos significativos, se podrá interrumpir abruptamente el tratamiento con atomoxetina; en otros casos, la dosis del fármaco podrá reducirse gradualmente.

En adolescentes en los que los síntomas persistan hasta la edad adulta, y que se hayan beneficiado claramente del tratamiento, puede ser adecuado continuar con el mismo. Sin embargo, no se considera adecuado iniciar en adultos un tratamiento con atomoxetina.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños con menos de 6 años de edad. Por consiguiente, no se deberá utilizar en niños menores de 6 años.

### **EFICACIA CLÍNICA:**

Atomoxetina ha sido comparada con placebo en seis ensayos clínicos con 1.486 pacientes<sup>2-8</sup>: dos tenían idéntico diseño y sus resultados se comunicaron conjuntamente<sup>3</sup>. Los ensayos con control activo fueron cinco con metilfenidato<sup>9-13</sup>, uno con sales de anfetamina<sup>14</sup> y uno con terapia a criterio del clínico<sup>15</sup>.

Los criterios de inclusión eran TDAH según criterios DSM-IV y la variable principal de valoración la escala ADHD RS, que incluye 18 ítems, uno para cada uno de los síntomas del criterio de diagnóstico del DSM-IV; cada ítem puede valer de 0 a 3 (0= nunca o raramente; 1= a veces; 2= a menudo; 3= muy a menudo). En general era un criterio de inclusión un valor de la ADHD RS de, al menos, 1,5 desviaciones estándar por encima de los valores normales según edad y sexo. El rango de edades variaba en cada estudio e iba de los 6 a los 18 años. Se excluía a pacientes con enfermedad médica grave o antecedentes de trastorno bipolar, psicosis, convulsiones o abuso de sustancias.

En todos los ensayos clínicos frente a placebo con una duración de entre 6 y 9 semanas<sup>2-6</sup>, atomoxetina mostró una eficacia significativamente superior a éste, salvo la dosis fija de 0,5 mg/kg/d.

En los dos estudios analizados conjuntamente se observó un aumento de los síntomas a la semana de abandonar el tratamiento con atomoxetina<sup>7</sup>.

En un estudio con 416 pacientes que evaluaba la eficacia en prevención de recaídas (definidas como una recuperación al 90% de la severidad de los síntomas basales) a lo largo de 9 meses, el resultado fue que sería necesario tratar a 6 pacientes [IC95%: de 4 a 17] para prevenir una recaída<sup>8</sup>.

En cuanto a los estudios con metilfenidato, en dos de los estudios doble ciego frente a placebo de nueve semanas de duración había un grupo con metilfenidato como control activo en los pacientes sin exposición previa a estimulantes. No se hallaron diferencias significativas entre ambos tratamientos, pero el número de pacientes (97 en total) era pequeño para encontrarlas<sup>9</sup>. Hay un ensayo doble ciego en 516 pacientes que comparó atomoxetina con metilfenidato de liberación sostenida OROS® que sólo ha aparecido en forma de póster en el que el porcentaje de respuestas definidas como reducción  $\geq 40\%$  en la ADHD RS fue significativamente mayor con metilfenidato: 56% vs. 45%<sup>10</sup> (curiosamente sí que ha sido publicada la fase de continuación de este estudio en la que comparaba el usar dosis menores frente a continuar con la misma dosis en los pacientes que habían tenido una buena respuesta a 7-9 semanas de tratamiento con atomoxetina, sin encontrar diferencias entre ambas estrategias<sup>16</sup>). En un ensayo abierto en 228 pacientes de 10 semanas de duración no se encontraron diferencias entre atomoxetina y metilfenidato en la disminución de la ADHS RS<sup>11</sup>. En estos dos estudios era criterio de exclusión no haber respondido a estimulantes con anterioridad. En otro ensayo abierto con 1323 pacientes, pero de una duración de sólo 18 días, metilfenidato OROS® produjo una reducción significativamente mayor en la escala ADHD RS: -20,2% vs. -16% para atomoxetina. El porcentaje de respuesta (reducción  $\geq 25\%$  en la ADHD RS) también fue significativamente mayor con metilfenidato (80,2% vs. 68,7%)<sup>12</sup>. La calidad valorada de este estudio es baja. En un ensayo de no inferioridad, doble ciego realizado en 330 pacientes de 6 a 16 años, no se encontraron diferencias entre atomoxetina y metilfenidato en los porcentajes de respuesta, definidas como reducción  $\geq 40\%$  en la ADHD RS (77,4% y 82,5%, respectivamente). Las diferencias halladas cumplieron con los criterios especificados en el ensayo de no inferioridad de atomoxetina respecto a metilfenidato (límite inferior del intervalo de confianza de la diferencia  $< 18\%$ ). Se encontró una mayor incidencia de efectos adversos con atomoxetina que con metilfenidato<sup>13</sup>.

Un ensayo doble ciego de 3 semanas con 215 pacientes encontró que una mezcla de sales de anfetamina fue significativamente más efectiva que atomoxetina en mejorar la escala de conducta SKAMP. En este estudio se excluyó a los pacientes con TDAH de tipo predominantemente desatento<sup>14</sup>.

Un ensayo abierto de 10 semanas con 201 pacientes comparó atomoxetina con el uso de cualquier combinación de fármacos distintos de atomoxetina y/o consejo conductual simple, a criterio del clínico. La mayor parte de los pacientes con terapia a criterio del clínico recibieron metilfenidato (77% al inicio del estudio). La variable principal fue la puntuación de la escala CHIP-CE, cuya validación no se había publicado todavía pero también midieron la escala ADHD RS. Atomoxetina fue significativamente superior en los resultados de ambas escalas. Los porcentajes de respuesta medidos como reducción en ADHD RS también fueron significativamente mayores con atomoxetina tanto si el criterio era reducción  $\geq 25\%$  (78,7% vs. 48,3%) como si era reducción  $\geq 40\%$  (65,3% vs. 34,8%)<sup>15</sup>.

La eficacia de atomoxetina no ha sido en ningún ensayo superior a la de metilfenidato. Algunos de los estudios son de baja calidad al tener un diseño abierto. En algunos se excluyó a pacientes que no habían respondido a estimulantes con anterioridad lo que podía sesgar los resultados a favor de metilfenidato. En el único ensayo sin estos problemas, no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos.

## SEGURIDAD:

### ► Reacciones adversas<sup>1</sup>

El dolor abdominal y la disminución del apetito son los acontecimientos adversos más comúnmente asociados con atomoxetina y se comunican en aproximadamente un 18% y 16% de los pacientes, respectivamente, si bien en raras ocasiones conducen a la interrupción del tratamiento (las tasas de interrupción son del 0,3% en el caso del dolor abdominal y del 0,0% en cuanto a la disminución del apetito). Estos efectos son normalmente transitorios.

Asociado con la disminución del apetito, algunos pacientes perdieron peso al iniciarse el tratamiento (media aproximada de 0,5 kg), siendo estos efectos mayores a las dosis más altas. Tras un descenso inicial en el peso, los pacientes tratados con atomoxetina mostraron un incremento medio del peso durante el tratamiento a largo plazo. Las tasas de crecimiento (peso y altura) tras dos años de tratamiento son casi normales.

La aparición de náuseas o vómitos se puede producir en aproximadamente un 9% y 11%, respectivamente, de los pacientes, particularmente durante el primer mes de tratamiento. Sin embargo, estos episodios fueron normalmente leves a moderados, en cuanto a severidad, y de carácter transitorio y no originaron un número significativo de interrupciones del tratamiento (tasa de interrupción 0,5%).

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos, los pacientes que tomaron atomoxetina experimentaron un incremento medio en la frecuencia cardiaca de aproximadamente 6 latidos/minuto e incrementos medios en la tensión arterial sistólica y diastólica de aproximadamente 2 mm de Hg, en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Debido a su efecto sobre el tono adrenérgico, se han comunicado casos de hipotensión ortostática (0,2%) y síncope (0,8%) en pacientes tratados con atomoxetina. Se debe tener cuidado cuando se administre atomoxetina a pacientes que tengan una situación que pueda predisponerles a la aparición de hipotensión.

Los siguientes acontecimientos adversos se produjeron en al menos un 2% de los pacientes metabolizadores lentos de CYP2D6, siendo o bien dos veces más frecuentes o más frecuentes de forma estadísticamente significativa en los pacientes metabolizadores lentos en comparación con los metabolizadores rápidos: disminución del apetito (24,1% vs. 17,0%), insomnio (10,5% vs. 6,8%), enuresis (3,0% vs. 1,2%), estado depresivo (3,0% vs. 1,0%), temblor (5,1% vs. 1,1%), conjuntivitis (3,0% vs. 1,5%), síncope (2,1% vs. 0,7%) y midriasis (2,5% vs. 0,7%).

### ► Advertencias y precauciones especiales de uso<sup>1</sup>

Posibles acontecimientos alérgicos: aunque poco frecuentes, se han comunicado casos de reacciones alérgicas, incluyendo erupción, edema angioneurótico y urticaria, en pacientes que estaban tomando atomoxetina.

Muchos pacientes que toman atomoxetina experimentan un modesto incremento en la frecuencia cardíaca y/o un incremento en la tensión arterial. Para la mayoría de los pacientes, estos cambios no son clínicamente importantes. Atomoxetina debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión, taquicardia o enfermedades cerebrovasculares o cardiovasculares. Durante el tratamiento se deben medir de forma periódica tanto la frecuencia cardíaca como la presión arterial. Se han comunicado también casos de hipotensión ortostática. Utilizar con cuidado en cualquier situación que pueda predisponer a los pacientes a tener hipotensión.

Atomoxetina debe usarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida o pacientes con antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT.

Se debe interrumpir, y no se debe reiniciar, el tratamiento en pacientes con ictericia o evidencia, de daño hepático. Muy raramente, se ha comunicado toxicidad hepática, manifestada mediante ictericia y elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina.

Durante el tratamiento con atomoxetina se debe monitorizar el crecimiento y el desarrollo. Los pacientes que requieran un tratamiento a largo plazo deben ser controlados y se debe considerar la reducción o la interrupción del tratamiento en aquellos pacientes que ni crezcan ni ganen peso de una forma satisfactoria.

Los datos clínicos no sugieren un efecto negativo de atomoxetina sobre la maduración cognitiva o sexual, sin embargo, los datos disponibles a largo plazo son limitados. Por consiguiente, se deberá vigilar con cuidado a aquellos pacientes que precisen un tratamiento a largo plazo.

Se han informado comportamientos suicidas (intentos de suicidio e ideas de suicidio) en pacientes tratados con atomoxetina. En ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, las actitudes suicidas se dieron con una frecuencia de 0,44% en los pacientes tratados con atomoxetina (6 de los 1.357 pacientes tratados: un caso de intento de suicidio y 5 de ideas de suicidio). No hubo casos en el grupo tratado con placebo (n=851). El rango de edad de los niños que experimentaron estos comportamientos fue de 7 a 12 años. Cabe destacar que el número de pacientes adolescentes incluidos en los ensayos clínicos fue bajo.

La hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento negativista e irritación) y la labilidad emocional fueron constatadas con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con atomoxetina frente a aquellos tratados con placebo.

En los pacientes que están siendo tratados de TDAH debe vigilarse cuidadosamente la aparición o el empeoramiento de actitudes suicidas, hostilidad y labilidad emocional. Como en el caso de otra medicación psicotrópica, no puede excluirse la posibilidad de efectos psiquiátricos adversos graves e infrecuentes.

Existe un riesgo potencial de aparición de convulsiones con atomoxetina. El tratamiento con atomoxetina deberá iniciarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones. Se deberá considerar la suspensión del tratamiento con atomoxetina en los pacientes en los que aparezcan episodios convulsivos nuevos o en los que presenten un aumento en la frecuencia de las convulsiones previas y no se identifique otra causa.

Los efectos adversos hepáticos, pensamientos suicidas, prolongación del intervalo QT y convulsiones condujeron a emitir alertas en el país de referencia después de su comercialización<sup>17</sup>.

### ► Utilización en grupos especiales<sup>1</sup>

- *Insuficiencia hepática:* en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), tanto la dosis inicial como la dosis recomendada se deben reducir hasta el 50% de la dosis habitual. En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C), las dosis inicial y recomendada se deben reducir hasta el 25% de la dosis habitual.
- *Insuficiencia renal:* se puede administrar a pacientes con TDAH que tengan una enfermedad renal de fase terminal o insuficiencia renal de menor grado, utilizando para ello la pauta posológica habitual. Atomoxetina puede exacerbar la hipertensión en pacientes con enfermedad renal en fase terminal.

### ► Interacciones<sup>1</sup>

- *Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO):* atomoxetina no se debe utilizar junto con IMAO.
- *Inhibidores CYP2D6* (por ejemplo, fluoxetina y paroxetina): puede ser necesario un ajuste posológico de atomoxetina más lento en aquellos pacientes que estén tomando otros inhibidores de CYP2D6.
- *Salbutamol:* atomoxetina se debe administrar con precaución en pacientes que estén siendo tratados con salbutamol (u otro agonista beta<sub>2</sub>) a dosis altas mediante un nebulizador o por vía sistémica (oral o intravenosa) puesto que atomoxetina puede potenciar la acción de salbutamol sobre el sistema cardiovascular.
- *Existe un riesgo potencial de prolongación del intervalo QT* cuando atomoxetina se administra con otros fármacos que prolongan el intervalo QT (como neurolépticos, antiarrítmicos de clase IA y III, moxifloxacino, eritromicina, metadona, mefloquina, antidepresivos tricíclicos, litio o cisaprida), medicamentos que provocan desequilibrio electrolítico (como diuréticos tiazídicos) y medicamentos que inhiben el CYP2D6.
- *Existe un riesgo potencial de aparición de convulsiones con atomoxetina.* Se deberá tener precaución en aquellos pacientes que estén tratados con fármacos que se sabe que disminuyen el umbral de convulsiones (como antidepresivos, neurolépticos, mefloquina, bupropion o tramadol).
- *Fármacos que actúan sobre la tensión arterial:* debido a su posible efecto sobre la tensión, atomoxetina debe utilizarse con precaución junto con medicamentos que actúan sobre la tensión arterial.
- *Fármacos que actúan sobre la noradrenalina* (por ejemplo, antidepresivos como imipramina, venlafaxina y mirtazapina o descongestivos como pseudoefedrina y fenilefrina): deben utilizarse con precaución cuando se administren conjuntamente con atomoxetina puesto que puede darse un efecto sinérgico o aditivo en su actividad farmacológica.

### ► Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria<sup>1</sup>

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. La administración de atomoxetina se asoció con una mayor tasa de fatiga en comparación con placebo. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan especial cuidado al conducir o utilizar maquinaria peligrosa hasta que estén razonablemente seguros de que su comportamiento no se ve afectado por atomoxetina.

**COSTE DEL TRATAMIENTO**

Principio Activo	Presentación	PVP(€)	Posología	Coste diario (€)
Atomoxetina	Strattera 5 mg 7 y 28 cápsulas	30,36 € y 121,45 €	0,5-1,8 mg/kg/día Si más de 70 kg, máximo 100 mg	8,67 € (dosis mantenimiento 80 mg)
	Strattera 10 mg 7 y 28 cápsulas	30,36 € y 121,45 €		
	Strattera 18 mg 7 y 28 cápsulas	30,36 € y 121,45 €		
	Strattera 25 mg 7 y 28 cápsulas	30,36 € y 121,45 €		
	Strattera 40 mg 7 y 28 cápsulas	30,36 € y 121,45 €		
	Strattera 60 mg 28 cápsulas	121,45 €		
Metilfenidato	Rubifen 5 mg 30 comprimidos	2,08 €	5 – 60 mg/día	0,07-0,50 €
	Rubifen 10 mg 30 comprimidos	4,92 €		
	Rubifen 20 mg 30 comprimidos	5,00 €		
Metilfenidato liberación prolongada	Concerta 18 mg 30 compr lib prolongada	55,86 €	1 comp/día	1,86-3,29 €
	Concerta 36 mg 30 compr lib prolongada	76,02 €		
	Concerta 54 mg 30 compr lib prolongada	98,77 €		

**LUGAR EN TERAPÉUTICA**

Atomoxetina es un nuevo fármaco indicado para el TDAH en niños a partir de los 6 años y en adolescentes. Hasta el momento, el único fármaco que había en España con esta indicación era metilfenidato, un derivado anfetamínico. Atomoxetina tiene un mecanismo de acción diferente por lo que sus efectos adversos también lo son y no se espera que tenga potencial de abuso. Cuando se han comparado en ensayos clínicos, atomoxetina no ha demostrado una mayor eficacia que metilfenidato aunque los ensayos presentaban problemas metodológicos (diseño abierto, exclusión de pacientes no respondedores a estimulantes, número limitado de pacientes, corta duración, datos no publicados íntegramente). Se ha comunicado la aparición de reacciones adversas potencialmente graves como daño hepático, ideación suicida, prolongación del intervalo QT y convulsiones. Atomoxetina es la única alternativa para las personas que no pueden tomar derivados anfetamínicos.

NICE considera que tanto metilfenidato como atomoxetina son efectivos para controlar los síntomas del TDAH. En general, se han comunicado pocas diferencias de efectividad entre los fármacos y los estudios que han encontrado diferencias significativas favorables a metilfenidato tenían problemas metodológicos. Considera importante el contar con diferentes opciones de tratamiento ya que las contraindicaciones y precauciones de los distintos fármacos son diferentes. NICE considera que en principio sería de elección el fármaco de menor coste<sup>18</sup>.

**RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO****Fármaco comparador: metilfenidato.****1. Eficacia:**CONCLUSIÓN: **igual o menor.****2. Seguridad:**

CONCLUSIÓN:

Comentarios **a favor:** se puede utilizar en pacientes con tics o potencial de abuso.Comentarios **en contra:** posibilidad ideación suicida, prolongación QT, daño hepático, convulsiones, vómitos, necesidad de controlar peso y talla.**3. Pauta:**CONCLUSIÓN: **igual** (en algunos casos se pasará a dos veces al día).**4. Coste:**CONCLUSIÓN: **mayor.**

**CONCLUSIONES:**

- Atomoxetina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina que ha demostrado eficacia frente a placebo en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños y adolescentes. Actúa por un mecanismo de acción diferente de los otros fármacos con esta indicación y se informa que no es un psicoestimulante y no parece tener potencial de abuso.
- Los estudios comparativos con pocos pacientes, corta duración y con limitaciones metodológicas han mostrado una eficacia menor o similar que metilfenidato.
- Los efectos adversos potencialmente más graves son daño hepático, ideación suicida y hostilidad, prolongación del intervalo QT y convulsiones.

**FRASE RESUMEN:** atomoxetina es una alternativa para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad pero sin una mayor eficacia.

**CALIFICACIÓN:** “*APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS*”.

**POSIBILIDADES DE CALIFICACIÓN:**

- Importante mejora terapéutica
- Modesta mejora terapéutica
- Aporta en situaciones concretas
- No supone un avance terapéutico
- No valorable: información insuficiente

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

**COMITÉ DE REDACCIÓN**

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Ficha técnica de atomoxetina: Strattera®. Laboratorio Lilly, SA. Marzo 2006. Abril 2007.
2. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, et al. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*. 2001 Nov;108(5):e83.
3. Spencer T, Heiligenstein JH, Biederman J, Faries DE, Kratochvil CJ, Conners CK, et al. Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002 Dec;63(12):1140-7.
4. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2002 Nov;159(11):1896-901.
5. Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, Coury DL, Quintana H, Saylor KE, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2004 Jul;114(1):e1-8.
6. Weiss M, Tannock R, Kratochvil C, Dunn D, Velez-Borras J, Thomason C, et al. A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Jul;44(7):647-55.
7. Wernicke JF, Adler L, Spencer T, West SA, Allen AJ, Heiligenstein J, et al. Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a prospective, placebo-controlled assessment. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Feb;24(1):30-5.
8. Michelson D, Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, Spencer TJ, Zuddas A, et al. Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004 Jul;43(7):896-904.
9. Strattera (atomoxetine hydrochloride) capsules. Medical Review. Beltsville (MD): U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research; 2002 Nov. Application No.: 21-411.
10. Atomoxetine capsules 10 mg to 60 mg (Strattera). Re-Submisión. Glasgow (UK): Scottish Medicines Consortium; 2005 Jun. No.: 153/05.
11. Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, Spencer TJ, Biederman J, Wernicke J, et al. Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Jul;41(7):776-84.
12. Kemner JE, Starr HL, Ciccone PE, Hooper-Wood CG, Crockett RS. Outcomes of OROS methylphenidate compared with atomoxetine in children with ADHD: a multicenter, randomized prospective study. *Adv Ther*. 2005 Sep-Oct;22(5):498-512.
13. Wang Y, Zheng Y, Du Y, Song DH, Shin YJ, Cho SC, et al. Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007 Mar;41(3):222-30.
14. Wigal SB, McGough JJ, McCracken JT, Biederman J, Spencer TJ, Posner KL. A laboratory school comparison of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) and atomoxetine (Strattera) in school-aged children with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord*. 2005 Aug;9(1):275-89.
15. Prasad S, Harpin V, Poole L, Zeitlin H, Jamdar S, Puvanendran K. A multi-centre, randomised, open-label study of atomoxetine compared with standard current therapy in UK children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Curr Med Res Opin*. 2007 Feb;23(2):379-94.
16. Newcorn JH, Michelson D, Kratochvil CJ, Allen AJ, Ruff DD, Moore RJ. Low-dose atomoxetine for maintenance treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):e1701-6.
17. Strattera (atomoxetine) – conclusions of risk: benefit review CEM/CMO/2006/. Commission on Human Medicines. Feb 16, 2006. [citado 1 mar 2007] Disponible en: [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023219&ssTargetNodeId=387](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023219&ssTargetNodeId=387).
18. Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006 Mar. Technology Appraisal No.: 98.

**Otras evaluaciones de interés:**

19. 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 Technol Assess*. 2006 Jul;10(23):iii-iv, xiii-146.
20. Atomoxetine (Strattera®). Verdict and summary. Keele (UK): Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee; 2006 May. No.: VS04/18.
21. Cordero L, Lorenzo S, Motoya A. Atomoxetina. Guía de ayuda para la evaluación. Lilly S.A. Oct 2006.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) **
<p><b>LYAC</b></p> <p>(ref 2)</p> <p>Michelson D, et al. Pediatrics. 2001;108(5):E83.</p> <p>Financiado por Eli Lilly &amp; Co.</p>	<p>EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p><b>Duración: 8 semanas</b></p> <p>Objetivo: Evaluación de la eficacia de tres dosis de atomoxetina en niños y adolescentes con TDAH.</p> <p>Estudio dosis-respuesta</p>	<p><b>N= 297</b> pacientes de 8 a 18 años con diagnóstico de TDAH según DSM-IV, confirmado mediante entrevista estructurada KSADS-PL con ADHD RS <math>\geq 1,5</math> DE por encima de los valores normales según edad y sexo en total o en la subescalas de hiperactividad o impulsividad.</p> <p>Peso entre 20 y 75 kg.</p> <p>4 grupos:                      - ATX0,5: Atomoxetina 0,5 mg/kg/día (n=44)                      - ATX1,2: Atomoxetina 1,2 mg/kg/día (n=84)                      - ATX1,8: Atomoxetina 1,8 mg/kg/día (n=85)                      - Placebo (n=84)</p> <p>71,4% niños y 28,6% niñas</p> <p>Criterios exclusión: CI&lt;80, enfermedad médica grave, trastorno bipolar, psicosis, historia de convulsiones, uso concomitante de fármacos psicoactivos. No respuesta a metilfenidato.</p>	<p><b>Eficacia</b></p> <p>Variable principal: Variación de la puntuación total de la escala ADHD RS-Parent respecto al valor basal</p> <p>Variaciones secundarias: Subescalas de hiperactividad e impulsividad de ADHD RS; CPRS-R, CGI-S, CDRS-R, CHQ.</p> <p><b>Seguridad</b></p> <p>Tasas de abandonos y aparición de efectos adversos (EA).</p> <p>Otros: tensión arterial, pulso, peso.</p>	<p>Cambio medio en ADHD RS respecto al basal; [IC95% de la diferencia respecto a placebo]:</p> <p>Placebo (n=83): -5,8</p> <p>ATX0,5 (n=43): -9,9 [-8,9 a 0,9]</p> <p>ATX1,2 (n=84): -13,6 [-12,1 a -4,0]</p> <p>ATX1,8(n=82): -13,5 [-11,9 a -3,7]</p> <p>- % abandonos por EA: Placebo: 0%; ATX0,5: 2,3%; ATX1,2: 2,4%; ATX1,8: 4,7%.</p> <p>- De los EA más frecuentes, la anorexia (4,8%; 6,8%; 11,9%; 12,0%) y la somnolencia (3,6%; 4,5%; 7,1%, 10,8%), presentaron una relación dosis-respuesta (<math>p &lt; 0,10</math> para ATX 1,8)</p> <p>Hubo incrementos significativos respecto a placebo de tensión arterial diastólica (-1,4mmHg; +1,5mmHg; +2,8mmHg; +1,7mmHg); frecuencia pulso (+1,6; +5,8; +6,3; +8,3) y disminución de peso (+1.7kg; +0,3kg; -0,4kg; -0,5kg)</p> <p>Valores corresponden a: (placebo; ATX0,5; ATX1,2; ATX1,8)</p>	<p>- Análisis de eficacia LOCF con los pacientes con datos basales y una medición posterior (n=292)</p> <p>- Análisis de seguridad con los pacientes que tomaron al menos una dosis (n=294)</p> <p>- Completaron el estudio: 248</p> <p>- Los metabolizadores lentos (n=17) tuvieron en efecto mayor que los rápidos con ATX1,2: -30,5; y ATX1,8: -37,8 con incremento de frecuencia cardíaca, los datos no sugieren problemas de seguridad.</p> <p>- No se da información sobre cálculo de tamaño de muestra, ni tampoco la asignación 2:1:2:2 (no lo explican)</p> <p>- La dosis objetivo se alcanzó en la 3ª (ATX1,2) y 4ª (ATX1,8) semanas, por lo que no es posible determinar el comienzo de acción exacto.</p> <p>- La población de estudio tenía muy pocas comorbilidades psiquiátricas en comparación con otros estudios.</p> <p>- El 70% de los pacientes había estado previamente expuesto a estimulantes (posible sesgo por experiencias no gratificantes previas).</p>	<p><b>5 puntos</b></p> <p>-Aleatorizado: 1</p> <p>-Doble ciego: 1* (ver FDA<sup>9</sup>)</p> <p>-Pérdidas: 1</p> <p>-Aleat apropiada: 1</p> <p>-Enmascaramiento: 1</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) **
<b>HFBD y HFBK</b>  (ref 3)  Spencer T, et al. J Clin Psychiatry. 2002;63(12):1140-7.  Financiado por Eli Lilly.	<p>Dos EC idénticos aleatorizados, paralelos, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo y metilfenidato.</p> <p><b>Duración: 9 semanas</b></p> <p>Objetivo: Evaluación de la eficacia de atomoxetina en niños de edad escolar.</p>	<p><b>N= 253</b> pacientes de 7-12 años con diagnóstico de TDAH según DSM-IV, confirmado mediante entrevista estructurada, ADHD RS <math>\geq 1,5</math> DE por encima de los valores normales según edad y sexo. Inteligencia normal.</p> <p><u>2 grupos:</u> - ATX: Atomoxetina aumento escalonado hasta un máximo de 2 mg/kg/d ó 90 mg/d (n=129) - Placebo (n=124)</p> <p>79,4% niños y 20,6% niñas</p> <p><u>Criterios exclusión:</u> CI&lt;80, antecedentes de trastorno bipolar, psicosis, antecedentes de convulsiones, abuso de sustancias, toma de medicación psicotrópica, enfermedad médica grave, peso &lt;25kg , metabolizadores lentos.</p>	<p><b>Eficacia</b> <u>Variable principal:</u> Reducción puntuación total de la escala ADHD RS-Parent</p> <p><u>Variables secundarias:</u> % respondedores, CPRS-R, CGI-S.</p> <p><b>Seguridad</b> Tasas de abandonos y aparición de efectos adversos.  Otros: ECG, datos de laboratorio, signos vitales</p>	<p>Cambio en ADHD RS respecto al basal; [IC95% de la diferencia respecto a placebo]:</p> <p><u>HFBD:</u> Placebo (n=61): -5,5 ATX (n=64): -15,6 [-14,54 a -5,7]*</p> <p><u>HFBK:</u> Placebo (n=60): -5,9 ATX (n=63): -14,4 [-13,1 a -3,9]*</p> <p>Porcentajes de respuesta (reducción <math>\geq 25\%</math> en ADHD RS), <u>HFBD:</u> 64,1% ATX vs 24,6% placebo (p&lt;0,001) <u>HFBK:</u> 58,7% ATX vs 40,0% placebo (p=0,048)</p> <p>Cambio en ADHD RS desde el final del tratamiento a la semana de retirada(7). Placebo (n=92): +0,5 ATX (n=102): +6,4 (p&lt;0,001)</p> <p>- % abandonos por EA: placebo 2,4%; ATX 4,7%</p> <p>EA con diferencias significativas: pérdida de apetito (22% ATX vs 7% placebo), pérdida de peso (4% ATX vs 0% placebo)</p> <p>Frecuencia cardiaca (ppm): ATX +9,2 vs placebo +1,5. P diastólica (mmHg) ATX +2,0 vs placebo +0,2.</p>	<p>- Análisis de eficacia LOCF con los pacientes con datos basales y una medición posterior (n=248) - Análisis de seguridad (n=253) -Completaron el estudio: 194</p> <p>Había una rama con metilfenidato (control activo) cuyos resultados no se mostraron en la publicación (ver más adelante).</p> <p>Se tardaron 7 semanas hasta que todos los pacientes alcanzaran la dosis de estudio.</p> <p>- No se da información sobre cálculo de tamaño de muestra</p>	<p><b>3 puntos</b></p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 0 -Aleat apropiada: 0 -Enmascaramiento: 1</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) **																														
<p><b>LYAT</b></p> <p>(ref 4 )</p> <p>Michelson D, et al. Am J Psychiatry. 2002;159:1896-901.</p> <p>Financiado por Eli Lilly.&amp; Co.</p>	<p>EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p><b>Duración: 6 semanas</b></p> <p>Objetivo: Evaluación de la eficacia de atomoxetina administrada una vez al día en niños y adolescentes con TDAH.</p>	<p><b>N= 170</b> pacientes de 6 a 16 años con diagnóstico de TDAH según DSM-IV, confirmado mediante entrevista estructurada KSADS-PL con ADHD RS <math>\geq 1,5</math> DE por encima de los valores normales según edad y sexo.</p> <p><u>2 grupos:</u> - ATX: Atomoxetina dosis inicial 0,5 mg/kg/d; objetivo 1,0 mg/kg/d una vez al día, máximo 1,5 mg/kg/d según respuesta (n=85) - Placebo (n=85)</p> <p><u>Criterios exclusión:</u> enfermedad médica grave, trastorno bipolar, psicosis, historia de convulsiones, uso concomitante de fármacos psicoactivos, abuso de sustancias.</p>	<p><b>Eficacia</b></p> <p><u>Variable principal:</u> Reducción puntuación total de la escala ADHD RS-Parent</p> <p><u>Variables secundarias:</u> % de respondedores. Subescalas de hiperactividad e impulsividad de ADHD RS; CPRS-R, CGI-S,</p> <p><b>Seguridad</b></p> <p>Tasas de abandonos y aparición de efectos adversos (EA). Valores de laboratorio y ECG.</p>	<p>Cambio en ADHD RS respecto al basal; [IC95% de la diferencia respecto a placebo]:</p> <p>Placebo (n=83): -5,0 ATX (n=84): -12,8 [-11,3 a -4,33]*</p> <p>Porcentajes de respuesta (reducción <math>\geq 25\%</math> en ADHD RS), Placebo: 31.3% ATX: 59,5% (p&lt;0,001)</p> <p>- % abandonos por EA: Placebo: 1%; ATX: 2%</p> <p>EA con diferencias significativas:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ATX</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pérdida de apetito:</td> <td>20,0%</td> <td>5,9%</td> </tr> <tr> <td>vómitos</td> <td>15,3%</td> <td>1,2%</td> </tr> <tr> <td>náuseas</td> <td>11,8%</td> <td>2,4%</td> </tr> <tr> <td>astenia</td> <td>10,6%</td> <td>1,2%</td> </tr> <tr> <td>dispepsia</td> <td>9,4%</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>incrementos significativos respecto a placebo</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ATX</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>tensión arterial sistólica(mmHg)</td> <td>+2,0</td> <td>-0,7</td> </tr> <tr> <td>pulso (ppm)</td> <td>+6,8</td> <td>-1,2</td> </tr> <tr> <td>peso (kg)</td> <td>-0,9</td> <td>+0,8</td> </tr> </tbody> </table>		ATX	Placebo	pérdida de apetito:	20,0%	5,9%	vómitos	15,3%	1,2%	náuseas	11,8%	2,4%	astenia	10,6%	1,2%	dispepsia	9,4%	0%		ATX	Placebo	tensión arterial sistólica(mmHg)	+2,0	-0,7	pulso (ppm)	+6,8	-1,2	peso (kg)	-0,9	+0,8	<p>Tamaño de muestra calculado para detectar un tamaño de efecto de 0,48.</p> <p>- Análisis de eficacia LOCF con los pacientes con datos basales y una medición posterior</p> <p>- Análisis de seguridad con todos los pacientes que tomaron al menos una dosis (n=170)</p> <p>- Completaron el estudio: 148</p> <p>Más de la mitad de los pacientes habían estado previamente en tratamiento con un estimulante.</p> <p>No se conoce la eficacia en la terapia a largo plazo, una vez de que los pacientes hayan alcanzado una respuesta satisfactoria inicial, debido a la corta duración del estudio.</p>	<p><b>2 puntos</b></p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 0 -Aleat apropiada: 0 -Enmascaramiento: 0</p>
	ATX	Placebo																																		
pérdida de apetito:	20,0%	5,9%																																		
vómitos	15,3%	1,2%																																		
náuseas	11,8%	2,4%																																		
astenia	10,6%	1,2%																																		
dispepsia	9,4%	0%																																		
	ATX	Placebo																																		
tensión arterial sistólica(mmHg)	+2,0	-0,7																																		
pulso (ppm)	+6,8	-1,2																																		
peso (kg)	-0,9	+0,8																																		

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) **												
<p><b>LYBG</b></p> <p>(ref 5 )</p> <p>Kelsey DK, et al. Pediatrics. 2004;114:e1-e8.</p> <p>Financiado por Eli Lilly.</p>	<p>EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p><b>Duración: 8 semanas</b></p> <p>Objetivo: Evaluación de la eficacia a lo largo del día de atomoxetina administrada una vez al día en niños y adolescentes con TDAH.</p>	<p><b>N= 197</b> pacientes de 6 a 12 años con diagnóstico de TDAH según DSM-IV, confirmado mediante entrevista estructurada KSADS-PL con ADHD RS <math>\geq 1,5</math> DE por encima de los valores normales según edad y sexo en total o en la subescalas de hiperactividad o impulsividad.</p> <p><u>2 grupos:</u></p> <p>- ATX: Atomoxetina dosis inicial 0,8 mg/kg/d; objetivo 1,2 mg/kg/d una vez al día, máximo 1,8 mg/kg/d según respuesta (n=133)</p> <p>- Placebo (n=64)</p> <p><u>Criterios exclusión:</u> enfermedad médica grave, trastorno bipolar, psicosis, uso concomitante de fármacos psicoactivos, abuso de sustancias.</p>	<p><b>Eficacia</b></p> <p><u>Variable principal:</u></p> <p>Reducción puntuación total de la escala ADHD RS-Parent</p> <p><u>Variables secundarias:</u></p> <p>Subescalas de hiperactividad e impulsividad de ADHD RS; DPREMB-R, CGI-S,</p> <p><b>Seguridad</b></p> <p>Tasas de abandonos y aparición de efectos adversos (EA).</p>	<p>Cambio en ADHD RS respecto al basal; [IC95% de la diferencia respecto a placebo]:</p> <p>Placebo (n=60): -7,0</p> <p>ATX (n=126): -16,7 [-13,8 a -5,9]</p> <p>Porcentajes de respuesta (reducción <math>\geq 25\%</math> en ADHD RS), [IC95% de la diferencia respecto a placebo]:</p> <p>Placebo: 33,3%</p> <p>ATX: 62,7% [15,2% a 43,6 %]</p> <p>- % abandonos por EA: Placebo: 1,6%; ATX: 4,5%</p> <p>EA con diferencias significativas:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ATX</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pérdida de apetito:</td> <td>17,6%</td> <td>6,3%</td> </tr> <tr> <td>somnolencia</td> <td>14,5%</td> <td>1,6%</td> </tr> <tr> <td>fatiga</td> <td>9,9%</td> <td>1,6%</td> </tr> </tbody> </table>		ATX	Placebo	pérdida de apetito:	17,6%	6,3%	somnolencia	14,5%	1,6%	fatiga	9,9%	1,6%	<p>- Análisis de eficacia LOCF con los pacientes con datos basales y una medición posterior</p> <p>- Análisis de seguridad con todos los pacientes que tomaron al menos una dosis (n=166)</p> <p>- Completaron el estudio: ATX: 107; Placebo: 47</p>	<p><b>3 puntos</b></p> <p>-Aleatorizado: 1</p> <p>-Doble ciego: 1</p> <p>-Pérdidas: 1</p> <p>-Aleat apropiada: 0</p> <p>-Enmascaramiento: 0</p>
	ATX	Placebo																
pérdida de apetito:	17,6%	6,3%																
somnolencia	14,5%	1,6%																
fatiga	9,9%	1,6%																

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p><b>LYAW</b></p> <p>(ref 6)</p> <p>Weiss M, et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005;44(7):647-55.</p> <p>Financiado por Eli Lilly.&amp; Co.</p>	<p>EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p><b>Duración: 8 semanas</b></p> <p>Objetivo: Evaluación de la eficacia de atomoxetina una vez al día en niños y adolescentes con TDAH usando valoración de los profesores.</p>	<p><b>N= 153</b> pacientes de 8-12 años con diagnóstico de TDAH según DSM-IV, confirmado mediante entrevista estructurada, ADHD RS IV Teacher <math>\geq 1,0</math> DE y CPRS R <math>\geq 1,5</math> DE por encima de los valores normales según edad y sexo. Inteligencia normal.</p> <p><u>2 grupos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ATX: Atomoxetina dosis objetivo 1,2 mg/kg/d una vez al día, máximo 1,8mg/kg/d según respuesta (n=101)</li> <li>- Placebo (n=52)</li> </ul> <p><u>Criterios exclusión:</u> déficit intelectual, tratamiento continuado con sustancias psicoactivas, enfermedad médica grave.</p>	<p><b>Eficacia</b></p> <p><u>Variable principal:</u></p> <p>Reducción puntuación total de la escala ADHD RS-IV-Teacher</p> <p><u>Variables secundarias:</u></p> <p>CPRS-R, CGI-S, escala ADD de Brown, escala Social Skills Rating System.</p> <p><b>Seguridad</b></p> <p>Tasas de abandonos y aparición de efectos adversos.</p> <p>Otros: ECG, datos de laboratorio</p>	<p>Cambio en ADHD RS respecto al basal; [IC95% de la diferencia respecto a placebo]:</p> <p>Placebo (n=51): -7,2 ATX (n=100): -14,5 [-10,8 a -2,8]</p> <p>Porcentajes de respuesta (reducción <math>\geq 20\%</math> en ADHD RS) (<i>post hoc</i>), 69,0% ATX vs 43,1% placebo (p=0,003)</p> <p>- <b>% abandonos por EA:</b> placebo 0%; ATX 5,9%</p> <p>EA con diferencias significativas: pérdida de apetito (24,0% ATX vs 3,8% placebo), pérdida de peso (-0,67 kg ATX vs +1,21 placebo), somnolencia (17,0% ATX vs 3,8% placebo) Frecuencia cardiaca (ppm): ATX +3,3 vs placebo -0,1</p>	<p>- Análisis de eficacia con los pacientes con datos basales y una medición posterior (n=151)</p> <p>- Análisis de seguridad con los pacientes que tomaron al menos una dosis (n=152)</p> <p>-Completaron el estudio: 132</p> <p>No se da información sobre cálculo de tamaño de muestra.</p> <p>El 80% de los pacientes eran varones.</p> <p>Algunas variables secundarias no aportan diferencias significativas a favor de ATX</p>	<p><b>5 puntos</b></p> <p>-Aleatorizado: 1</p> <p>-Doble ciego: 1</p> <p>-Pérdidas: 1</p> <p>-Aleat. apropiada: 1</p> <p>-Enmascaramiento: 1</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) **
<p>Michelson et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2004;43(7):896-904. (ref 8 ) Financiado por Eli Lilly &amp; Co.</p>	<p>EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p><b>Duración: 9 meses</b></p> <p>Objetivo: Evaluación de la eficacia de atomoxetina en la prevención de recaídas en pacientes pediátricos con TDAH.</p>	<p><b>N= 416</b> pacientes de 6-15 años con diagnóstico de TDAH según DSM-IV, confirmado mediante entrevista estructurada, ADHD <math>\geq 1,5</math> DE por encima de los valores normales según edad y sexo.</p> <p>Pacientes que habían respondido a una fase previa abierta de 12 semanas con atomoxetina.</p> <p><u>2 grupos:</u> - ATX: Atomoxetina dosis objetivo 1,2 mg/kg/d, dos veces al día, máximo 1,8mg/kg/d según respuesta (n=292) - Placebo (n=124)</p> <p><u>Criterios exclusión:</u> antecedentes de trastorno bipolar, psicosis, tratamiento continuado con sustancias psicoactivas, enfermedad médica grave.</p>	<p><b>Eficacia</b></p> <p><u>Variable principal:</u> Tiempo hasta recaída definida como un incremento de ADHD RS del 90% y un incremento de 2 puntos del CGI-S respecto a los valores basales.</p> <p><u>Variables secundarias:</u> CGI-S, CHQ,CDRS-R, CPRS-R, CTRS-R:S,.</p> <p><b>Seguridad</b></p> <p>Tasas de abandonos y aparición de efectos adversos.</p> <p>Otros: ECG, datos de laboratorio</p>	<p>Días hasta recaída, media (DE): ATX: 217.7 (5,52) Placebo: 146.1(7,24) <math>p &lt; 0,001</math></p> <p>Porcentaje de recaídas: ATX: 22,3% Placebo: 37,9% NNT=6 IC95%[4 a 17]*</p> <p>-% <b>abandonos por EA:</b> placebo 0,8% ATX 3,1%</p> <p>El grupo placebo ganó más peso que el de ATX: +3,3 kg vs +1,3 kg.</p>	<p>- Análisis de supervivencia no demasiado correcto. (En el análisis de supervivencia no tiene mucho sentido utilizar las medias de supervivencia ya que de la mayoría de pacientes no sabemos cuanto “sobreviven “es más correcto usar medianas o percentiles)</p>	<p><b>4 puntos</b></p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 0 -Aleat. apropiada: 1 -Enmascaramiento: 1</p>

<p><b>HFBD y HFBK</b></p> <p>Datos FDA</p> <p>(ref 9 )</p>	<p>Análisis del subgrupo de pacientes sin tratamiento previo con estimulantes. (comparación con metilfenidato)</p> <p><b>Duración: 9 semanas</b></p>	<p><u>2 grupos:</u></p> <p>- ATX: Atomoxetina aumento escalonado hasta 2 mg/kg/d ó 90 mg/d dos veces al día</p> <p>- MFH: Metilfenidato aumento escalonado hasta 1,5 mg/kg/d ó 60 mg/d dos veces al día</p> <p>Inclusión sólo de pacientes metabolizadores rápidos</p>		<p>Cambio en ADHD RS respecto al basal; [IC95% de la diferencia respecto a MFH]</p> <p><u>HFBD:</u></p> <p>MFH (n=20): -17,3 ATX (n=30): -15,1 [-5,32 a 9,72]*</p> <p><u>HFBK:</u></p> <p>MFH (n=17): -23,2 ATX (n=30): -18,0 [-4,16 a 14,56]*</p> <p>En conjunto ATX vs MFH: [-2,48 a 9,24]*</p> <p>- % <b>abandonos por EA:</b> MFH 5,3%; ATX (en el total de los pacientes) 4,7%</p>		
--	--	--	--	---	--	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
(no publicado)  (ref 10) Financiado por Eli Lilly & Co.	EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.  <b>Duración: 6 semanas</b>	<b>N= 516</b> pacientes de 6-16 años con diagnóstico de TDAH según DSM-IV, confirmado mediante entrevista estructurada KSADS-PL con ADHD RS $\geq 1,5$ DE por encima de los valores normales según edad y sexo  <u>3 grupos:</u> - ATX: Atomoxetina dosis máxima 1,8 mg/kg/d (n=222) - MFH: Metilfenidato OROS dosis máxima 54 mg/d (n=220) - Placebo (n=74)  <u>Criterios exclusión:</u> Trastorno bipolar, psicosis, uso concomitante de fármacos psicoactivos, ansiedad, tics, falta de respuesta a estimulantes con anterioridad.	<b>Eficacia</b> <u>Variable principal:</u> Reducción puntuación total de la escala ADHD RS- Investigator	Porcentajes de respuesta (reducción $\geq 40\%$ en ADHD RS), Placebo: 24% MFH (n=211): 56% ATX (n=213): 45% (p<0,016 comparación con MFH)	Hay una publicación de una fase de continuación de este estudio de donde se ha recogido los datos del diseño (15).  El haber excluido pacientes sin respuesta previa al MFH puede haber sesgado los resultados a favor de éste.	

<p><b>HFBE</b></p> <p>(ref 11 )</p> <p>Kratochvil CJ, et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2002;41(7):76-84.</p> <p>Financiado por Eli Lilly &amp; Co.</p>	<p>EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, abierto.</p> <p><b>Duración: 10 semanas</b></p> <p>Objetivo: Comparar atomoxetina (ATX) y metilfenidato (MFH) para el TDAH.</p>	<p><b>N= 228</b> niños de 7-15 años y niñas de 7-9 años con diagnóstico de TDAH según DSM-IV, confirmado mediante entrevista estructurada, ADHD RS <math>\geq 1,5</math> DE por encima de los valores normales según edad y sexo</p> <p><u>2 grupos:</u></p> <p>- ATX: metabolizadores rápidos: incremento gradual hasta máximo de 2 mg/kg/día; metabolizadores lentos: inicio 0,2mg/kg/d hasta máximo de 1 mg/kg/d. Dos dosis diarias. (n=184)</p> <p>-MFH: inicio 5 mg 1-3 veces día, máximo 60 mg/d. (n=44)</p> <p><u>Criterios exclusión:</u> antecedentes de trastorno bipolar, psicosis, tics o historia familiar de síndrome de Tourette, abuso de sustancias, enfermedad médica grave, no respuesta al metilfenidato con anterioridad</p>	<p><b>Eficacia</b></p> <p><u>Variable principal:</u> Reducción puntuación total de la escala ADHD RS- Investigator</p> <p><u>Variables secundarias:</u> ADHD RS-Parent, CPRS-R CGI-S,</p> <p><b>Seguridad</b></p> <p>Tasas de abandonos y cuestionario de aparición de efectos adversos.</p> <p>Otros: ECG, datos de laboratorio</p>	<p>Cambio en ADHD RS respecto al basal; [IC95% de la diferencia respecto a MFH]</p> <p>MFH (n=40): -17,78 ATX (n=178): -19,44 [-3,6 a 5,6]</p> <p>- % abandonos por EA: ATX 5,4%; MFH 11,4% (p=0,18)</p> <p>- EA con diferencias significativas: vómitos (12,0% ATX vs 0% MFH), somnolencia (10,9% ATX vs 0% MFH), pensamientos alterados (0% ATX vs 5% MFH)</p>	<p>- Análisis de eficacia LOCF con los pacientes con datos basales y una medición posterior (n=218)</p> <p>- Análisis de seguridad con los pacientes que tomaron al menos una dosis (n=224)</p> <p>-Completaron el estudio: 143</p> <p>El haber excluido pacientes sin respuesta previa al MFH puede haber sesgado los resultados a favor de éste.</p> <p>Este estudio estaba diseñado para seleccionar pacientes respondedores para incorporarlos a un estudio de prevención de recaídas.</p> <p>El 92,5% eran varones.</p> <p>No se da información sobre el cálculo de tamaño de muestra.</p> <p>El haber asignado más pacientes a ATX que a MFH dificulta la comparación entre los tratamientos.</p>	<p><b>3 puntos</b></p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 0 -Pérdidas: 1 -Aleat apropiada: 1 -Enmascaramiento: 0</p>
--	--	---	--	--	---	---

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
(ref 12 )  Kemner JE, et al. J Am Adv Ther. 2005;22(5):4 98-512.  Financiado por McNeil Pharmaceutic al. (fabricante de metilfenidato en EE.UU.)	EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, abierto.  <b>Duración: 18 días</b>  Objetivo: Evaluación de los resultados con atomoxetina y metilfenidato OROS® en niños con TDAH, de forma que semeje la práctica clínica.	<b>N= 1323</b> pacientes de 6-12 años con diagnóstico de TDAH según DSM-IV, confirmado mediante entrevista estructurada, ADHD-RS $\geq 24$ y CGI-S $\geq 4$ . (tanto pacientes sin tratamiento previo como pacientes previamente tratados con medicación TDAH pero con respuesta deficiente)  <u>2 grupos:</u> - ATX: Atomoxetina - MFH: Metilfenidato OROS dosis ajustadas a criterio del clínico administradas una vez al día. Dosis medias (1 <sup>a</sup> ; 2 <sup>a</sup> ; 3 <sup>a</sup> semanas): ATX: 0,94mg/kg; 1,08mg/kg; 1,08mg/kg MFH: 0,83mg/kg; 1,01mg/kg; 1,08mg/kg  <u>Criterios exclusión:</u> antecedentes de trastornos alimentarios, enfermedad psiquiátrica distinta de trastorno oposicional, tics, historia familiar de síndrome de Tourette abuso de sustancias, antecedentes de convulsiones, retraso, hipertiroidismo o glaucoma, no respuesta al fármacos para TDAH con anterioridad, menarquia	<u>Variable principal:</u> Reducción puntuación total de la escala ADHD RS- Investigator  <u>Variables secundarias:</u> CGI-S	Cambio en ADHD RS respecto al basal;  MFH (n=850): -20,24 ATX (n=473): -16 (p<0,001)  Porcentajes de respuesta (reducción $\geq 25\%$ en ADHD RS), MFH: 80,2% ATX: 68,7% (p<0,001)  - % abandonos por EA: ATX 5,5%; MFH 4,8% (sin diferencias estadísticamente significativas)	Los grupos están desequilibrados respecto a la administración previa de medicación para TDAH (p<0,0001) que es más patente en la toma previa de ATX.	<i>1 punto</i>  -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 0 -Pérdidas: 0 -Aleat. apropiada: 0  -Enmascaramiento: 0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)																											
(ref.13)  Wang et al. Aust N Z J Psychiatry. 2007 ;41 :222-30  Financiado por Eli Lilly & Co.	Ensayo clínico de no inferioridad, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego.  Duración: 8 semanas	N=330 con diagnóstico de TDAH según DSM-IV, confirmado mediante entrevista estructurada KSADS-PL con ADHD RS $\geq 25$ para chicos, $\geq 22$ para chicas o $>12$ para un subtipo específico y CGI $\geq 4$ .  <u>2 grupos:</u> -ATX Atomoxetina incremento escalonado hasta 1,2 mg/kg/d dosis final: 0,8 a 1,8mg/kg/d una vez al día, según respuesta(n=164) - MFH: Metilfenidato incremento escalonado hasta 0,4 mg/kg/d, dosis final: 0,2 a 0,6 mg/kg/d dos veces al día. (n=166)  <u>Criterios exclusión:</u> Trastorno bipolar, psicosis, uso concomitante de fármacos psicoactivos, riesgo de suicidio, ansiedad, tics o historia familiar de síndrome de Tourette,	<b>Variable</b> Reducción puntuación total de la escala ADHD RS-Parent  <u>Resultado principal:</u> Porcentaje de respuesta definida como reducción $\geq 40\%$ en ADHRS.  <u>Resultado secundario</u> Cambio desde el basal en ADHRS, CPRS, CGI.	ATX(n=159): 77,4% MFH(n=157): 81,5% Límite inferior del IC95% de una cola de la diferencia: -11,7% Que es menor en valor absoluto que el límite preespecificado de no inferioridad: $\Delta=18\%$ (aproximadamente la mitad de la diferencia entre MFH y placebo)  Cambio en ADHD RS respecto al basal; [IC95% de la diferencia respecto a MFH]  ATX (n=162):-21,1 MFH(n=164):-21,6 [-1,66 a 2,66]*  - % abandonos por EA: ATX 11,0%; MFH 3,6% (p=0,011) - EA con diferencias significativas: <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>ATX</th> <th>MFH</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>anorexia</td> <td>37,2%</td> <td>25,3%</td> </tr> <tr> <td>náuseas</td> <td>20,1%</td> <td>10,2%</td> </tr> <tr> <td>somnolencia</td> <td>26,2%</td> <td>3,6%</td> </tr> <tr> <td>mareos</td> <td>15,2%</td> <td>7,2%</td> </tr> <tr> <td>vómitos</td> <td>11,6%</td> <td>3,6%</td> </tr> </tbody> </table> Diferencias significativas respecto a MFH <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>ATX</th> <th>MFH</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>peso (kg)</td> <td>-1,2</td> <td>-0,4</td> </tr> <tr> <td>frecuencia pulso</td> <td>+8,51</td> <td>+4,76</td> </tr> </tbody> </table>		ATX	MFH	anorexia	37,2%	25,3%	náuseas	20,1%	10,2%	somnolencia	26,2%	3,6%	mareos	15,2%	7,2%	vómitos	11,6%	3,6%		ATX	MFH	peso (kg)	-1,2	-0,4	frecuencia pulso	+8,51	+4,76	Análisis por protocolo(es adecuado en estudios de no inferioridad): pacientes con datos basales y uno posterior y no más de una visita en la que se haya tomado menos de un 80% de la dosis.  Los resultados son consistentes con el análisis por ITT.  No está claro en qué se basan para escoger ese valor de $\Delta$ .  Había diferencias estadísticamente significativas en edad entre los grupos ATX:9,4 años, MFH: 9,9 años  La dosis media de MFH utilizada (17,8 mg/d) es baja y no se usó dosis nocturna.	<b>4 puntos</b>  -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat apropiada: 0  -Enmascaramiento: 1
	ATX	MFH																															
anorexia	37,2%	25,3%																															
náuseas	20,1%	10,2%																															
somnolencia	26,2%	3,6%																															
mareos	15,2%	7,2%																															
vómitos	11,6%	3,6%																															
	ATX	MFH																															
peso (kg)	-1,2	-0,4																															
frecuencia pulso	+8,51	+4,76																															

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Wigal SB, et al. J Atten Disord. 2005;9(1):27-5-89</p> <p>(ref 14)</p> <p>Financiado por Shire Pharmaceutic al. (fabricante de la anfetamina de liberación sostenida en EE.UU.)</p>	<p>EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, doble ciego.</p> <p><b>Duración: 3 semanas</b></p> <p>Objetivo: Comparar la eficacia de y seguridad atomoxetina y de una mezcla de sales de anfetamina de liberación sostenida en niños con TDAH.</p>	<p><b>N=215</b> pacientes de 6-12 años con diagnóstico de TDAH según DSM-IV de subtipo combinado o predominantemente hiperactivo/impulsivo. Peso entre 18,2 y 54,5 kg. Capaces de seguir instrucciones en clase y funcionamiento académico apropiado.</p> <p><u>2 grupos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ATX: Atomoxetina dosis inicial 0,5 mg/kg/d objetivo 1,2 mg/kg/d una vez al día a partir del 4º día. (n=101)</li> <li>- MAS XR: Mezcla de sales de anfetamina de liberación sostenida 10 mg/24h (días 1-3); 20 mg/24 h (días 4-10); 30 mg/24h (días 11-18)</li> </ul> <p><u>Criterios exclusión:</u> Subtipo predominantemente desatento;, enfermedad psiquiátrica distinta de trastorno oposicional; antecedentes de agresividad; tics, historia familiar de síndrome de Tourette; antecedentes de convulsiones; abuso de sustancias, consumo de fármacos psicotrópicos; no respuesta o intolerancia a fármacos para TDAH con anterioridad..</p>	<p><u>Variable principal:</u></p> <p>Escala de comportamiento SKAMP subescala de conducta</p> <p><u>Variables secundarias:</u></p> <p>CGI-S,</p>	<p>Cambio en SKAMP conducta respecto al basal a lo de todas la semanas;</p> <p>MAS XR (n=102): -0,56 ATX (n=101): -0,13 (p&lt;0,001)</p> <p>Porcentajes de respuesta (reducción ≥25% en SKAMP conducta)</p> <p>MAS XR: 70% ATX: 38% (p&lt;0,0001)</p> <p>- % abandonos por EA: ATX 3,7%; MAS XR 6,5% (sin diferencias estadísticamente significativas)</p>	<p>- Análisis de eficacia con los pacientes con datos basales y una medición posterior (n=203)</p> <p>- Análisis de seguridad con todos los pacientes (n=205)</p> <p>-Completaron el estudio: 190</p> <p>El excluir al subtipo desatento y el uso de otra escala dificulta la comparación con otros estudios</p>	<p><b>4 puntos</b></p> <p><i>-Aleatorizado: 1</i></p> <p><i>-Doble ciego: 1</i></p> <p><i>-Pérdidas: 1</i></p> <p><i>-Aleat. apropiada: 0</i></p> <p><i>-Enmascaramiento: 1</i></p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)												
Prasad S, et al. Curr Med Res Opin. 2007 Feb;23(2):37-9-94  Financiado por Eli Lilly & Co.  (ref 15)	EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, abierto.  <b>Duración: 10 semanas</b>  Objetivo: Comparar atomoxetina (ATX) con la terapia estándar (TE) para el TDAH.	<b>N= 201</b> pacientes de 7-15 años con diagnóstico de TDAH según DSM-IV, confirmado mediante entrevista estructurada KSADS-PL con ADHD RS $\geq 1,5$ DE por encima de los valores normales según edad y sexo  <u>2 grupos:</u> ATX: Atomoxetina dosis inicial 0,5 mg/kg/d; objetivo 1,2 mg/kg/d una vez al día, máximo 1,8 mg/kg/d según respuesta (n=104) TE: cualquier combinación de medicinas distintas de ATX; o consejo (n=97): al inicio 80 pacientes recibían metilfenidato en alguna de sus presentaciones y 3 clonidina; 11 no recibieron farmacoterapia en ningún momento del estudio.  <u>Criterios exclusión:</u> peso <20kg, enfermedad médica grave, trastorno bipolar, psicosis, autismo, historia de convulsiones, uso concomitante de fármacos psicoactivos, abuso de sustancias, riesgo de suicidio, embarazo, chicas sexualmente activas sin usar contracepción.	<b>Eficacia</b> <u>Variable principal:</u> puntuación total estandarizada de la escala CHIP-CE  <u>Variables secundarias:</u> ADHD RS-Investigador; CGI-S,	CHIP-CE al final del estudio : TE (n=97): 30,8 ATX (n=104): 38,4 (p<0,001)  ADHD RS al final (cambio respecto al basal) [IC95% de la diferencia respecto a TE] TE: 33,7 (-11,9) ATX: 23,5 (-22,0) [-14,0 a -6,4]  Porcentajes de respuesta (reducción $\geq 25\%$ en ADHD RS), TE: 48,3% ATX: 78,7% (p<0,001)  Porcentajes de respuesta (reducción $\geq 40\%$ en ADHD RS), TE: 34,8% ATX: 65,3% (p<0,001)  EA con diferencias significativas: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ATX</th> <th>TE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Náuseas</td> <td>17,3%</td> <td>3,1%</td> </tr> <tr> <td>somnolencia</td> <td>8,7%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>dolor de cabeza</td> <td>21,2%</td> <td>8,2%</td> </tr> </tbody> </table>		ATX	TE	Náuseas	17,3%	3,1%	somnolencia	8,7%	0%	dolor de cabeza	21,2%	8,2%	La validación de la escala CHIP-CE no se ha publicado en este momento.  - Análisis de eficacia LOCF con los pacientes con datos basales y una medición posterior.  - Difícil comparación con la terapia estándar, hubo 11 pacientes que no recibieron tratamiento farmacológico	<b>2 puntos</b>  -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 0 -Pérdidas: 1 -Aleat apropiada: 0  -Enmascaramiento: 0
	ATX	TE																
Náuseas	17,3%	3,1%																
somnolencia	8,7%	0%																
dolor de cabeza	21,2%	8,2%																

ADHD RS: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale; DE: desviación estándar; CDRS-R: Children's Depression Rating Scale; CPRS-R: Conners' Parent Rating Scale-Revised: Short Form; CHIP-CE: Child Health and Illness Profile. CHQ: Child Health Questionnaire; DPREMB-R : Daily Parent Ratings of Evening and Morning Behavior-Revised; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; IC95%: intervalo de confianza del 95%; ITT: Intención de tratar; LOCF: Last Observation Carried Forward; KSADS-PL: Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children-Present and Lifetime Versions. PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

\*Calculado por los evaluadores mediante Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.2 for Windows. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2003.

\*\* Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad si <3.