

Francisco Montañés Rada (1), Miguel Angel Martínez Granero (2), Margarita Vidal Feroso (3), Sergio Sanchez Romero (4), Maria Josefa Andrés Prado (5)

(1) Jefe de la Unidad de Psiquiatría HUFA (Hospital Universitario Fundación Alcorcón).

(2) Neuropediatra HUFA.

(3) Psiquiatra, CSM Arganda.

Sergio Sanchez Romero, DUE HUFA.

(4) DUE HUFA

(5) Psiquiatra, MIR Preventiva, HUFA.

Correspondencia:

Francisco Montañés Rada

Jefe de la Unidad de Psiquiatría HUFA (Hospital

Universitario Fundación Alcorcón

fmontanes@fhalcorcon.es

*Metilfenidato de liberación
prolongada 50/50
(medikinet®) dos veces
al día, estudio abierto
prospectivo.*

*Extended reelease
methylphenidate
(medikinet®) twice a day, a
prospective open trial.*

RESUMEN

Se presenta el primer estudio publicado en menores de 18 años ($x=13,6$; rango:10-16) en el que metilfenidato de liberación prolongada 50/50 de 8 horas de duración (medikinet®) es usado en dos tomas al día.

En el contexto de un estudio abierto prospectivo, a 60 derivaciones consecutivas candidatas a tomar estimulantes de 8 a 21 horas pero que no podían tomar metilfenidato de acción inmediata, se les ofreció tomar dos dosis de medikinet®: una dosis fija de 30 mg en desayuno (8:00 h) y otra en la tarde (15:00h) que podía ser de 10 mg ($n=34$) ó 20 mg ($n=6$) con el objetivo de valorar eficacia y tolerancia.

No hubo diferencias entre los 40 pacientes incluidos y los 20 no incluidos en el estudio. Los pacientes eran casos moderados-severos (Conners de Profesores superior a 45).

A las 8 semanas se alcanzó remisión parcial en el 27,5% (desaparición de al menos el 25% de síntomas iniciales) y remisión completa en el 63% de pacientes (sindrómica en el 12,5%, sintomática en el 25% y funcional en el 22,5%).

También se logró reducir la sintomatología de forma estadísticamente significativa ($p<0,05$) hasta puntos inferiores a los de población normal, para todas las subes-

calas de la escala de Eyberg, Conners de Padres y Profesores (excepto para la subescala de conducta del Conners de Profesores).

Debido a la aparición de insomnio, 2 pacientes tuvieron que reducir dosis medikinet® de la tarde a 10 mg y 3 lo suspendieron por la tarde.

Palabras clave: TDAH, metilfenidato liberación prolongada, medikinet®, posología, estudio abierto, 8 horas, eficacia, tolerabilidad

ABSTRACT

The first study in which an 8 hours extended release methylphenidate 50/50 (medikinet®) is given twice a day to children is presented.

As an open prospective study 60 consecutive admissions to a child psychiatric consultation that need methylphenidate from 8 to 21 hours and were not suitable to be given a short action methylphenidate (4 hours), were offered medikinet® twice a day with the following posology: a fixed dose of 30 mg in breakfast (8:00 hours) and either 10 mg ($n=34$) or 20 mg ($n=6$) at evening (15:00 hours). There were no significant differences between the 40 patients included in the study and the 20 patients that refused medikinet® twice a day.

Patients were either moderate or severe in symptoma-

tology according to the 20 items Conners Scale for teachers (>45).

At week 8 complete remission were reached for 63% patients (syndromic one for 12.5% , symptomatic one for 25% and functional one for 22,5%) Furthermore, 27,5% reached partial remission (decrease of at least 25% of symptoms).

Scores in all subscales for Eyberg, Conners (Parents and Teachers) were reduced till level of normal population (except for conduct subscale of Teachers´) in a statistical significant level ($p < 0.05$).

Due to insomnia 2 patients reduced doses of 50/50-MTF to 10 mg and 3 drew up medikinet in the evening.

Key words: ADHD, extended release methylphenidate, medikinet®, 8 hours, posology, open prospective study, efficacy, tolerability.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años han aparecido nuevos fármacos para el tratamiento del TDAH en nuestro país coincidiendo con una expansión en el conocimiento e interés por el TDAH.

De tener un sólo metilfenidato liberación inmediata (rubifén®) (MF-LI), hemos pasado a tener otro MF-LI (medicebran®), varios metilfenidato de liberación prolongada (MF-LP) (entre paréntesis el porcentaje porcentaje de fármaco liberado de forma prolongada) como son concerta® (78%), medikinet® (50%) y en espera de comercialización Equasym® (70%).

También se ha aprobado un fármaco no estimulante como es atomoxetina (strattera®) y en un futuro inmediato se espera la aprobación en nuestro país de sales de anfetaminas (vyvanse®), parches transdérmicos de metilfenidato y guanfacina (intuniv®).

Para ver una revisión de los fármacos disponibles y las recomendaciones de uso existen numerosas fuentes a partir de grupos de consenso o instituciones internacionales que elaboran guías o protocolos de actuación¹⁻²⁰, la revisión realizada recientemente por nosotros y publicada²¹ o las recomendaciones del grupo GEITADH para el ámbito español²².

MANEJO DE LOS FÁRMACOS Y SUS COMBINACIONES

El tratamiento ha de individualizado para cada paciente por, entre otros, la diferente duración y variabilidad

de liberación de las presentaciones disponibles, el ajuste individual y no solo por el peso, la diferente metabolización según la edad, el ajuste al horario y discapacidades, el empeoramiento vespertino, la exploración de dosis, la escalada lenta en edades menores, etc.

Todo ello nos ha llevado e nuestra consulta, especialmente en grupos seleccionados de pacientes, a ir cambiando de presentaciones y/o a combinarlas para transformar la respuesta parcial a determinadas horas por respuesta completa. Además de añadir MF-LI a los diversos MF-LP existen otras combinaciones menos estudiadas como las de metilfenidato u otros psicoestimulantes más atomoxetina (ya solapándose previo a un cambio, ya dando ambas como tratamiento de mantenimiento). Nosotros en ambas situaciones hemos tenido buenas respuestas y tolerancia.

MEDIKINET® DOS TOMAS AL DÍA

En este artículo vamos a hacer referencia a una nueva pauta no publicada hasta la fecha en la bibliografía infantil (medikinet® dos veces al día). Esta pauta ha sido usada en fechas recientes en un ensayo clínico de adultos²³.

El estudio arranca de la observación serendípica de que algunos padres ante la prescripción de medikinet® en desayuno y MF-LI por la tarde equivocaron la pauta y dieron por error medikinet® en desayuno y medikinet® en la tarde.

En las consultas de revisión que tuvimos con los pacientes nos encontramos que la respuesta había sido buena y en una gran mayoría (80%) mejor que con los fármacos previos. No encontramos muchos de los temidos efectos secundarios de tomas a estas horas de la tarde como son insomnio o anorexia en la cena, salvo en pacientes que dieron medikinet® más allá de las 16 horas. Ante este hallazgo decidimos hacer un estudio abierto pero sistematizado controlando el máximo número de variables posibles.

Repasamos brevemente las características de medikinet® y pasamos a explicar el estudio.

CARACTERÍSTICAS DE MEDIKINET®

Medikinet® está compuesto de un 50% de Metilfenidato de liberación inmediata y un 50% de metilfenidato de liberación prolongada 50%.

El perfil de MF-LP 50/50 muestra un doble pico, sien-

Francisco Montañés Rada
Miguel Angel Martínez Granero
Margarita Vidal Feroso
Sergio Sanchez Romero
Maria Josefa Andrés Prado

Metilfenidato de liberación prolongada 50/50 (medikinet®) dos veces al día, estudio abierto prospectivo

52

do el inicial a las 2 horas de mayor entidad que el posterior a las 5 horas.

Se ha de tomar tras comida para evitar variabilidad en la absorción.

La acción efectiva dura de media 8 horas según ficha técnica. Sus efectos son por tanto comparables a dos dosis de MF-LI²⁴.

Existen pocas diferencias en eficacia entre tres dosis de MF-LI y los MF-LP usando como método de valoración pruebas de contraste de hipótesis. Pero si lo que se mira son los estudios cuantitativos los resultados varían. Hay dos tipos de variables cuantitativas: de cambio como el tamaño de efecto (TE) y de normalización como número de pacientes a tratar (NNT). Los estudios de TE dicen que todos los MF-LP tienen similar tamaño de efecto que MF-LI. En el caso NNT, los pocos estudios existentes muestran diferencias entre los diversos MF, siendo medikinet® (MF-LP 50/50) quien de momento ha tenido mejores resultados (NNT=2,2), estando el resto entre 3 y 4²⁵.

MATERIALES Y MÉTODO

La población atendida en nuestra consulta incluye un 25% de pacientes que son diagnosticados por primera vez en nuestra consulta y que jamás han recibido tratamiento previo. Del 75% restante, un 80% son pacientes procedentes en su mayoría de la consulta de neuropediatría de nuestro Hospital y el restante 20% proceden de derivaciones directas desde equipos psicopedagógicos de colegios o por recomendación/petición de otros pacientes. Los pacientes procedentes de neuropediatría son derivados en general por respuesta insuficiente a dosis máximas, mala tolerancia con o sin respuesta a la medicación, trastorno de conducta o desafiante asociado. El resto son pacientes que por superar los 16 años no pueden ser vistos en neuropediatría.

A partir de esta población, y tras obtener el consentimiento de tutores legales y del niño en su caso previa información de opciones terapéuticas, se ofreció tomar dos dosis de medikinet a 60 derivaciones consecutivas con los siguientes criterios de inclusión: edades entre 10 y 16 años, candidatos por horarios a tomar estimulantes de 8 a 21 horas, no candidatos a atomoxetina por respuesta suficiente a estimulantes, no candidatos a tomar MF-LI por mala tolerancia previa (pero con buena respuesta a concerta® o medikinet®).

Con los fármacos disponibles en el momento del es-

tudio las combinaciones para dar estimulantes de 8 a 21 horas necesariamente había que administrar en algún momento MF-LI, por ejemplo: medikinet® más MF-LI a las 17 horas, MF-LI 3 veces al día, o concerta® más MF-LI a las 17 horas. Por ello el paciente que necesita estimulantes de 8 a 21 horas pero no puede tomar MF-LI con buena respuesta a otros estimulantes es un paciente fronterizo entre las actuales pautas posológicas. A nuestro juicio este tipo de pacientes con los criterios de inclusión mencionados se beneficiarían más de un tratamiento como medikinet® dos veces al día (ya que aunque es una indicación off-label hay experiencia y datos en adultos²³ y nosotros teníamos además experiencia de buena respuesta y tolerancia con nuestra propia serie serendípica de 10 pacientes. Una combinación de estimulantes más atomoxetina no dejaría de ser también una prescripción off-label pero sin soporte bibliográfico en el momento del inicio del estudio, tampoco nos parecía claro el cambio a atomoxetina pues hay suficiente respuesta a estimulantes en este grupo de pacientes. Cualquier opción antes que esta combinación era por tanto un off-label peor o tenía una ratio beneficio-riesgo peor.

Se definió candidato a tomar estimulantes de 8 a 21 horas a los pacientes que tenían horario escolar de 8 a 15 horas o de 8 a 17 horas y además requerían ayuda suplementaria de estimulantes, ya para estudiar también por la tarde (en academia o en casa) (60%), ya por problemas de conducta desafiante que precisaban alargar el efecto al menos hasta las 21 horas (20%) o ambas situaciones (20%).

De los 40 pacientes incluidos en el estudio, 10 procedían de tomar concerta® 54 mg/día, 5 concerta® 36 mg/día, 5 de tomar medikinet® 30 mg en desayuno y MF-LI 20 mg a las 16:00, 13 de medikinet® 20 mg más MF-LI 20 mg a las 16:00, 7 de tomar MF-LI 3 veces al día (20mg a las 08:00, 10 mg a las 12:00 y 10 mg a las 16:00). Independientemente del tratamiento actual, todos los pacientes, habían tomado en alguna ocasión MF-LI aunque sólo fuera como pauta inicial o de ajuste de dosis. Ningún paciente había tomado previamente atomoxetina o cualquier otro fármaco con posible indicación de segundo o tercer nivel para el TDAH (modafinilo, reboxetina, etc.). Todos los pacientes que habían tomado alguno de los estimulantes habían obtenido respuesta al menos parcial.

Las tomas de medikinet® se realizaron de la siguiente manera: una en el desayuno (8:30 h) y una tras la comida (15:00 h). En fin de semana se mantuvo esta misma po-

sología y tratamiento.

Sobre las 60 proposiciones fueron 40 los casos que aceptaron tomar medikinet® dos veces al día. No se encontraron diferencias entre quienes optaron por tomar y no para estatus socioeconómico, edad, severidad del cuadro al inicio, comorbilidad o puntuación de escalas (Tabla 1). De los 20 pacientes que rechazaron 10 iniciaron atomoxetina, el resto prefirió seguir una temporada más como estaban. Para los 40 pacientes que aceptaron la medikinet® dos veces al día atomoxetina era peor opción por considerar que la respuesta parcial a estimulantes aun podía ser optimizada, coste en precio y en visitas a inspección médica de atomoxetina o rechazo a sus posibles efectos secundarios.

El likert de gravedad en la escala ICG (Impresión Clínica Global) para ser incluido tenía que ser superior o igual a 5 sobre 7 en ausencia de medicación. El Conners de Profesores total en ausencia de medicación tenía que ser superior a 45.

Al inicio del estudio y a las 24 semanas se usaron escalas para valorar el cambio en síntomas de hiperactividad, inatención e impulsividad y conducta. En concreto para este estudio la escala de Conners para profesores y padres^{26,27} y la de conducta de Eyberg^{28,29,30} por estar validadas al español³¹⁻³⁴.

Todos tomaron a las dosis a las 8:30 y a las 15 horas. Hubo un 10% de incumplimientos terapéuticos (no tomas de medicación). La toma de medikinet® de tarde fue de 10 mg en 34 pacientes y de 20 mg en 6. La toma del desayuno fue de 30 mg en todos los pacientes.

La escalada de dosis se hizo tomando inicialmente 20 mg todos los pacientes en desayuno, añadiendo 10 mg a los 4 días por la tarde y subiendo a 30 mg en desayuno una semana después. Un total de 6 pacientes requirieron subir a 20 mg en la tarde tras un mes de seguimiento buscando mayor respuesta en dicho horario.

En las figuras 1 a 3 se muestran los resultados para el grupo de estudio.

Tabla 1. Diferencias entre los pacientes que aceptaron o no tomar medikinet® dos veces al día.

	Aceptaron n=40	No aceptaron n=20
Estatus socioeconómico		
- Alto	5	3
- Medio	20	10
- Bajo	15	7
Edad: media y (rango)	13,6 (10-16)	12,2 (10-16)
Severidad cuadro (likert1-7)	5,64	5,52
Comorbilidad		
Tr negativista desafiante	30	11
Tr ansiedad	4	1
Gilles Tourette	1	0
Sexo: varón/mujer	30/10	15/5
Escala de Conners de profesores a la entrada del estudio:		
- Hiperactividad	16	14
- Conducta	21	19
- Inatención	13	14
- Total	50	49
Peso y rango	45,5 (30-57)	43 (27-58)

RESULTADOS

Respecto a eficacia, y siguiendo la definición de Bierdermal et al.³⁵ para definir remisión completa en sus diversas acepciones, a las 8 semanas de valoración teníamos a 5 pacientes (12,5%) en remisión sindrómica (definida como no cumplir criterios de diagnóstico completo, es decir no llegar a tener 8 síntomas o lo que es lo mismo al 57 % de los síntomas), a 10 pacientes (25%) en remisión sintomática (definida como no llegar al punto de corte para diagnóstico subumbral o de sospecha es decir no llegar a tener 5 síntomas o lo que es lo mismo al 36% del total de síntomas posibles) y a 9 pacientes (22,5%) en remisión funcional (no llegar a subumbral y tener una puntuación en calidad de vida superior a 60). La escala usada fue la Global Assessment of Functioning Scale (GAS).

Por último, teníamos a 11 pacientes (27,5%) en remisión parcial, es decir, desaparición del 25% (pero menos del 36%) de síntomas iniciales³⁶.

La suma de remisión parcial y remisión completa nos da una cifra del 87,5% que es similar (levemente superior) a la cifra que se da clásicamente para predecir la mejor respuesta posible a metilfenidato (80%). En el caso de la definición de remisión completa nos da una cifra del 65% similar a la de la obtenida en la revisión de estudios por Biederman et al.³⁵

Respecto a tolerancia dos pacientes tuvieron que reducir la dosis de medikinet® de la tarde a 10 mg por insomnio y otros 3 pacientes suspendieron el medikinet® de la tarde por insomnio.

En la figura 1 aparecen las puntuaciones medias para la escala de Conners de Profesores, en la situación inicial (pretratamiento), a las 8 semanas de tratamiento (posttratamiento), detallándose los puntos de cortes de dicha escala para screening (valoración por especialista) y las puntuaciones medias de población normal. En todos los casos excepto para la escala de conducta, se obtuvieron puntuaciones por debajo de las consideradas de alerta en screening o normales en población normal, que fueron estadísticamente significativas en la comparación pretratamiento y postratamiento con una de $p < 0.05$. En la figura 2 aparecen las puntuaciones medias para la escala de Conners de Padres, y en la figura 3 se muestran puntuaciones para otras escalas del protocolo habitual de tratamiento en nuestra Unidad.

En las figuras 3 y 4 aparecen las puntuaciones para la escala de conducta de Eyberg pre- y post-tratamiento tan-

to para la subescala “Intensidad de Síntomas” (36 síntomas valorados en un likert de 1 a 7) (figura 3) como en la subescala “Problemas” (puntuación total de problemas, es decir los mismos 36 ítems valorados con puntuación 1 ó 0 si eran considerados un problema o no, respectivamente) (figura 4). Se ha usado como punto de corte para la valoración por especialista las puntuaciones de muestras comunitarias. Las puntuaciones de nuestra muestra están para la Subescala Problemas en similares valores que las de la muestra de validación de dicho estudio (18,6 muestra de validación vs 16,7 en nuestro estudio) aunque son superiores en la escala intensidad (156,26 vs 208,50 en nuestro estudio).

Todos los pacientes toleraron bien la medicación, salvo 5 que la suspendieron por insomnio. Estos 5 pacientes tomaban la dosis de 50 mg/día (30mg en desayuno y 20 mg por la tarde). Los 5 mejoraron del insomnio en menos de una semana al pasar de nuevo a medikinet® 10 mg en la toma de la tarde (2 casos) o suspender el medikinet® de la tarde y cambiarlo por MF-LI 10 mg (3 casos). El resto de efectos secundarios estuvieron siempre por debajo de los de ficha técnica.

De los 5 pacientes que suspendieron la toma de medikinet® por la tarde, 3 procedían de tomas previas de medikinet® más MF-LI (retornaron a dicha pauta al referir que preferían el ya experimentado efecto de MF-LI por la tarde) y 2 eran del grupo que era “naive” para estimulantes (nunca los habían tomado).

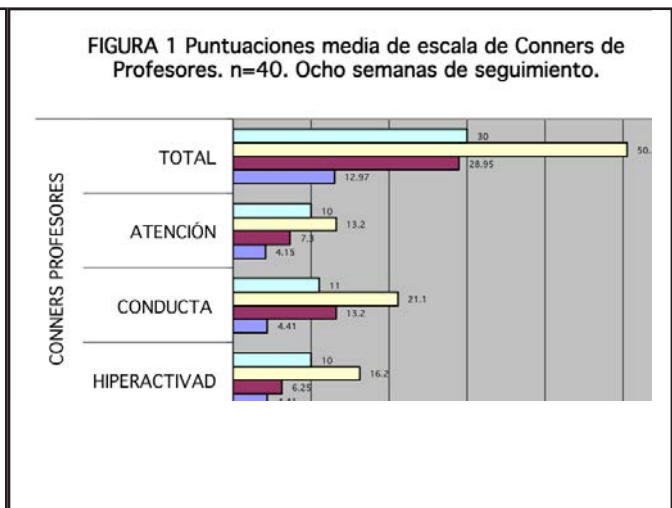
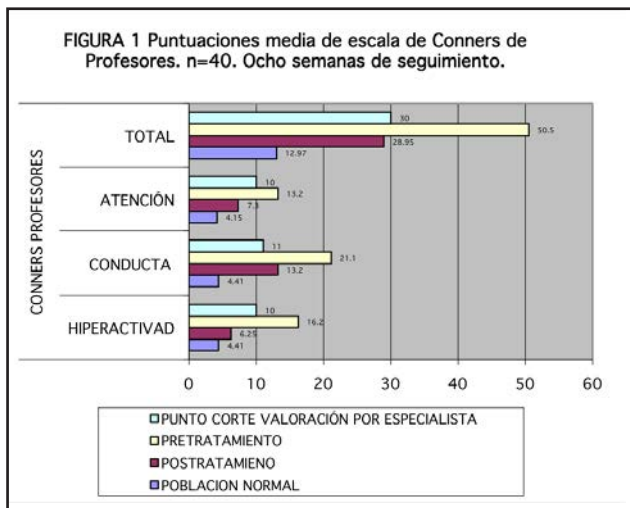
DISCUSIÓN.

La muestra del estudio no muestra diferencias con los pacientes que no aceptaron entrar en el estudio.

Nuestra muestra es representativa de casos moderados-severos pues presenta altas puntuaciones en escalas de gravedad de síntomas tanto en hiperactividad como en conducta.

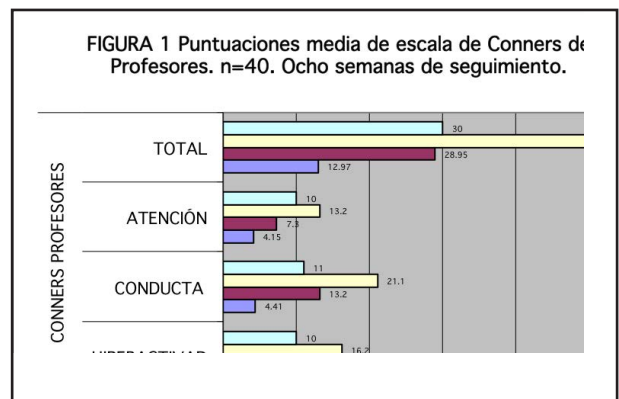
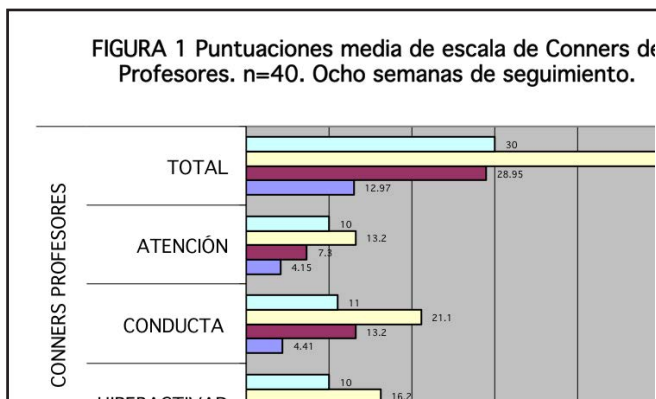
A pesar de ello el tratamiento fue exitoso ya que se lograron reducciones en la sintomatología inferiores a los puntos considerados de evaluación o normales, excepto en la escala conducta del Conners de Profesores. Esto tiene más relevancia si se tiene en cuenta que el 70% de los casos de la muestra fueron seleccionados por pobre respuesta al mismo estimulante en otra presentación (MF-LI).

Estas reducciones fueron mantenidas en un tiempo suficientemente largo (8 semanas) como para considerarse una respuesta estable. Los grados de respuesta y remisión



**Hay diferencias significativas con $p < 0,05$ para todas puntuaciones pre y postratamiento.*

**Hay diferencias significativas con $p < 0,05$ para puntuaciones pre y postratamiento.*



10 es un punto de corte de valoración para población normal, 5,10 lo es para muestras clínicas.

Francisco Montañés Rada
Miguel Angel Martínez Granero
Margarita Vidal Feroso
Sergio Sanchez Romero
Maria Josefa Andrés Prado

Metilfenidato de liberación prolongada 50/50 (medikinet®) dos veces al día, estudio abierto prospectivo

56

fueron excelentes.

La toma de medikinet® dos veces al día con la última toma a las 15:00 horas, no produce eventos adversos en mayor medida que los esperables en ficha técnica cuando la dosis de mañana es de 30 y la de tarde no supera los 10 mg/día. La dosis de 20 mg por la tarde ha de darse individualizada y estando pendiente de la aparición de insomnio que es en todo caso poco frecuente y reversible ajustando dosis o cambiando de estimulante.

La posología y escalado del estudio fue muy estandarizada. Para obtener similares resultados a priori habría que dar pautas similares especialmente en el límite y dosis de las 15:00 horas.

Hasta la fecha este es el primer estudio publicado en menores de 18 años en el que se muestran datos de eficacia y tolerancia del uso de medikinet® en dos tomas al día. Solo hay otro estudio²³ en que se muestren los efectos del uso de medikinet® dos veces al día, pero es en adultos, con similares resultados en eficacia y tolerancia.

BIBLIOGRAFIA

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of attention deficit and Hyperkinetic disorders in children and young people. A National clinical guideline 112. Edimburgo; Oct 2009. [Consultado: 10/06/10]. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign112.pdf>
2. National Collaborating Centre for Mental Health. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. (Clinical guideline; no. 72). London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Sep. 59 p. <http://guidance.nice.org.uk/CG72>
3. Reason R; Working Party of the British Psychological Society. ADHD: a psychological response to an evolving concept. Report of a Working Party of the British Psychological Society. *J Learn Disabil*. 1999;32(1):85-91.
4. Report of a Working Party of The British Psychological Society. Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder (AD/HD): Guidelines and principles for successful multi-agency working. Leicester UK: The British Psychological Society; 2000.
5. Australian Guidelines on Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Royal Australasian College of Physicians. June 2009. [Consultado: 10/06/10]. http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/adhd_draft.htm
6. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). Canadian ADHD Practice Guidelines, 1re édition, Toronto (ON), CADDRA, 2006. <http://www.caddra.ca/joomla/index.php?Itemid=70> / http://www.caddra.ca/cms4/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=353&lang=en
7. Nutt DJ, Fone K, Asherson P, Bramble D, Hill P, Matthews K, Morris KA, Santosh P, Sonuga-Barke E, Taylor E, Weiss M, Young S. Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: recommendations from the British Association for Psychopharmacology SAGE Publications Ltd. London <http://www.bap.org.uk/docsbycategory.php?docCatID=2>
8. Evidence Based Clinical Practice Guideline for Outpatient Evaluation and Management of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Guideline 27. Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati 2007. <http://www.cincinnatichildren.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/adhd.htm>
9. E. Taylor, M. Döpfner, J., P. Asherson, T. Banaschewski, J. Buitelaar, D. Coghill, M. Danckaerts, A. Rothenberger, E. Sonuga-Barke, H.-C. Steinhausen and A. Zuddas. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; [Suppl 1] 13:I/7-I/30.
10. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2000; 105(5): 1158-70.
11. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity, Disorder Committee on Quality, Improvement. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001; 108(4): 1033-44.
12. Pliszka S in name of 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; 46(7):894-921

13. Winters NC, Pumariga A, Work Group on Community Child and Adolescent Psychiatry, Work Group on Quality Issues. Practice parameter on child and adolescent mental health care in community systems of care. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(2): 284-99.
14. Steiner H, Remsing L, Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(1):126-41.
15. Pliszka S, Crismon ML, Hughes CW, Conners CK, Emslie GJ, Jensen PS, McCracken JT, et al and the Texas Consensus Conference Panel on Pharmacotherapy of Childhood Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. The Texas Childrens Medication Algorithm Project: Revision of the Algorithm for Pharmacotherapy of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2006; 45(6):642-657.
16. ICSI. Institute for Clinical Systems Improvements. ADHD, Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Primary Care for School-Age Children and Adolescents, Diagnosis and Management (Guideline) 2007. (Actualizado 04/2010) [Consultado: 10/06/10]: http://www.icsi.org/adhd/adhd_2300.html
17. O'Brian JM, Felt BT, Van Harrison R, Paramjeet KA, Riolo SA, Shehab N. UMHS. University of Michigan Health System. Guidelines for Clinical Care: Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. 2005. [Consultado: 10/06/10]. Disponible en: <http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/ADHD05.pdf>
18. Sentara Behavioral Health Services Guideline for the Recognition of ADHD in Adults. Sentara Healthcare (SHC). Virginia VA. 2006.
19. Quick Reference Guide. Recommended Screening and Medication Treatment Guidelines for Child and Adolescent Patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Albuquerque, New Mexico: Lovelace Health Plan and Presbyterian Health Plan: 2007. <http://aappolicy.aappublications.org/cgi/reprint/pediatrics;105/5/1158.pdf>
20. Du Paul GJ. ADHD identification and assessment: basic Guidelines for educators. *Helping Children at Home and School II: Handouts for Families and Educators* S8-17. National Association of School Psychologists. Bethesda, MD 2004. www.nasponline.org
21. Montañés-Rada F, Gangoso-Fermoso AB, Martínez-Granero MA. Fármacos para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2009; 48: 469-81.
22. Montañés-Rada F, Gastaminza Pérez X, Catalá MA et al. Consenso del grupo GEITDAH sobre el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Rev Neurol* 2010; 51: 633-7.
23. Rosler M, Fischer R, Ammer R, Ose C, Retz W, on behalf of the study group A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; 259(2):120-9. epub 2009 Jan 22. Erratum in: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259(6):368.
24. Dopfner M, Gerber WD, Banaschewski T, Breuer D, Freisleder FJ, Gerber-von et al. Comparative efficacy of once-a-day extended-release methylphenidate, two-times-daily immediate-release methylphenidate, and placebo in a laboratory school setting. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 13(Suppl 1):193-101
25. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, et al. Long-acting medication for the hiperkinetic disorder. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15: 476-9.
26. Conners CK, Erhardt D, Sparrow E . CAARS Conners adult ADHD rating scales. 1999. MHS, New York
27. DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R. ADHD rating scale-IV. 1998. Guilford, New York
28. Eyberg SM, Robinson EA. Conduct Problem Behavior: Standarization of a behavioural rating scale with adolescents. *J Clin Child Psychology*. 1983; 12(3) 347-354.
29. Eyberg SM, Ross AW. Assesement of Child Behaviour Problems: The Validation of a New Inventory. *J Clin Child Psychology*. 1978; (summer): 113-116.
30. Robinson EA, Eyberg SM, Ross AW. The standarization of an inventory of child conduct problems behaviors. *J Clin Child Psychology*. 1980; (spring)

- 22-28.
31. Farre-Riba A y Narbona J. Escalas de Conners en la evaluación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad: Nuevo estudio factorial en niños españoles. *Rev Neurol.* 1997; 25 (138): 200-204.
 32. Amador Campos JA, Idiazbal Alecha MA, Aznar Casanova A, Peró Cebollero M. Estructura factorial de la escala de Conners para profesores en muestras comunitaria y clínica. *Revista de Psicología General y Aplicada.* 2003; 56 (2) 173.184.
 33. Fernández de Pinedo R, Gorostiza Garaya E, Lafuente Mesanza P, Ojembarrena Martínez E, Olaskoaga Arrate A. Version Española del ECBI (Eyberg Child Behavior Inventory): medida de validez. *Atención Primaria.* 1998; 21(2): 65-74.
 34. Garcia-Tornel Florensa S, Calzada EJ, Eyberg SM, Mas Alguacil JC, Vilamala Serra C, Baraza Mendoza C, Villena Collado H, Gonzalez García, Calvo Hernández M, Trinxant Domenech A. Inventario de Eyberg Del comportamiento en niños. Normalización de la versión española y su utilidad para el pediatra extrahospitalario. *Anal Esp Ped.* 1998; 48 (5): 475-482.
 35. Biederman J, Mick E and Faraone SV. Age-Dependent Decline of Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Impact of Remission Definition and Symptom Type *Am J Psychiatry* 157:816-818, May 2000.
 36. Barkley Russell A Attention-deficit hyperactivity disorder: a handbook for diagnosis and treatment. Guilford Press. New York. 2006. Pag 651.