

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA  
“San Vicente Mártir”**

**Máster Oficial en Bioética**

**Estudio neuroético del uso del Metilfenidato  
(MFD) en pacientes menores de 18 años con  
diagnóstico de Trastorno de déficit de atención  
(TDAH)**

**Presentado por: Ignacio Ventura González y María Ester Legidos Garcia**

**Tutor/a: Julio Tudela Cuenca**

**Valencia, a 15 de Septiembre de 2020**



---

Estudio neuroético del uso del Metilfenidato (MFD)  
en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de  
Trastorno de déficit de atención (TDAH).

---

## **Trabajo de Fin de Máster**

Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir

“Las neuronas son como misteriosas mariposas del alma, cuyo batir de alas quién sabe si esclarecerá algún día el secreto de la vida mental”.

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)

# Agradecimientos

En primer lugar, queremos agradecer la paciencia y el apoyo incondicional que nos dan nuestras familias, Marinela y Manuel y Francisco.

En segundo lugar, queremos agradecer la labor de nuestro director de TFM, Julio Tudela, que nos ha ayudado a salir de nuestra *zona de confort*, en definitiva, nos ha ayudado a pensar, fomentando el desarrollo de nuestra curiosidad.

No podíamos olvidarnos agradecer el trabajo de Nuria Aznar, siempre atenta a lo largo del curso, con soluciones para cualquier imprevisto que surgiera hasta el último momento.

A nuestras compañeras de Máster: Cristina de la Presentación, Amparo Saus y Ángela Moreno.

Agradecer a nuestros compañeros de la Universidad Germán , Julio, Jesús y Francisca por el apoyo a lo largo de nuestro trabajo de investigación.

Por último, destacar la ayuda técnica de Manuel Núñez y Mercedes G. Merayo por su paciencia en la edición del trabajo.

Gracias de corazón a todos, ya sabéis los amigos nos muestran el camino a seguir, pero los buenos amigos nos conducen por ellos.

# Índice general

<b>1. Resumen</b>	<b>1</b>
<b>2. Introducción</b>	<b>3</b>
2.1. Neuroética . . . . .	5
2.1.1. Principales corrientes bioéticas . . . . .	14
2.1.1.1. Bioética personalista . . . . .	14
2.1.1.2. Bioética principialista . . . . .	15
2.1.1.3. Bioética utilitarista . . . . .	15
2.2. Neuroanatomía . . . . .	17
2.3. Neurofarmacología . . . . .	32
<b>3. Objetivos</b>	<b>43</b>
3.1. Objetivo general . . . . .	43
3.2. Objetivos específicos . . . . .	44
<b>4. Material y Métodos</b>	<b>45</b>
4.1. Diseño del estudio . . . . .	45
4.2. Revisión narrativa . . . . .	46
4.3. Revisión sistemática . . . . .	47
4.3.1. Pregunta PICO . . . . .	47

4.3.2. Estrategia de búsqueda . . . . .	48
4.3.3. Criterios de inclusión y exclusión . . . . .	49
<b>5. Resultados</b>	<b>53</b>
<b>6. Discusión</b>	<b>95</b>
<b>7. Conclusiones</b>	<b>103</b>

# Índice de figuras

2.1. Principios de la bioética personalista . . . . .	15
2.2. Principios de la bioética principialista . . . . .	16
2.3. Esquema de la estructura del SN . . . . .	18
2.4. Clasificación de los lóbulos del encéfalo . . . . .	19
2.5. Localización del lóbulo de la ínsula . . . . .	20
2.6. Anatomía superficial del lóbulo frontal . . . . .	23
2.7. La neur anatomía seccional y sus áreas coarquitectónicas . . . . .	24
2.8. Esquema de las conexiones intrínsecas y extrínsecas de la corteza prefrontal . . . . .	29
2.9. Resumen de las conexiones del lóbulo frontal y otras áreas del cerebro . . . . .	30
2.10. Diagrama de las principales regiones del lóbulo frontal y sus vías de asociación y proyección . . . . .	31
5.1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda de artículos . . . . .	54
5.2. Número de artículos por año . . . . .	85
5.3. Deconstrucción TDAH. Áreas relacionadas con síntomas del TDAH . . . . .	87
5.4. Deconstrucción TDAH. Áreas relacionadas con síntomas del TDAH y medicamentos administrados . . . . .	88

5.5. Papel de receptores NA y DA. Acciones NAa2a . . . . .	89
5.6. Papel de receptores NA y DA. Acciones NA en receptores D1 . . . . .	90
5.7. Equilibrio NA/DA . . . . .	91
5.8. Papel NA y DA en la atención y en TDAH . . . . .	92
5.9. Comparativa de reacciones a la ingesta de dosis entre un cerebro de niño y otro de adulto . . . . .	93

# Índice de cuadros

2.1. Formas farmacológicas de presentación más frecuentes en las oficinas de farmacia . . . . .	42
4.1. Revisión bibliográfica narrativa por palabras clave y filtros de búsqueda en PubMed . . . . .	46
4.2. Estructura de la pregunta PICO . . . . .	48
4.3. Nivel de calidad de los trabajos y criterios de selección . . . . .	49
4.4. Estrategia de búsqueda . . . . .	52
5.1. Tabla de Resultados 1 . . . . .	55
5.2. Tabla de Resultados 2 . . . . .	56
5.3. Tabla de Resultados 3 . . . . .	57
5.4. Tabla de Resultados 4 . . . . .	58
5.5. Tabla de Resultados 5 . . . . .	59
5.6. Tabla de Resultados 6 . . . . .	60
5.7. Tabla de Resultados 7 . . . . .	61
5.8. Tabla de Resultados 8 . . . . .	62
5.9. Tabla de Resultados 9 . . . . .	63
5.10. Tabla de Resultados 10 . . . . .	64
5.11. Tabla de Resultados 11 . . . . .	65

---

5.12. Tabla de Resultados 12 . . . . .	66
5.13. Tabla de Resultados 13 . . . . .	67
5.14. Tabla de Resultados 14 . . . . .	68
5.15. Tabla de Resultados 15 . . . . .	69
5.16. Tabla de Resultados 16 . . . . .	70
5.17. Tabla de Resultados 17 . . . . .	71
5.18. Tabla de Resultados 18 . . . . .	72
5.19. Tabla de Resultados 19 . . . . .	73
5.20. Tabla de Resultados 20 . . . . .	74
5.21. Tabla de Resultados 21 . . . . .	75
5.22. Tabla de Resultados 22 . . . . .	76
5.23. Tabla de Resultados 23 . . . . .	77
5.24. Tabla de Resultados 24 . . . . .	78
5.25. Tabla de Resultados 25 . . . . .	79
5.26. Tabla de Resultados 26 . . . . .	80
5.27. Tabla de Resultados 27 . . . . .	81
5.28. Tabla de Resultados 28 . . . . .	82
5.29. Tabla de Resultados 29 . . . . .	83
5.30. Tabla de Resultados 30 . . . . .	84

# Capítulo 1

## Resumen

Presentamos este trabajo con la finalidad de poner de relevancia la relación entre el riesgo/beneficio del uso de Metilfenidato (MFD) en pacientes pediátricos con Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y sus consecuencias neuroéticas. Estudios recientes muestran que el efecto farmacológico en cerebros adultos del MFD no es el mismo que en el córtex prefrontal de cerebros en desarrollo. Este hecho, sumado a la posibilidad de un mal uso farmacológico es lo que se conoce como *enhancement* neuronal en cerebros adultos. Todo ello, puede llevar a entender que también ocurre en niños con TDAH o incluso en ausencia de patología. Así pues, cabe diferenciar claramente el tratamiento con MFD del paciente pediátrico con TDAH donde se pretende estabilizar la proporción dopamina (DA) y noradrenalina (NA) en la sinapsis nerviosa o el uso del MFD en pacientes con neurodegeneración para aumentar su memoria mejorando la neuroplasticidad y diferenciarlo del “neuro-utilitarismo” del MFD para un aumento de las capacidades cognitivas en cerebros jóvenes sin percibir el riesgo de daños en partes del córtex que rigen la conducta moral-social. Por tanto, se sugiere la evaluación ética

del uso del MFD en pacientes menores de 18 años.

Palabras Clave: Ensayo clínico, Lóbulo frontal, Metilfenidato (MFD), Neuroética, Neurofarmacología, Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

*Abstract*

We present this work in order to highlight the relationship between the risk / benefit of the use of methylphenidate (MFD) in pediatric patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and its neuroethical consequences. Recent studies show that the pharmacological effect in adult brains of MFD is not the same as in the prefrontal cortex of developing brains. This fact, added to the possibility of pharmacological misuse, is what is known as neuronal *enhancement* in adult brains. All of this may lead to the understanding that it also occurs in children with ADHD or even in the absence of pathology. Thus, it is possible to clearly differentiate the treatment with MFD of the pediatric patient with ADHD where it is intended to stabilize the DA and NA ratio in the nerve synapse or the use of MFD in patients with neurodegeneration to increase their memory by improving neuroplasticity and differentiate it from the “neuro -utilitarianism” of the MFD for an increase in cognitive capacities in young brains without perceiving the risk of damage to parts of the cortex that govern moral-social behavior. Therefore, the ethical evaluation of the use of the MFD in patients under 18 years is suggested.

Key Words: Attention deficit hyperactivity disorder, Clinical trial, Frontal lobe, Methylphenidate, Neuroethics, Neuropharmacology.

# Capítulo 2

## Introducción

La palabra bioética fue utilizada por primera vez por el bioquímico Van Rensselaer Potter en 1970 en Estados Unidos. Potter incluyó en este concepto los problemas que el inaudito desarrollo de la tecnología plantea un nuevo reto frente a la crisis de valores de la época (Potter, 1996). Etimológicamente, la palabra bioética proviene de la palabra bios (vida) y ethos (costumbre). Es pues, que la bioética sería la ciencia de la vida que se encarga de cuidar las buenas costumbres. Así la bioética se planteará los problemas éticos que surgen del mundo de las ciencias de la vida. Por tanto, si pensamos en la actividad humana, la bioética humana (Potter, 1995) será el estudio sistemático de la conducta humana (Potter, 1990) en el ámbito médico en el cuidado de la salud, poniendo de manifiesto dos clases de bioética (Potter, 1987).

Los principios éticos que rigen la investigación humana, deben ser analizados desde el punto de la sistemática ética y de acuerdo con los principios básicos de no maleficencia, beneficencia, autonomía, justicia, honestidad y eficiencia. En 1964 la declaración de Helsinki fue promulgada por la asociación médica Mundial (WMA) como un principio ético que deberán guiar a la

comunidad médica. La pretensión será pues la autorregulación de la investigación médica. Las premisas básicas serán:

1. Preservación de la intimidad de los pacientes, la coacción, es decir, ningún paciente ha de ser obligado a participar en un estudio.
2. Consentimiento informado, en este caso todo paciente tiene derecho a ser informado de todas las acciones que se van a llevar a cabo en su tratamiento o ensayo.
3. Confidencialidad, en este caso obliga al investigador y a la comunidad sanitaria a preservar en todo momento el tratamiento, patología y pronóstico del paciente.
4. Protección contra daños, ante todo, el paciente no ha de sufrir ningún daño físico o psicológico más allá de su propia patología.
5. Divulgación de resultados, en este caso, el conocimiento científico pertenece al dominio público y aunque hay mucha discrepancia en este sentido en la propiedad intelectual, el investigador ha de estar dispuesto a compartir sus investigaciones una vez redactado el informe final y a compartirlo con otros investigadores.
6. Comunicación, es de obligado cumplimiento informar a los sujetos investigados, una vez terminado todos los protocolos de investigación.

En general, toda investigación con humanos ha de seguir los principios de respeto por las personas, beneficencia y justicia. No hemos de descuidar los experimentos realizados en laboratorio con animales de experimentación.

En el campo de las neurociencias se han llevado a cabo experimentos que también se han de revisar desde el punto de vista bioético. La premisa bioética

es que los animales tienen un valor en sí mismos y merecen respeto en su trato, ahora bien, más discutible sería atribuirle la dignidad que se le otorga el Ser Humano (Andersen and Winter, 2019).

Además, debemos asegurarnos del bienestar animal, tanto fisiológico como psicológico, sin generarles angustia innecesaria. Siempre minimizando en la medida de lo posible el sufrimiento del animal, tanto en intensidad como duración como en el número de animales necesarios para el estudio, para finalmente sacrificarlo de la forma más rápida e indolora.

## 2.1. Neuroética

La reunión celebrada en mayo de 2002 en San Francisco (California) supuso el nacimiento de la Neuroética. Este congreso, patrocinado por la Dana Foundation y organizado por las Universidades de Stanford y California en San Francisco, congregó a unos 150 especialistas de muy diversos campos para estudiar y analizar las implicaciones éticas y sociales de la investigación sobre el cerebro. Las distintas ponencias de este encuentro se transcribieron en el libro *Neuroethics Mapping the Field*. Se definió como: “El estudio de las cuestiones éticas, legales y sociales que surgen cuando los hallazgos científicos sobre el cerebro son llevados a la práctica médica, a las interpretaciones legales y a las políticas sanitarias o sociales. Estos hallazgos están ocurriendo en campos que van desde la genética o la imagen cerebral hasta el diagnóstico y predicción de enfermedades. La Neuroética debería examinar cómo los médicos, jueces y abogados, ejecutivos de compañías aseguradoras y políticos, así como la sociedad en general, tratan con todos estos resultados (Marcus, 2002)”.

La fundación internacional de investigación del cerebro *International Brain Research Organization* (IBRO) bajo la tutela de la UNESCO inicia su andadura en 1947 tras una reunión de investigadores de Neuroimagen (*Federation of EEG and Clinical Neurophysiology*) posteriormente en Moscú en 1958 se postuló la necesidad de crear un organismo que aglutinara a todos los investigadores del cerebro y en 1969 se forma la *Society for Neuroscience* (SFN), aunque no se tienen en cuenta las cuestiones bioéticas en los diferentes campos de trabajo de la sociedad.

Después la SFN, en 1972, y seguidamente se forma el Comité de Responsabilidad Social (*Committee on Social Responsibility*), que después cambió su nombre a Comité de Cuestiones Sociales (*Social Issues Committee*). Tiene la misión de informar a todos los miembros de la *Society for Neuroscience* y al público general sobre las implicaciones sociales de los estudios del sistema nervioso. Este comité fue especialmente importante para establecer las diferentes regulaciones éticas en el uso de los animales de experimentación, en particular de los primates no humanos. En 1983, dicho comité inició unas mesas redondas anuales sobre temas sociales, la primera de las cuales se dedicó a las diferencias sexuales en el cerebro.

En años posteriores, estas reuniones se dedicaron a temas tales como la mejora cognitiva, cuándo comienza la “vida” cerebral, la muerte cerebral, la neurotoxicidad de los aditivos alimentarios y el uso de células fetales para el tratamiento de enfermedades neurológicas, todas estas ideas fueron recogidas por autores como R.E. Crandford que describió las funciones del neuroeticista (Crandford, 1989). Los estudios de Churchland sobre la identidad y la concepción sobre nosotros mismos (Churchland, 2002) y Pontius sobre aspectos neurofisiológicos del desarrollo de los niños en la educación (Pontius,

1993), inician el camino a la neuroética. Después en el 2002 en San Francisco se inicia la primera conferencia sobre neuroética organizada por la Sociedad de Neurociencia y se siguieron otras más a partir del 2005 basadas en neurociencia y sociedad. Finalmente, en 2006 se forma la Neuroethics Society en Asilomar California. Las revistas como *Nature* y *Science* publicaron un primer editorial insistiendo en la importancia de la Neuroética como una nueva disciplina de gran proyección en la sociedad. Ya en 2006 surgen empresas como (<http://www.noliemri.com>) cuyo objetivo es demostrar mediante técnicas de imagen si una persona miente o no. Esta idea de detectar la verdad o la mentira a través de una resonancia magnética funcional podría traer consecuencias muy profundas sobre la privacidad individual y los derechos humanos (Eastman and Campbell, 2006).

La palabra neuroética ha nacido desde la esfera de la investigación biomédica y traída concretamente desde las neurociencias. Se ha de entender la neuroética como una nueva disciplina de la ética médica y bioética, quizá mas interdisciplinar de las áreas de la bioética que podemos citar. Esta interdisciplinariedad surge como no podía ser de otra forma, del interés por el sistema nervioso central, tanto desde el punto de vista patológico como estructural. Situar o localizar la consciencia, la voluntad, etc. viene desde las culturas más antiguas, por otra parte, el estudio de otras ciencias como por ejemplo la psicología o la psiquiatría que fueron las primeras que se plantearon las cuestiones éticas dentro de una incipiente neuroética.

En primer lugar, se habló de las relaciones mente cerebro (Tirapu-Ustarroz and Goni-Saez, 2017). La preocupación por los problemas éticos relacionados con el campo de la neuroética coincide en el tiempo con dos fenómenos; el primero el desarrollo de la tecnología en la biología molecular que permite la

modificación, manipulación y diseño de drogas sintéticas que nos permiten modificar la conducta, memoria, la voluntad, etc. y, por otra parte, el propio avance del conocimiento científico que ha permitido hacernos preguntas sobre las patologías que alteran las funciones cognitivas, emocionales, etc. y nos conduce al planteamiento del antiguo concepto del yo. Estas dos ideas nos han llevado a pensar que la modificación de la biología cerebral podría ser plausible y éticamente aceptable. Los campos más conocidos de la bioética serían el inicio y el final de la vida, las relaciones médico paciente, la experimentación animal y la manipulación genética. En todas ellas claramente podemos ver aspectos éticamente reprobables y otros que podrían responder a un tipo u otro de bioética (Usanos, 2019).

Pero el trabajo que nos aborda en Neuroética es más complejo, ya que, determinar aspectos como la mejora de la memoria en personas con deterioro cognitivo, o el retraso del aprendizaje en niños o porque no, mejora cognitiva para estudiar ingeniería. Nos llevarían a una pendiente resbaladiza que podría ser complejo fundamentar la Neurofarmacología y Neurofisiología como unas herramientas muy potentes al servicio del hombre.

El conocimiento Neuro-morfo-funcional es fundamental en el trabajo de neuroética. En el primer caso expuesto, es decir, pacientes con deterioro cognitivo generado por una enfermedad neurodegenerativa y la pérdida de la conciencia en el final de la vida implicaría un debate ético que no vamos a relatar en nuestro trabajo de investigación. Nos centraremos en la sobremedicalización en pacientes que necesitan tratamientos para sus dolencias y su posible daño neuronal por un bienestar mental. Por tanto, podríamos decir que una nueva disciplina dentro del área de la neuroética sería la fármaco-neuroética (Roskies, 2002).

El término “Neuroética” utilizó por muchos investigadores neurocientíficos y de otros procedentes de campos humanísticos, jurídicos, sociales y periodísticos. Los contenidos señalados por los diversos investigadores en esta materia reflejan que sus respectivas definiciones de Neuroética tienen mucho que ver con el ámbito de estudio que pretenden abordar, así como, con lo que entienden por Ética en general (Roskies, 2002). Una definición de Neuroética, elaborada por el periodista W. Safire en la reunión de San Francisco: “El examen de lo que es correcto o incorrecto, bueno o malo, acerca del tratamiento, perfeccionamiento, invasiones o manipulaciones del cerebro humano” (Safire, 2002).

Después se completó con la definición de dan Judy Illes y finalmente, Thomas Raffin según el cual la Neuroética es una nueva disciplina bioética que ha surgido de manera formal para agrupar todos aquellos temas teóricos y prácticos que tienen consecuencias morales y sociales en las ciencias neurológicas, tanto en el laboratorio como en la atención sanitaria o en la vida social (Illes and Raffin, 2002).

Sin embargo, aunque la Neuroética se concibe aquí como ciencia interdisciplinar, la explícita mención a las ciencias neurológicas da a entender que la idea de Neuroética se refiere todavía, sobre todo, a los efectos de las enfermedades del sistema nervioso. Esta vinculación va a ir evolucionando muy rápidamente a lo largo de estos últimos años hasta llegar a una visión de la Neuroética más compleja y articulada, que abarque temas más filosóficos, como es el caso de la conciencia de sí mismo, del enfermar psiquiátrico, de la libertad o de la mejora cerebral en el futuro o la manipulación mediante intervenciones externas sobre nuestro cerebro. Kemi Bevington define la Neuroética como “el estudio de las cuestiones éticas, legales y sociales que surgen

cuando los hallazgos científicos acerca del cerebro son llevados a la práctica médica, a interpretaciones legales o a políticas sociales o sanitarias”.

A medida que la Neurociencia avanza en nuevos e inexplorados territorios de investigación, sigue comentando Bevington, aumentarán también el calado y la complejidad de las cuestiones sobre la responsabilidad moral y la identidad humana.

Los cuatro grandes bloques en los que se dividieron los temas tratados sobre Neuroética en la reunión de San Francisco fueron:

1. La ciencia neural y el yo.
2. La ciencia neural y las políticas sociales.
3. La ética y la práctica de la ciencia neural.
4. La ciencia neural y el discurso público.

En un artículo más reciente, Illes y Bird (Illes and Bird, 2006), siguiendo una clasificación de temas neuroéticos muy similar, han articulado estos cuatro grandes apartados de una manera más concisa y elegante. Según estos autores, los cuatro grandes objetivos de la Neuroética se reducen a:

1. Neurociencia del yo, del actuar y de la responsabilidad.
2. Neurociencia y políticas sociales.
3. Neurociencia en la práctica clínica.
4. Neurociencia en el discurso público y en la formación.

La neuroética tiene un potencial mediático relevante ya que, las funciones que conocemos y que pasaremos a describir en el siguiente punto del trabajo nos llevan a comprender la fisiología cerebral e indirectamente explicar el

comportamiento humano desde el punto de vista funcional. No se trata de ubicar y caracterizar la conciencia, el amor, la compasión o la caridad. Todas ellas cualidades humanas difícilmente alterables farmacológicamente (Roskies, 2006).

La pretensión de la curación de las enfermedades neurodegenerativas que son tan devastadoras para la persona y su familia puede hacer que la neuroética se enfrente a novedosos retos como la responsabilidad, la conciencia, la obligación moral, las convicciones, el sentido de bueno, malo, la felicidad etc. entendiendo estas cuestiones como un estado químico alterado. Por tanto, sean modificadas o alteradas a voluntad, o peor aún, alteradas debido a un abuso de neurofármacos para buscar efectos como la felicidad momentánea o mejorar la memoria para presentarme a unas oposiciones o evadir la responsabilidad en un determinado momento inadecuado.

Para poder abordar estas cuestiones es necesario profundizar en el estudio de las áreas del cerebro y sus conexiones, así como ensayos clínicos que determinen el potencial daño neuronal a largo plazo (Champagne and Curley, 2005). Existen otros retos que la neurociencia podría abordar en un futuro como la lucha contra el crimen, contestar a preguntas como si somos libres o por el contrario somos presos de nuestro cerebro, haciendo un símil al gen egoísta, etc. Así como, explicar fenómenos sociales y políticos y lo que últimamente se habla de patologías sociales. Por lo tanto, se acuñan términos como “neuroeconomía” (Cortina, 2011), “neuroteología”, “neuroestética”, “neurofilosofía” (Churchland, 2002) o “neuroética” con la pretensión de tratar con ellos sobre las bases cerebrales de cada una de estas formas de saber y obrar (Bonete, 2010).

Para la neuroética resumiremos dos aspectos claramente diferenciadas a

saber; el primero la ética de las neurociencias, que tratará de desarrollar un marco ético para regular la conducta en la investigación neurocientífica y en la aplicación del conocimiento neurocientífico a los seres humanos. Y en segundo lugar la ciencia de la neuroética, que se refiere al impacto del conocimiento neurocientífico en nuestra comprensión de la ética misma. Se ocupa de las bases neuronales de la moral. Según sus defensores, la neurociencia de la ética promete iluminar elementos centrales de esa ideología, tales como la libertad de la voluntad o la sustancia de la moralidad misma. Puede suponer un instrumento al servicio de los gobiernos, organizaciones diversas y comunidades en general. Permitirían canalizar nuestra conducta con el fin de ponerla al servicio de determinados fines.

La relación entre la neuroética y el yo, la neuroética y la libertad, la neuroética y la responsabilidad, serían temas a tratar, así como también, aspectos que conforman la personalidad y la conducta social, pero no lo trataremos en el presente trabajo. También se podría hablar de la responsabilidad social e incluso criminal, así como el estudio del aprendizaje y patologías relacionadas con el desarrollo personal (Pontius, 1993). Todos estos campos de actuación de la neuroética se podrían ver desde el prisma médico para finalmente desarrollar un tratamiento farmacológico y/o genético. El segundo está muy lejos de la práctica clínica diaria, pero el primero está muy cercano en el tiempo. Por tanto, nos centraremos en los aspectos de los tratamientos farmacológicos que pueden incidir directamente o indirectamente sobre aspectos éticos basados en una bioética o principialista o personalista. No entraremos a trabajar aspectos como el implante de células embrionarias que posteriormente pueden dar lugar a tejido nervioso en patologías neurodegenerativas (Mayberg et al., 2005).

El progreso de la Neurociencia, ha llevado a la comunidad científica, y la sociedad en general, a que se preocupen cada vez más por sus posibles consecuencias, teniendo en cuenta, por ejemplo, actuaciones médicas como la nueva psicofarmacología, las técnicas de estimulación cerebral profunda, los implantes mecánicos u orgánicos, los avances en la neuroimagen o el diagnóstico precoz de enfermedades mentales (Illes et al., 2002).

Las medidas éticas en cuanto a los tratamientos con psicofármacos han de tener una consideración especial, ya que nos puede llevar a un Transhumanismo Químico. La ciencia ha buscado siempre el conocimiento, la técnica y la búsqueda del poder dominar la naturaleza y la capacidad de incidir sobre ella.

En este sentido la ciencia y la técnica se han convertido en la herramienta perfecta para el “mejoramiento humano” en el campo de la medicina se están consiguiendo hitos jamás pensados solamente una década antes. Desgraciadamente, siempre existen casos de manipulación malintencionada o caprichosa. La neuroética ha de ser la herramienta de control para la actividad científica en el campo de las neurociencias ya que las técnicas bioquímicas pueden cuestionar la propia esencia del Ser Humano, cuestiones tan de fondo como la personalidad, e incluso la generación de una sociedad químicamente adormecida (Moreno, 2003).

En definitiva, “la investigación neurológica puede transformar de forma radical nuestra imagen del hombre y consecuentemente el fundamento de nuestra cultura, la base de nuestras decisiones éticas y políticas” (Könneker, 2003). Esto es precisamente lo que caracteriza y justifica la especificidad de la Neuroética: la ética de una ciencia, la Neurociencia, cuyas posibilidades de actuación en dimensiones y campos diversos se extienden hasta límites hasta

ahora impensables y que aún no conocemos. Dicho de otro modo, podemos decir, que la biología molecular, la bioquímica y las técnicas avanzadas de imagen, han alcanzado a atisbar la localización de la esencia del hombre como la responsabilidad, la libertad, los sentimientos, la moral, etc. Podemos decir, por tanto, que la ciencia experimental del siglo XXI ha conectado los aspectos puramente fisiológicos con el núcleo personal humano más íntimo.

El papel de la neuropsicofarmacología (Mojtabai and Olfson, 2008) en campos como la psiquiatría ha ganado terreno frente a la psicoterapia en la que ya no se cree demasiado y psiquiatras como Karl Jaspers han dejado de tener influencia en las escuelas alemanas de psiquiatría basada en la intervención personal y no química. Según esta idea la neuroética ha de velar también por el dialogo entre técnica y conceptos fundamentales como el Ser. Es precisamente, el nexo de unión entre la ética más ortodoxa y la técnica más avanzada.

### **2.1.1. Principales corrientes bioéticas**

#### **2.1.1.1. Bioética personalista**

En 2013, J.M. Burgos Velasco estableció que cada persona es un *quién* *és*, no es ni un *qué* ni una cosa, sino que se presenta es un ser personal e irrepetible, con una organización tridimensional que aúna cuerpo-mente-espíritu. El personalismo actúa concediéndole la máxima especificación y utilidad a la dimensión voluntaria, es decir, a la libertad y el corazón (Velasco, 2013).

La Bioética Personalista promueve que el centro es la persona humana y su propósito es favorecer su bien íntegro (García, 2013). La Bioética Personalista se basa en los siguientes principios: de la vida, de totalidad, de libertad y responsabilidad y de subsidiaridad, véase figura 2.1.



Figura 2.1: Principios de la bioética personalista. Modificado de (García, 2013).

### 2.1.1.2. Bioética principialista

La Bioética principialista otorga una referencia práctica en el ámbito de la Salud que se presenta como orientación para etapas precisas.

Los cuatro principios en los que se basa la bioética principialista: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia, así como la clasificación de ellos en principios generales y obligatorios, y principios de carácter privado, véase figura 2.2.

### 2.1.1.3. Bioética utilitarista

El Principio de utilidad es la base de la Bioética utilitarista, es decir, lo que es útil es bueno, donde los hechos tienen una valoración dependiendo de si sus resultados son útiles o no. El valor moral de una acción se mide en función de sus consecuencias.

El utilitarismo, está relacionado con la corrección y obligatoriedad de las acciones, de manera que lo que define que una acción sea moralmente correcta es su utilidad o podemos valorar de sus consecuencias (Usanos, 2019).



Figura 2.2: Principios de la bioética principialista. Modificado de (García, 2013).

Depende del resultado de una acción y que sea mejor que otra acción alternativa, para considerarla justa. E incluso unas acciones serán mejores que otras si aumentan la felicidad del mayor número de afectados (Llueca, 2013), la felicidad del conjunto de todas las personas deriva de la felicidad de cada persona, porque es un bien para ella. Siguiendo esta corriente bioética, el bien social equivale a la maximización de la suma del bienestar de los individuos, y aplicado a la salud, el criterio supone que la justicia de las políticas sanitarias consiste en la maximización de la suma de los estados de salud de los individuos. El sistema sanitario justo es aquel que consigue aumentar al máximo la salud sumada de todos los individuos (González, 1999).

Según R.G. Zurriarain, en 2008, la ética utilitarista apoya de una forma irremediable cualquier forma al servicio de una optimización universal. Las fórmulas son correctas o incorrectas según se adapten a acciones que contri-

buyen o no a la optimización del mundo (Zurriarain, 2008).

Según el utilitarismo, se debe ofrecer como una solución ante una situación de conflicto, donde el agente moral deberá elegir una solución que permita la maximización del bien o la minimización del mal.

## 2.2. Neuroanatomía

El organismo, como entidad funcional, es una unidad, para que se logre una armonía entre los distintos órganos y el conjunto de ellos con el exterior disponemos del Sistema Nervioso (SN), cuya misión es tanto relacionar como regular el funcionamiento de los diferentes elementos, adaptándolos al medio ambiente.

Todo acto motor, cualquier sensación está percibida y regulada por el SN.

Aún considerándolo como una unidad funcional, el Sistema Nervioso con fines didácticos se divide en, véase figura 2.3:

1. SN de Relación (*oikotropo*): nos relaciona con el medio ambiente. En él distinguimos:
  - SN periférico: Constituido por los nervios periféricos (ej. mediano, cubital, ciático,...).
  - Sistema nervioso central (SNC): Constituido por el encéfalo (cerebro, troncoencéfalo, protuberancia y cerebelo) y la médula espinal, protegidos por un estuche óseo (cráneo y columna vertebral).
2. SN Vegetativo (*idiotropo*): que conecta las distintas funciones del individuo (automatismo, respiración, digestión,...). Además, coordina la acción del medio interno de una manera inconsciente.

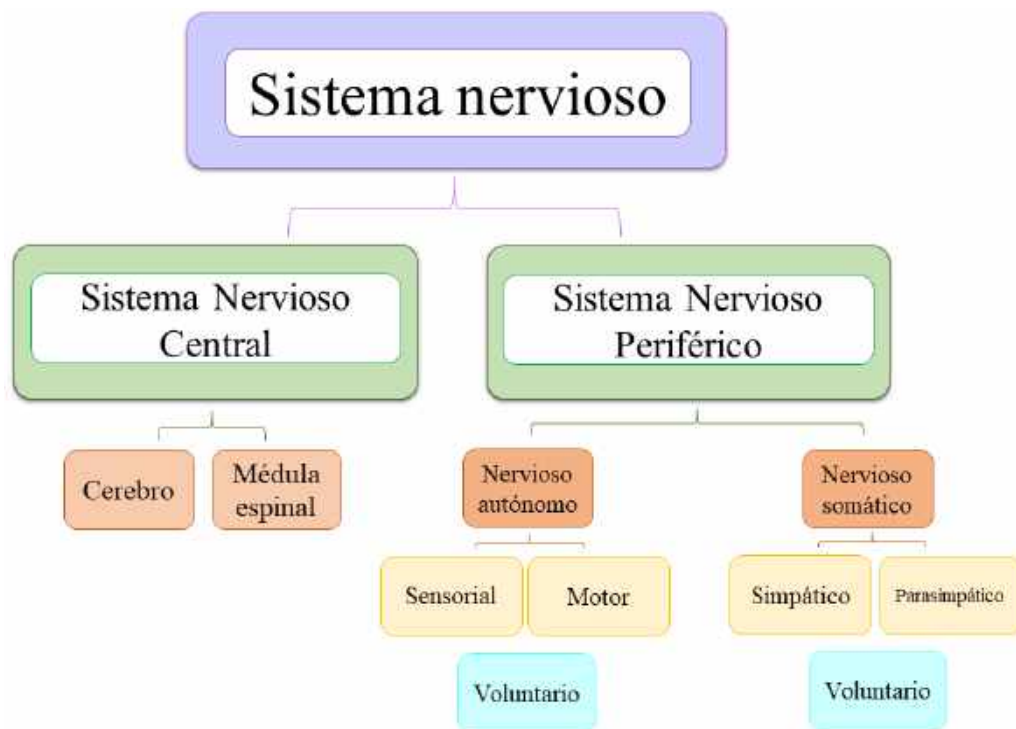


Figura 2.3: Esquema de la estructura del SN.

El SNC está constituido por el encéfalo (cerebro formado por los hemisferios cerebrales que presentan el control motor y de los sentidos, funciones sensoriales: audición, vista y funciones cognitivas y emociones; troncoencéfalo que recibe información sensorial además de controlar los músculos de la cabeza, ojos y miembros, así como el equilibrio de los pares craneales. Recibe información sensorial, regula la vigilia y el sueño, toma el control de la presión arterial y de la respiración; protuberancia y cerebelo) y la médula espinal que controla el movimiento, participa en la regulación de las funciones viscerales y en el procesamiento de la información sensorial.

Todas las estructuras están protegidos por un estuche óseo (cráneo y columna vertebral).

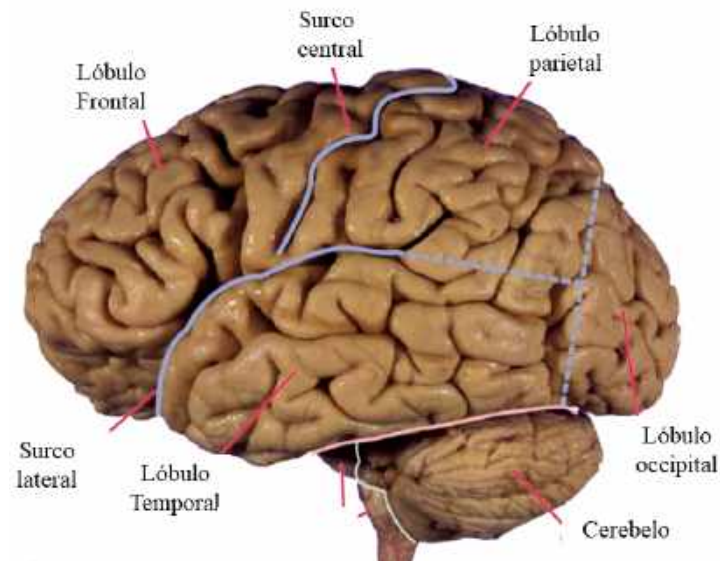


Figura 2.4: Clasificación de los lóbulos del encéfalo. Modificado de (Nolte and Angevine, 2012).

El cerebro está formado por dos hemisferios que están unidos por las fibras del cuerpo calloso. La superficie de los hemisferios cerebrales está formada por sustancia gris cortical, que se pliega para formar surcos y giros. Bajo la superficie se encuentran finas masas fibrosas de la corona radiada y la cápsula interna. Cada hemisferio se encuentra dividido en diferentes lóbulos, véase figura 2.4.

1. Lóbulo frontal, contiene la corteza motora y premotora primaria. Cuyas funciones son control motor (delante de fisura de Rolando) lenguaje expresivo, personalidad, juicio, comportamiento social e impulsos.
2. Lóbulo temporal, contiene la corteza auditiva primaria, con funciones como estímulos auditivos, gusto y olfato (cara interna), integración memoria y reconocimiento de caras.
3. Lóbulo parietal, contiene corteza somatosensorial primaria, cuyas fun-

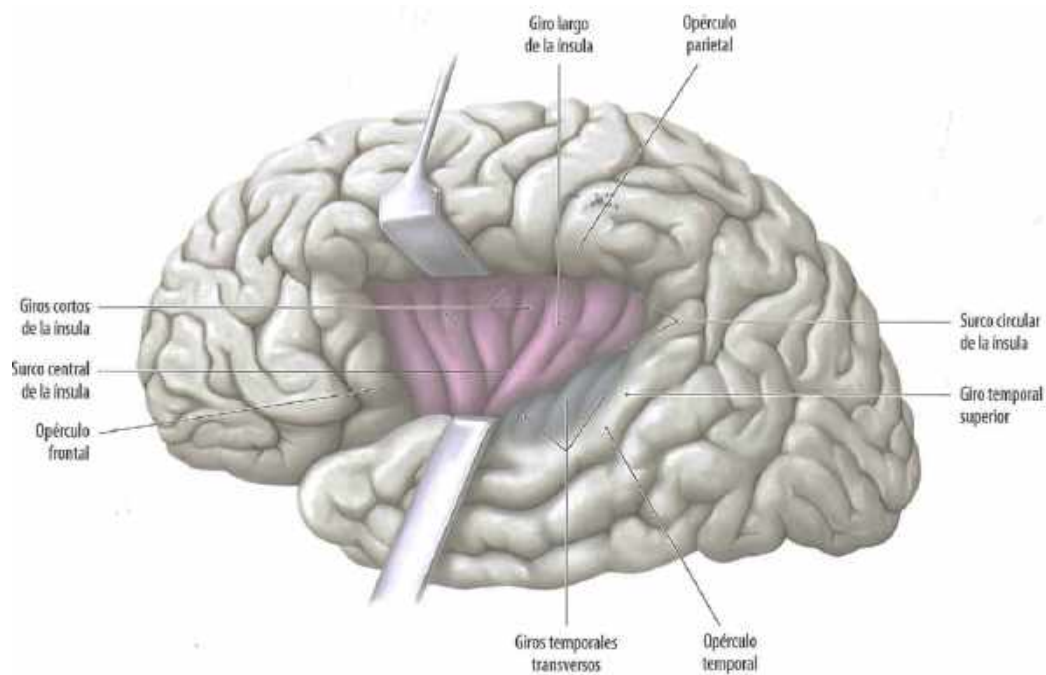


Figura 2.5: Localización del lóbulo de la ínsula. Tomado de (Schünke et al., 2019).

ciones son aferencias sensitivas (estímulos táctiles) e integración, lenguaje receptivo, conocimiento numérico, manipulación de objetos

4. Lóbulo occipital, contiene la corteza visual primaria, cuyas funciones son aferencias visuales y procesamiento visual.
5. Lóbulo de la ínsula, véase figura 2.5, cuyas funciones son de conexión e interoperabilidad entre el sistema límbico y el neocórtex (encargado razonamiento humano y la anticipación de los resultados).

El lóbulo frontal es la estructura más anterior de la corteza cerebral, se encuentra por delante de la cisura central y por encima de la cisura lateral.

El lóbulo frontal se ha estudiado ampliamente a lo largo del tiempo, seguramente por el hecho de que los sujetos con afectación del lóbulo frontal

parecen normales, hablan bien, pueden recordar, reconocen su entorno, etc.

Además, es el lóbulo que en el humano ocupa la mayor parte de la corteza cerebral (Papez, 1929) y es el responsable de hacer predicciones por simulación interna para poner en marcha conductas encaminadas a reducir la incertidumbre del entorno y garantizar así nuestra supervivencia.

La división del lóbulo frontal humano puede simplificarse en tres regiones (Tirapu-Ustarruz et al., 2012):

- La corteza motora-premotora que incluye el giro precentral (área 4 de Brodmann o área motora primaria); la corteza promotora (área 6); el área de Broca o de producción del lenguaje (áreas 44 y 45) y el área de control visual voluntario (área 8).
- La corteza prefrontal que incluye el área dorsolateral (áreas 46 y 9); ventromedial (área 47), la corteza orbital (área 11) y el polo frontal (área 10).
- La corteza paralímbica comprende la región anterior del giro en el cíngulo (áreas 24, 25 y 32).

Con el paso de los años, los lóbulos frontales han conseguido paulatinamente un papel central en la mayoría de los aspectos de cognición y comportamiento. En los humanos, las funciones del lóbulo frontal están subordinadas al desarrollo de un enmarañado conjunto de conexiones de corto y largo alcance que garantizan el acceso directo a la información sensorial y control de las regiones dedicadas a la planificación y ejecución motora. El realce en la anatomía conexional ha expuesto implicaciones considerables para la comprensión de la patología mecanismos lógicos responsables de la manifesta-

ción del lóbulo frontal en trastornos del neurodesarrollo y adquiridos (Catani, 2019).

El lóbulo frontal se encuentra anterior al surco central y por encima del surco lateral. La convexidad del lóbulo frontal se compone de la superficie dorsolateral, el giro precentral y los tres giros longitudinales (superior, medio e inferior). El aspecto frontal medial tiene una superficie plana que abarca el lóbulo paracentral y la zona medial de la circunvolución frontal superior y la circunvolución del recto. Las circunvoluciones frontales están separadas de la circunvolución cingulada por el surco cingulado y surco rostral. La superficie inferior está ocupada en su totalidad por las circunvoluciones orbitofrontales (se dividen en anterior, posterior, medial y lateral) y las inferiores de la circunvolución del recto. Las tres circunvoluciones frontales longitudinales, la circunvolución del recto y la circunvolución orbitofrontal anterior convergen anteriormente para formar el polo frontal cuya corteza se muestra en la periferia del surco frontomarginal. La parte posterior de la circunvolución frontal inferior se fracciona en *pars opercularis*, *triangularis* y *opercularis*, véase figura 2.6.

Resumiendo podría decirse que los límites anatómicos del lóbulo frontal serían el giro central, que lo separa del lóbulo parietal, la cisura de Silvio, que lo separa del lóbulo temporal y el cuerpo calloso que separa ambos lóbulos frontales entre sí y de estructuras subcorticales.

La neuroanatomía seccional comprende la relación entre estructuras corticales y subcorticales. Las peculiaridades más sobresalientes nos permiten distinguir entre áreas corticales, véase figura 2.7, donde nos encontramos con variaciones en número, densidad y forma de neuronas piramidales en capa V por neuronas que caracterizan las capas II y IV (capas granulares) como ori-

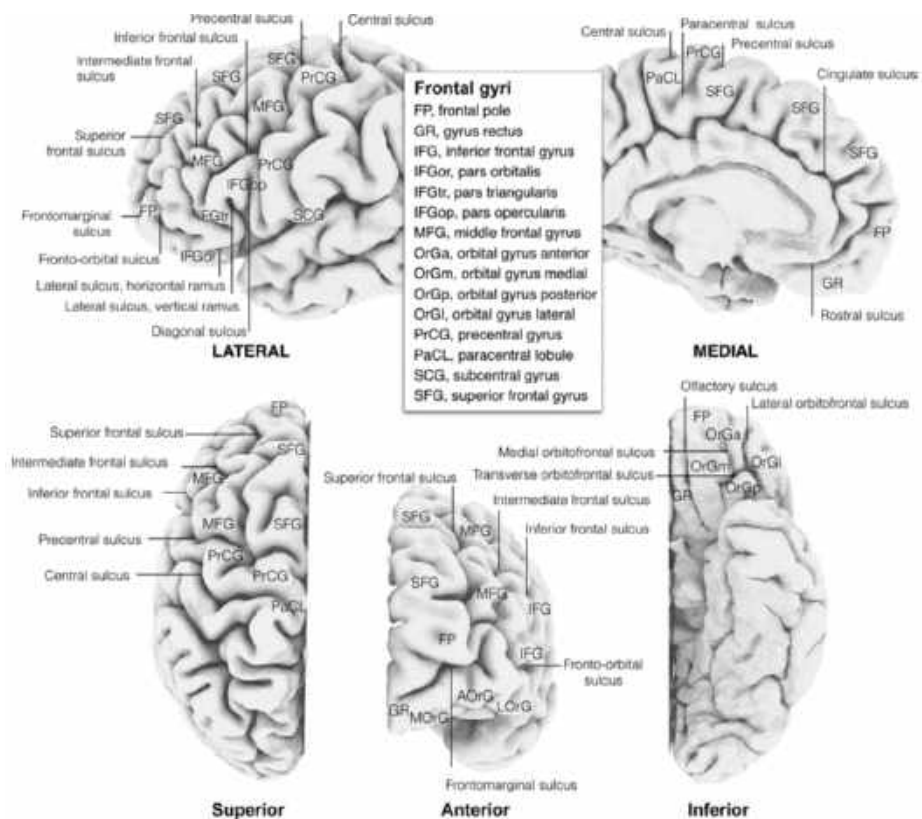


Figura 2.6: Anatomía superficial del lóbulo frontal. Los principales surcos y circunvoluciones del lóbulo frontal están indicados en un hemisferio izquierdo de acuerdo con la terminología neuroanatómica internacional. Tomado de (Catani, 2019).

ginalmente establecido por Campbell (Campbell, 1905), (Brodmann, 1909b). La corteza frontal más posterior es agranular y contiene células grandes piramidales (áreas 4 y 6), las áreas frontales más anteriores muestran menos células piramidales y sus capas granulares se identifican perfectamente.

La corteza más posterior del lóbulo frontal es agranular y contiene grandes células piramidales grandes (áreas 4 y 6), sin embargo, las áreas frontales más anteriores presentan menos células piramidales y sus capas granulares se identifican perfectamente.

A continuación definiremos algunas de las áreas más importantes del lóbulo

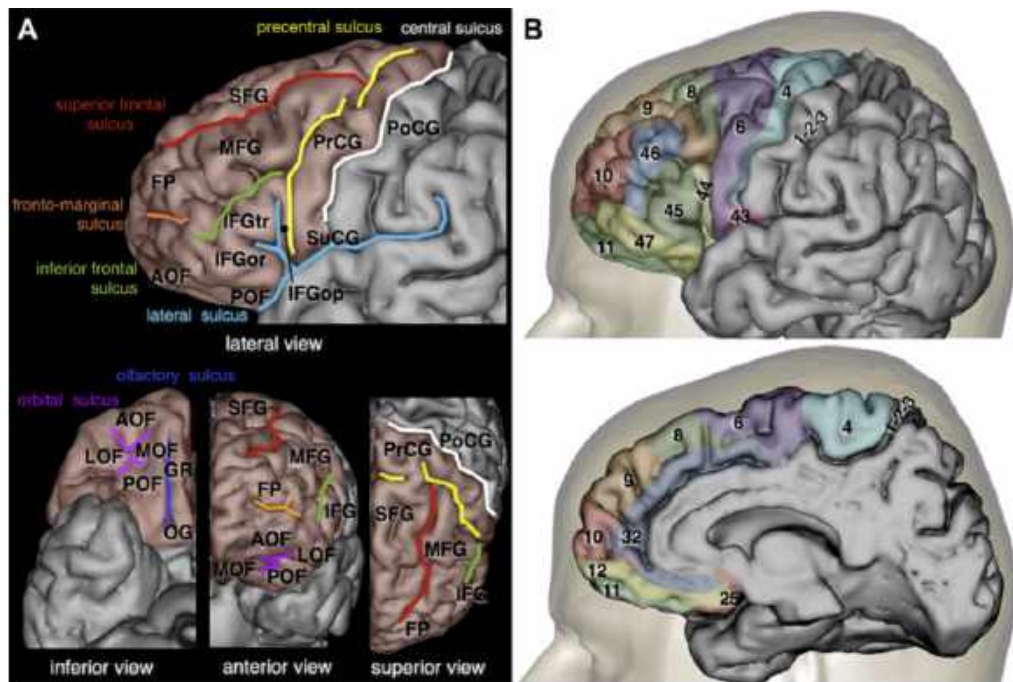


Figura 2.7: La neuroanatomía seccional y sus áreas citoarquitectónicas: A) Anatomía superficial del lóbulo frontal y B) áreas citoarquitectónicas (Brodmann, 1909a) del lóbulo frontal. AOF, anterior circunvolución orbitofrontal; GR, circunvolución del recto; IFGop, circunvolución frontal inferior pars opercularis; IFGor, par de circunvolución frontal inferior orbitales; IFGtr, circunvolución frontal inferior pars triangularis; LOF, circunvolución orbitofrontal lateral; MOF, circunvolución orbitofrontal medial; OG, circunvolución olfativa; POE, circunvolución orbitofrontal posterior; SFG, circunvolución frontal superior; SuCG, circunvolución subcentral. Tomado de (Catani et al., 2012).

frontal: El área 4 de Brodmann de la circunvolución precentral muestra células piramidales grandes en la lámina V (Campbell, 1905), (Brodmann, 1909a). Ocupa toda la pared anterior del surco surco y la corona de la circunvolución precentral. Su extensión anterior hacia el surco precentral es mayor en las regiones más superiores y se reduce gradualmente en la mayoría de regiones ventrales. Corresponde a la corteza motora primaria. Contiene un topo-mapa organizado gráficamente (homúnculo motor) (Penfield and Boldrey, 1937).

El área 6 de Brodmann se encuentra inmediatamente delante de la corteza motora primaria y cubre el resto de la circunvolución precentral y la parte más posterior de las circunvoluciones frontales superiores y mediales (Brodmann, 1909a), (Fischl et al., 2008).

El área de Brodmann 8 ocupa la corteza posterior de las circunvoluciones frontales superior y media (Fischl et al., 2008).

Las áreas de Brodmann 9 y 46 ocupan regiones anteriores de la corteza prefrontal medial y dorsolateral (Brodmann, 1909b).

La corteza prefrontal ventral está ocupada por áreas 44, 45, 47 localizados en la circunvolución frontal inferior.

El área de Brodmann 10 cubre la superficie de el polo frontal.

El área 11 cubre toda la corteza orbitofrontal humana en la descripción original de Brodmann pero sucesivos estudios han identificado varias áreas según criterios basados únicamente en citoarquitectónica o citoarquitectónica combinación datos mieloarquitectónicos e inmunohistoquímicos (Henssen et al., 2016)).

A lo largo del tiempo, se ha propuesto que los lóbulos frontales se hallan implicados en la secuenciación de los actos motores encargados de ejecutar eficazmente una acción. No obstante, en las dos últimas décadas se ha ido profundizando en el papel que ejercen los lóbulos frontales y cómo su función se extiende hacia el control de los procesos cognitivos. Se puede demostrar que los lóbulos frontales como estructura cerebral se hallan implicados en la ejecución de operaciones cognitivas específicas tales como memorización, metacognición, aprendizaje y razonamiento (Baddeley et al., 1997).

La corteza prefrontal percibe señales de la totalidad de las regiones sensoriales, de las cortezas somatosensoriales, de regiones biorreguladoras, tales

como el hipotálamo o la amígdala, y un dato a tener en cuenta es que esta corteza es la última área de asociación en madurar (entre los 22-24 años), por ello es muy importante que se tenga en cuenta a la hora de administrar cualquier fármaco que pudiera entorpecer su desarrollo. Esta corteza además participa en la formación de conceptos, toma de decisiones, memoria operativa, inhibición de impulsos y otra serie de operaciones complejas. Los estudios anatómicos en humanos y monos indican la presencia de varias subdivisiones corticales y sugieren que están organizadas en dos redes extendidas, una medial y otra orbital (Samara et al., 2017).

La corteza prefrontal, es la denominación común del polo anterior del cerebro de los mamíferos. Parece que no existe homogeneidad en la región (Fuster, 2008), y la región quedaría dividida en:

- La corteza dorsolateral prefrontal (CFP), es la región anterior a la corteza motora y premotora y la estructura neo-cortical más desarrollada (Ongur et al., 2003), principalmente la porción más anterior (área 10), presenta un desarrollo y una organización funcional exclusivos de la especie humana (Stuss and Levine, 2000), además, está relacionada con los procesos de jerarquía cognitiva superior (metacognición) (Fernandez-Duque et al., 2000). Se distribuye funcionalmente en dos regiones: dorsolateral y anterior, y presentan tres zonas: superior, inferior y polo frontal. La porción dorsal se encuentra estrechamente relacionada con la planeación de los procesos, memoria de trabajo, fluidez de diseño y verbal, solución de problemas difíciles, flexibilidad mental, generación de hipótesis, estrategias de trabajo, seriación y secuenciación (Stuss and Levine, 2000) estos procesos en general se denominan funciones ejecutivas.
- La corteza ventrolateral prefrontal (VLPFC)

- La corteza orbitofrontal (COF) es la región que deriva de la corteza olfatoria caudal-orbital (Stuss and Levine, 2000). Está fuertemente anclada al sistema límbico ayudando a la detección de cambios en las condiciones ambientales tanto negativas como positivas, permitiéndole desarrollar acoples a los patrones de comportamiento en relación a cambios que ocurren de forma repentina en el entorno o la situación en que los sujetos se desenvuelven (Rolls, 2000). La función principal de esta corteza es el procesamiento y regulación de emociones y estados afectivos, así como la regulación y el control de la conducta (Damasio, 1998). Esta corteza participa en la toma de decisiones (ante situaciones inciertas, escasa delimitación o impredecibles), basadas en la valoración del riesgo-beneficio. La región ventro-medial (área 13) se ha vinculado con la detección de situaciones y condiciones de riesgo, mientras que la región lateral (áreas 47 y 12) se ha relacionado con el procesamiento de los matices negativo-positivo de las emociones (Bechara et al., 2000b).
- La corteza frontopolar(medial) (mPFC) participa en las fases de inhibición, en la detección y solución de conflictos, en la regulación y esfuerzo atencional y en la regulación de la agresión y de los estados de motivación (Florez-Lázaro and Ostrosky-Solís, 2008). La corteza cíngular anterior (área 24) funciona integradamente con ella (Miller and Cohen, 2001). La región inferior medial (área 32) está firmemente vinculada con el control autonómico, las respuestas viscerales, las reacciones motoras y los cambios de conductancia de la piel, ante estímulos afectivos(Florez-Lázaro and Ostrosky-Solís, 2008). La región medial superior se asocia a los procesos cognitivos (Burguess, 2000). Las porciones más anteriores de la corteza frontomedial (área 10), se localizan aso-

ciadas en los procesos de mentalización (teoría de la mente) (Shallice, 2001).

Desde el punto de vista neuroanatómico, se han descrito diferentes circuitos funcionales en el córtex prefrontal (Bechara et al., 2000a). El circuito dorsolateral se concentra en las actividades cognitivas, tales como la memoria de trabajo, la atención selectiva, la formación de conceptos o la flexibilidad cognitiva. No obstante, el circuito ventromedial se centra en el procesamiento de señales emocionales que nos dirigen en nuestra toma de decisiones hacia objetivos basados en el juicio social y ético (Tirapu-Ustarroz and Muñoz-Céspedes, 2005).

El lóbulo prefrontal muestra áreas neocorticales que están interconectadas y funcionan como integradores de entradas de prácticamente todos los sistemas sensoriales y motores corticales, así como de muchas fuentes subcorticales. (Miller and Cohen, 2001), véase figura 2.8.

Las cortezas prefrontales orbital y medial comparten muchas características funcionales y de conexiones, por ello forman un complejo denominado corteza prefrontal orbito-medial. Están conectadas con el lóbulo temporal anterior, la amígdala, ganglios basales, subículo, área entorrinal 28, áreas perirrinales 35-36 y áreas del parahipocampo TH y TF (Baxter and Murray, 2002).

La corteza ventromedial muestra conexiones recíprocas con regiones del cerebro que están implicadas con el procesamiento emocional (amígdala), memoria (hipocampo) y sensorial de orden superior procesamiento (áreas de asociación visual temporal).

La corteza dorsolateral presenta conexiones recíprocas con áreas del cerebro motoras que son (ganglios basales, premotor corteza, área motora suplementaria), rendimiento monitoreo (corteza cingulada) y procesamiento de

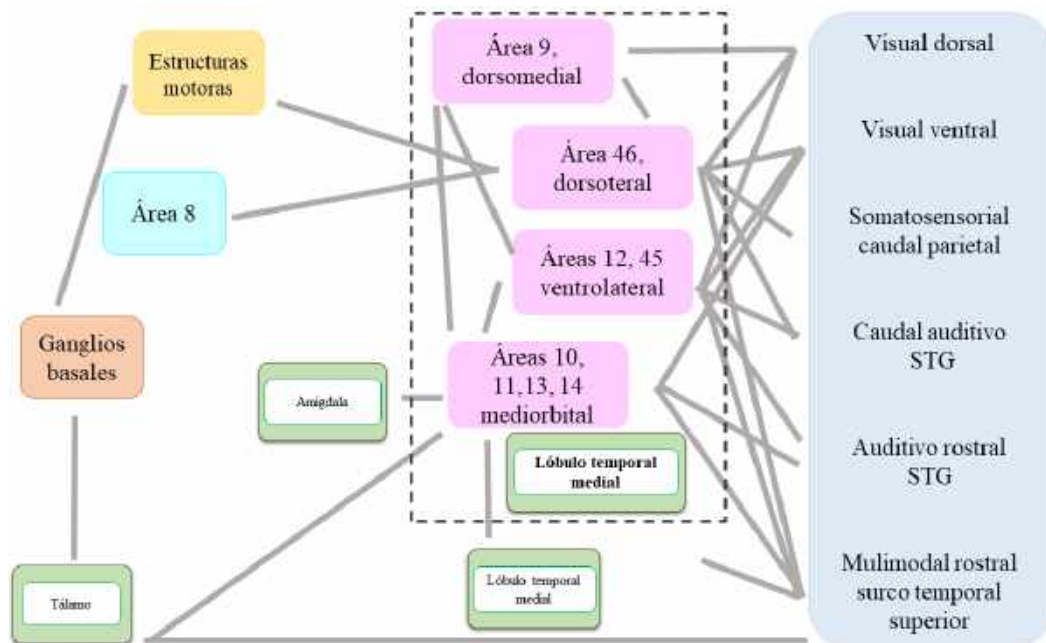


Figura 2.8: Esquema de las conexiones intrínsecas y extrínsecas de la corteza prefrontal. Tomado de (Miller and Cohen, 2001).

la historia (áreas de asociación, corteza parietal) (Wood and Grafman, 2003), véase figura 2.8.

Los tractos que presenta lóbulo frontal se pueden dividir en conexiones intrínsecos y extrínsecas según si sus proyecciones terminales permanecen recluidas dentro de la corteza de un lóbulo frontal o extenderse fuera de él (Catani, 2012).

Las conexiones intrínsecas son asociaciones cortico-corticales con fibras entre dos áreas frontales dentro del mismo lóbulo frontal y varían en longitud y morfología según la distancia entre las áreas que conectan. La mayoría de estas conexiones son fibras cortas en forma de U entre circunvoluciones adyacentes, los tractos más largos corren más profundamente en la materia blanca y se conectan regiones corticales distantes en las regiones posteriores de las

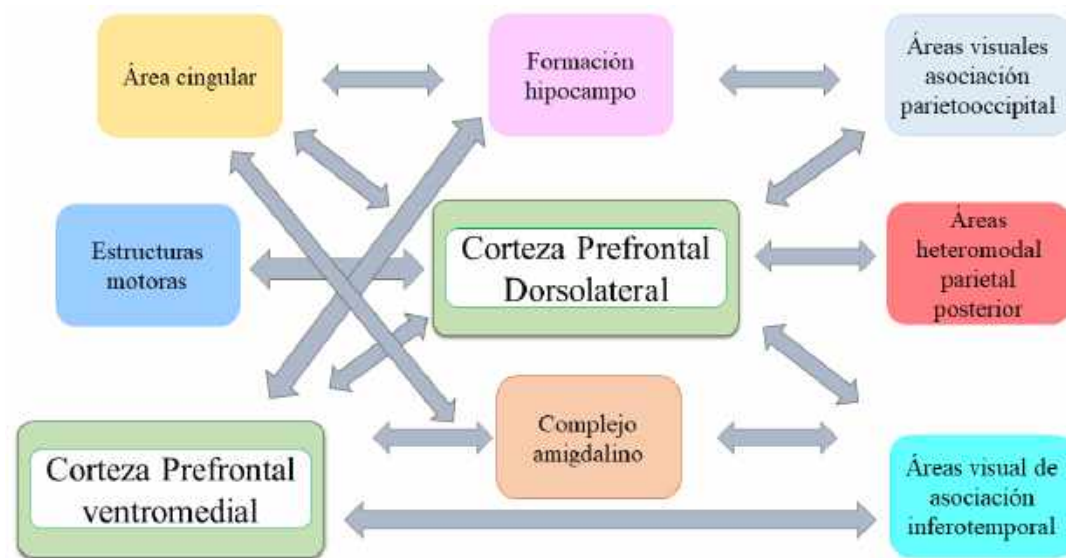


Figura 2.9: Resumen de las conexiones del lóbulo frontal y otras áreas del cerebro. Tomado de (Kaufer and Lewis, 1999).

circunvoluciones frontales superior e inferior (tracto inclinado frontal), la corteza medial de la circunvolución del recto y frontal superior giro (haz frontal paracingulado), o el orbitofrontal corteza al polo frontal (tracto orbitopolar frontal).

Las conexiones extrínsecas incorporan vías de asociación entre el lóbulo frontal y otros lóbulos dentro del mismo hemisferio, la vía comisural modera la comunicación entre los dos lóbulos frontales y vías de proyección entre frontales lóbulos y regiones subcorticales.

El acuerdo específico de las fibras intrínsecas y extrínsecas es único para cada área frontal y determina su especialización funcional, además ambas conexiones ya están establecido al nacer (Catani, 2012), véase figura 2.10.

Las lesiones que encontramos en la corteza orbitofrontal nos conducen a cambios extremos de la personalidad, el caso más ejemplificante es el de Phineas Gage. Los pacientes que muestran lesiones en estas áreas son irritables,

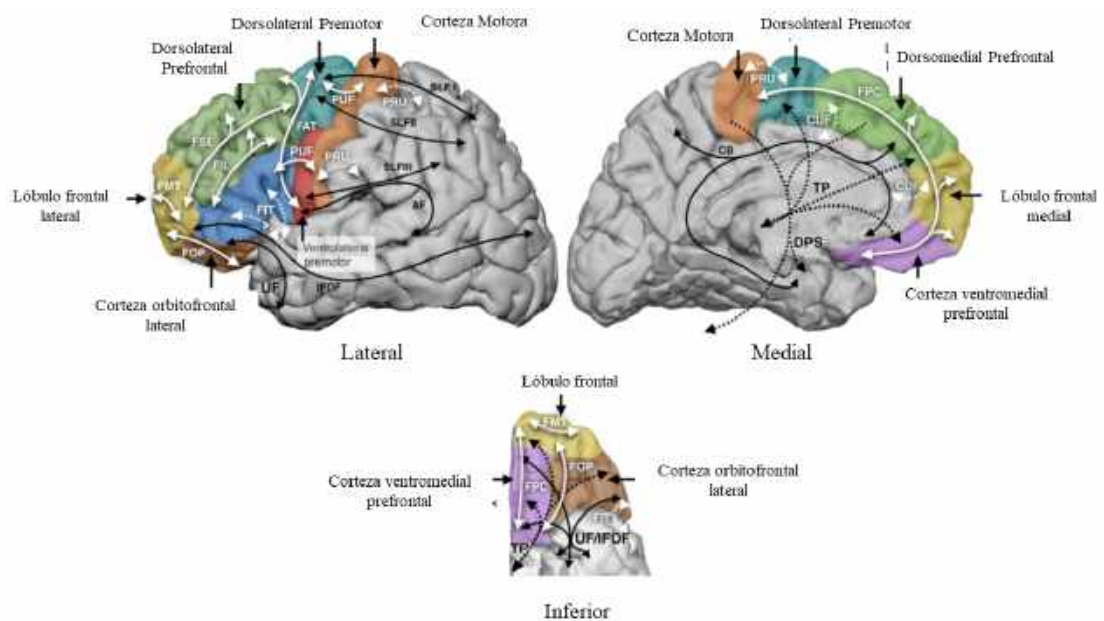


Figura 2.10: Diagrama de las principales regiones del lóbulo frontal y sus vías de asociación y proyección. El lóbulo frontal se comunica con las estructuras subcorticales a través vías de proyección ascendente, indicadas por líneas negras discontinuas. Las vías de asociación establecen conexiones directas entre áreas frontales (tractos intralobares indicados por líneas blancas) o entre regiones corticales frontales y no frontales dentro del mismo hemisferio (fibras interlobares), pudiendo subdividirse a su vez en interlobar en forma de U corto (líneas blancas) y fibras interlobares largas (líneas negras). Modificado de (Catani, 2012).

desinhibidos, con tendencia a la falta de tacto, así como el desprecio de los principios sociales y morales. Además, estos pacientes muestran un trastorno de atención grave, añadido a anomalías incluso en la toma de decisiones (Moorcraft and Yeterian, 2002).

Las lesiones prefrontales mediales manifiestan cierta apatía, la motivación y la movilidad, además muestran poco interés en su medio ambiente (Fuster, 2001).

## 2.3. Neurofarmacología

La capacidad del Ser Humano para detectar la localización casi exacta de la actividad cerebral e incluso alterar farmacológicamente de forma específica, ha experimentado una evolución enorme en los últimos años, concretamente en el campo de la psiquiatría para el control de síntomas. Otro de los campos de estudio en Neurofarmacología ha sido el trabajo realizado con personas en estado vegetativo. Estos individuos tienen actividad cerebral *cuasi-normal* demostrada mediante experimentos de resonancia magnética funcional (RMF). El cuerpo parece que no tiene vida, pero la vida interior existe. En un futuro, será relativamente fácil comunicarse con estas personas. Estas personas tienen actividad cerebral demostrada por resonancia magnética funcional. El cuerpo parece que no tiene vida, pero la vida interior existe, será relativamente fácil comunicarse con las personas que están en estados en un futuro.

Actualmente, podemos estudiar el proyecto *Blue Brain* intenta reproducir  $1\text{mm}^3$  del área motora de una rata (Markram, 2006). El objetivo de este apartado es poner de relieve que podemos químicamente alterar la actividad cerebral para mejorar sus capacidades. Esta afirmación tiene implicaciones neuroéticas que más adelante pasaremos a valorar. El cerebro está constantemente activo, se ha iniciado mucha investigación sobre la estimulación transcraneal. El ejemplo, sería en la depresión se puede ver las nuevas técnicas de imagen, dependen de la experiencia de cada uno. Por ejemplo, los que leen mucho tienen una estructura diferente a la de los que no lo hacen (*“El hombre es arquitecto de tu propio cerebro, S.R. y Cajal”*).

Se ha podido demostrar que las personas que tienen depresión muestran una degeneración en las conexiones que no han sido eliminadas adecuada-

mente en el proceso normal del olvido. Un cerebro tiene que aprender a descartar aquello que no le sirve y lo que no. Este proceso natural donde la activación neuronal y la pérdida de actividad desencadena una patología como la depresión (Holmes et al., 2006). Por otro lado, también se ha demostrado la pérdida de conexiones en patologías como el trastorno del espectro autista (Yahata et al., 2016). Para el tratamiento de estas patologías se ha sugerido el uso de estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) (Lefaucheur et al., 2014). Es por estos y otras muchas evidencias que; lo que denominamos estimulación o del inglés *enhancement* pueden desencadenar daños a largo plazo que difícilmente tratables.

Otra de las preocupaciones desde el punto de vista de la Neurofarmacología es la percepción de riesgo en el uso de ciertas sustancias se va perdiendo conforme el uso se extiende a nivel general (Kumar et al., 2019) como ha pasado en la crisis de los opioides en Estados Unidos o el abuso de psicofármacos en Europa (Kaplan, 1991) y en otras partes del mundo occidental.

Muchos científicos se preguntan hasta qué punto es beneficiosa la pequeña estimulación que proporciona la mezcla de sales de anfetamina a lo largo del tiempo. Desde una perspectiva utilitarista se podría plantear si su utilización produce un efecto mayor en otros procesos como la motivación para trabajar, que no se recoge en los estudios de laboratorio sobre memoria y función ejecutiva, pero que sin embargo impacta el trabajo académico, así como todo tipo de trabajo intelectual.

Nuestras investigaciones se centran precisamente en el uso del MFD como neurofármaco estimulante en niños y adolescentes para TDAH.

El MFD es un polvo cristalino fino, blanco, inodoro preparado mediante síntesis química. La molécula de metilfenidato posee dos centros quirales;

por lo tanto, existe un total de cuatro diastereoisómeros de esta droga. Las primeras formulaciones de MFD que se comercializaron contenían los cuatro enantiómeros. Estudios subsecuentes revelaron, sin embargo, que los isómeros eritro estaban desprovistos de efectos estimulantes significativos sobre el sistema nervioso central. A causa de esto, las formulaciones actualmente disponibles contienen una mezcla racémica de solo *D,l*-treo-metilfenidato. La actividad farmacológica se atribuye principalmente al isómero *D*-treo. El MFD es una amina simpaticomimética, cuya fórmula molecular es  $C_{14}H_{19}NO_2$ . Pertenecce al grupo de las fenetilaminas y, en particular, es un análogo cíclico de la anfetamina. Estructuralmente, el MFD añade al modelo un anillo piperidínico, que incluye al nitrógeno y al carbono beta.

El clorhidrato de MFD (sal utilizada en la forma farmacéutica) es el clorhidrato de metil- $\alpha$ -fenil-2-piperidinacetato y contiene aproximadamente un 87% de MFD base. El peso molecular es de 269,77. Las soluciones de clorhidrato de MFD son ácidas al tornasol. Es libremente soluble en agua y en metanol, soluble en alcohol y ligeramente soluble en cloroformo y acetona. Su punto de fusión es de 224-226 grados Celsius. Se trata de un compuesto estable, combustible, y químicamente incompatible con agentes fuertemente oxidantes, álcalis, barbitúricos.

El MFD se usa como parte de un programa de tratamiento para controlar los síntomas de TDAH en adultos y en niños. El MFD, se distribuye en España bajo diferentes marcas comerciales tales como Methylin® , Concerta® y Rubifén® y Medicebran® (véase cuadro 2.1) también se usa para tratar la narcolepsia (un trastorno del sueño que causa somnolencia excesiva durante el día y ataques repentinos de sueño). El MFD pertenece a una clase de medicamentos llamados estimulantes del SNC. Su efecto es equilibrar las concen-

traciones de NA y DA en la sinapsis nerviosa, que pasaremos a explicar más más adelante.

El metilfenidato puede ocasionar efectos secundarios (Storebø et al., 2018) como:

Nerviosismo, irritabilidad, dificultad para conciliar el sueño o mantenerse dormido, mareos, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, pérdida de peso, dolor del estómago, diarrea, acidez, boca seca, dolor de cabeza, tensión muscular, somnolencia, movimiento incontrolable de una parte del cuerpo, intranquilidad, menos deseo sexual.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves (Krinzinger et al., 2019b) :

Latidos del corazón rápidos, retumbantes, o irregulares, dolor de pecho, dificultad para respirar, cansancio excesivo, dificultad para hablar o hablar lento, desmayos, debilidad u hormigueo de un brazo o una pierna, convulsiones, cambios en la visión o visión borrosa, agitación, sensación inusual de desconfianza de las demás personas, alucinaciones (ver cosas o escuchar voces que no existen), tics motores o tics verbales, depresión, cambios de humor, erecciones frecuentes y dolorosas, adormecimiento, dolor o sensibilidad a la temperatura en los dedos o dedos de los pies, cambio en el color de la piel de pálido a azul a rojo en los dedos de las manos o pies, heridas inexplicables en los dedos de las manos o de los pies, fiebre, urticaria, sarpullido, ampollas o descamación de la piel, picazón, inflamación de los ojos, el rostro, los labios, la boca, la lengua o la garganta, ronquera, dificultad para respirar o tragar. El MFD puede ocasionar la muerte repentina en los niños y adolescentes, especialmente niños o adolescentes con defectos cardíacos. Este medicamento también puede ocasionar apoplejía en los adultos, especialmente adultos con defectos cardíacos o problemas cardíacos graves. Otros daños menos inves-

tigados son alteraciones en el afecto y la emoción que son áreas pobremente estudiadas.

El mecanismo de acción del MFD (Stevens et al., 2019) bloquea la recaptación de NA y DA en la neurona presináptica y aumenta la liberación de estas monoaminas al espacio extraneuronal. El MFD, es un medicamento psicoestimulante aprobado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el síndrome de taquicardia ortostática postural y la narcolepsia. También podría ser prescrito para casos de fatiga y depresión resistentes a tratamientos. Una revisión sistemática Cochrane de 2018 concluye que el MFD puede estar relacionado con un número de efectos adversos graves, y producir una gran cantidad de efectos adversos no graves; sin embargo, la certeza de la evidencia no permite estimar exactamente el nivel de riesgo de estos efectos. El MFD pertenece a la clase de compuestos piperidina e incrementa los niveles de DA y NA en el cerebro a través de la inhibición de recaptación de los respectivos transportadores de monoaminas.

El MFD posee similitudes estructurales a la anfetamina (Carlier et al., 2019) sin estar demostrada su neurotoxicidad. Sin embargo, el MFD es un medicamento estimulante con efectos euforizantes y sus similitudes farmacodinámicas y estructurales han sugerido su semejanza a la familia de las anfetaminas, de tal forma que a todos los efectos del paciente debe ser considerada una anfetamina. El *National Institute on Drug Abuse* (USA) lo cataloga como un narcótico de Clase II, igual que la clasificación que se le da a la cocaína y anfetamina.

A nivel celular las sinapsis permiten a las neuronas comunicarse entre sí, transformando una señal eléctrica en otra química. El MFD es un potente inhibidor de la recaptación de DA y NA. Bloquea la captura de estas catecola-

minas por las terminales de las células nerviosas; impide que sean eliminadas del espacio sináptico. De este modo, la DA y la NA extracelulares permanecen activas por más tiempo, aumentando significativamente la concentración de estos neurotransmisores en las sinapsis neuronales.

El MFD posee potentes efectos agonistas sobre receptores alfa y beta adrenérgicos. A nivel presináptico produce liberación de NA y DA (agonista indirecto). A nivel postsináptico actúa como agonista directo. Así pues, el MFD eleva el nivel de alerta del SNC, lo que es mensurable electrofisiológicamente (ondas de bajo voltaje). Incrementa los mecanismos excitatorios del cerebro, a la vez que aumenta aquellos mecanismos responsables de la inhibición. Esto genera una mejor concentración, coordinación motora y control de los impulsos.

Su acción neuromoduladora del MFD en el TDAH se atribuye a una mejora en la capacidad inhibitoria de circuitos frontosubcorticales mediados por el neurotransmisor DA. En particular, el MFD incrementa la acción reguladora de la corteza frontal y estructuras inferiores a nivel del cerebro anterior basal, como el núcleo estriado. Hacia la porción ventral de este último, localizado en los ganglios basales de las áreas prefrontales del cerebro, se encuentra el núcleo accumbens. La DA actúa en el núcleo accumbens limitando la información que debe ser procesada, permitiendo focalizar la atención. En el TDAH, la corteza prefrontal no modularía adecuadamente al locus coeruleus por un déficit de dopamina y noradrenalina. Esta falta de inhibición se manifiesta en un ingreso excesivo de información. Así, surgen dificultades para seleccionar estímulos pertinentes, y aumenta la distracción. La serotonina también podría estar implicada, pues se relaciona con el control de los impulsos.

Estudios realizados con tomografía por emisión de positrones (PET), en

adultos con TDAH, se encontró una disminución del 8,1 % en el metabolismo cerebral de la glucosa en relación a los controles, sobre todo a nivel de la corteza prefrontal y áreas premotoras. Estudios recientes del flujo cerebral muestran que, durante el tratamiento con MFD, se incrementan tanto la actividad en el estriado como las conexiones entre la región orbitofrontal y límbica. Como hipótesis de nuestro trabajo podríamos argumentar que si se daña la zona caudal del área límbica da como resultado la aparición temprana de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer, aunque no está demostrada la relación de TDAH y enfermedades como Parkinson y Alzheimer. El PET demostró un aumento del metabolismo en las áreas orbitofrontales bilaterales y en las sensorio motoras parietales izquierdas, después de una dosis única de MFD (Zametkin et al., 1990).

El MFD es la droga más utilizada para tratar el TDAH, y la más estudiada en los últimos cuarenta años. Se ha comprobado que produce un efecto estabilizador en personas con este trastorno. La noradrenalina incidiría sobre los sistemas atencionales posteriores, que permiten cambiar la focalización de un estímulo a otro. La NA y la DA, sobre los sistemas atencionales anteriores, relacionados con funciones ejecutivas, análisis de datos y preparación o planificación de la respuesta.

En los niños con trastornos por déficit de la atención, disminuye las conductas impulsivas y la inquietud motora, y aumenta la actividad cognitiva (atención, memoria), mejorando su capacidad de concentrarse en tareas repetitivas, que demandan esfuerzo mental sostenido y no se asocian a una satisfacción inmediata. En los adultos con TDAH, el MFD favorece las funciones ejecutivas, relacionadas con el control cognitivo. Estas incluyen un conjunto de funciones cerebrales que involucra: autorregulación, secuencia y organi-

zación del comportamiento, flexibilidad, inhibición de respuestas y planificación.

En la vida cotidiana de estos adultos, suelen manifestarse avances significativos en la capacidad de focalizarse en el trabajo y administrar el tiempo (organización), disponer de sus recursos con metas a medio y largo plazo (planificación), lograr continuidad en sus proyectos (secuencia), e interaccionar más adaptadamente con el entorno (flexibilidad). Estos cambios en el desempeño, afectan contextos vitales para el sujeto, como son las áreas familiar, académica y laboral.

Algunos autores piensan que el MFD puede afectar drásticamente cuando se consume conjuntamente con alcohol (Dinis-Oliveira, 2017) este sería el caso de los estudiantes que intentar incrementar su actividad intelectual durante la semana y el ocio de fin de semana.

El MFD es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal ( $T_{m\acute{a}x} = 1$  a 2 horas), y de forma casi completa. Debido al efecto de primer paso, la biodisponibilidad sistémica es de alrededor de un 30 %. La presencia de alimentos en el estómago acelera la velocidad de absorción, pero no la cantidad total absorbida. La rapidez con que se absorbe la sustancia desempeña un papel importante en la efectividad, lo que haría a la preparación regular la más conveniente. La unión a las proteínas es baja. Por ser una sustancia alcalina, se une a glucoproteínas  $\alpha$  y lipoproteínas y poco a la albúmina (15 %). Un 85 % de la concentración de la droga cruza la barrera hematoencefálica.

Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas alrededor de dos horas después de la administración oral. El área bajo la curva de concentración en plasma (AUC) y el pico de concentración ( $C_{m\acute{a}x}$ ) son proporcionales a la dosis.

La semivida de la sustancia es de tres horas, y los efectos clínicos se prolongan entre dos y cuatro horas. Esto demanda múltiples dosificaciones a lo largo del día. La razón del metabolismo rápido se debe a la débil ligadura a proteínas sanguíneas del MFD, que impide su distribución en los depósitos de grasa. Se excreta principalmente como metabolito en la orina, apareciendo pequeñas cantidades en las heces. El mayor metabolito es el ácido ritalínico, el cual es farmacológicamente inactivo. Menos de un 1% de la droga es eliminada por la orina de forma inalterada.

El MFD tiene una tasa de respuesta del 80%, al igual que la dextroanfetamina. La respuesta en los adultos está relacionada con la dosis. La mayoría de los textos recomendaba tradicionalmente una dosis diaria de hasta 60 mg, admitiendo que algunos individuos podían necesitar dosis mayores. Este límite de 60 mg/día parece ser arbitrario y no está basado en ensayos clínicos. Actualmente, estudios en adultos con TDAH sugieren 1 mg/kg/día como dosis usual, con dosis más bajas se produce menor respuesta.

Estudios en niños han determinado que dosis entre 0,3 y 2,0 mg/kg/día mejoran tanto el desempeño académico-cognitivo como el conductual. El rango de dosis terapéutica es muy amplio, considerando que la dosis activa mínima del MFD en un adulto por vía oral es de 0,1 mg/kg en una toma. La proporción que hay entre la dosis activa mínima y la dosis letal media (margen de seguridad) para el MFD es, comparativamente, la mayor entre los psicoestimulantes conocidos, con una dosis letal media (LD50) de 367 mg/kg (vía oral) contra los 55 mg/kg de la anfetamina. Se han registrado experiencias clínicas satisfactorias con dosis de MFD de hasta 240 mg diarios.

Una estrategia de uso creciente para el tratamiento simultáneo del TDAH y trastornos depresivos comórbidos, consiste en la asociación de MFD con

fluoxetina (Waes et al., 2015). Este antidepresivo actuaría en sinergia con el MFD ya que, a diferencia de otros agentes de su familia, no produce deterioro cognitivo. Estudios recientes demuestran que la fluoxetina incrementa los niveles extracelulares de DA y NA en la corteza prefrontal, lo que se asocia normalmente con efectos neurotóxicos. Se postula una potenciación mutua de esta acción sobre el sistema nervioso central.

La prevalencia de abuso de sustancias en el TDAH es significativamente más alta que en la población general (Klein-Schwartz, 2002). Sin embargo, hasta la fecha no se ha comprobado drogodependencia en niños ni adolescentes que recibieron anfetaminas o MFD, como forma de tratamiento. Actualmente se ha establecido que el tratamiento del TDAH con estimulantes ejerce un efecto protector contra las adicciones. En un estudio donde se comparan los índices de abuso de droga en tres grupos: adolescentes con TDAH no medicados, pacientes con TDAH medicados y un grupo control, puede observarse que los que nunca recibieron medicación tienen un 30 % de incidencia de abuso de sustancias, mientras que la incidencia en los TDAH medicados es prácticamente igual que la del grupo control (Man et al., 2002), (Jaffe, 1991).

También se evaluó la eficacia del MFD en pacientes adultos con TDAH que ya presentaban dependencia y abuso de drogas. En estos casos, además de una mejora sintomática del TDAH, se reportaron progresos en el tratamiento del trastorno adictivo comórbido (Soutollo, 2011).

Cuadro 2.1: Formas farmacológicas de presentación más frecuentes en las oficinas de farmacia.

<b>Liberación</b>	Inmediata	Prolongada 50/50	Osmótica (OROS®)
<b>Nombre comercial</b>	Rubifén®, Medicebrán®	Medikinet®	Concerta®
<b>Preparados</b>	5,10,20 mg	10,20,30,40 mg	18,27,36,54 mg
<b>Duración</b>	4h	8h	12h
<b>Biodisponibilidad</b>	Inicio:20min, Máx: 60min	50 % inmediato, 50 % prolongado	22 inmediato, 78 prolongado
<b>Posología</b>	2-3 días	Matinal (puede de comida)	Matinal
<b>Administración</b>		No masticar, Alimentos interfieren	No masticar
<b>Ajuste</b>	Muy Flexible, Riesgo incumplimiento	Flexible, No cubre la tarde	Mayor estabilidad, Evita toma colegio
<b>Pérdida de apetito y sueño</b>	+	++	+++
<b>Coste</b>	Bajo	Elevado	Elevado

# Capítulo 3

## Objetivos

Durante los últimos años la Neurociencia, la Neurofarmacología aplicada han experimentado un desarrollo extraordinario que nos obliga a replantearnos muchos de los principios filosóficos, legales, etc establecidos y consecuentemente, surge la necesidad de reflexionar sobre los aspectos éticos del uso de sustancias químicas que ejercen su acción sobre las áreas del cerebro que rigen su personalidad. Así como sus consecuencias a largo plazo y la ponderación de los efectos secundarios indeseables sobre la conducta.

En este apartado se pasan a detallar el objetivo general y los objetivos específicos.

### 3.1. Objetivo general

El objetivo general de este trabajo fue realizar una revisión sistemática que proporcionase una visión de amplio espectro sobre los estudios científicos de los últimos años relativos al MFD en pacientes pediátricos con TDAH y sus consecuencias neuroéticas. Así como los efectos a largo plazo del tratamiento.

## **3.2. Objetivos específicos**

A continuación, se detallan los objetivos específicos:

1. Evaluar la calidad en los estudios incluidos en la revisión sistemática de los ensayos clínicos publicados en los últimos diez últimos años.
2. Reunir e integrar los últimos hallazgos sobre farmacología aplicada en neuroanatomía en pacientes menores de 18 años con TDAH .
3. Identificar vacíos de investigación con el fin de proponer nuevas áreas de desarrollo y futuros proyectos de investigación en neuroética para proporcionar un marco adecuado en el campo de la neuroética aplicada.

# Capítulo 4

## Material y Métodos

En el trabajo se realizaron dos búsquedas bibliográficas una narrativa y otra sistemática.

### 4.1. Diseño del estudio

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica de forma separada sobre los tres aspectos que se tratan en el trabajo. En primer lugar, anatomía y fisiología del lóbulo frontal, en segundo lugar, ensayos clínicos y farmacología del MFD y, en tercer lugar, los aspectos neuroéticos sobre el tratamiento con MFD en pacientes con TDAH.

Para ello, se realizaron tres búsquedas bibliográficas diferentes con distintas ecuaciones de búsqueda y se adaptó la metodología de búsqueda al propósito concreto de verificar el estado del arte.

Para la primera búsqueda, se realizó mediante palabras clave debido a que si se realiza la búsqueda en una misma ecuación con todas las palabras clave relacionadas no se obtienen resultados lo que nos lleva concluir que no hay trabajos publicados acerca de los aspectos neuroéticos del tratamiento con

Cuadro 4.1: Revisión bibliográfica narrativa por palabras clave y filtros de búsqueda en PubMed

Palabra clave	Resultados	Filtro
Neuro Ethics	5109	En los últimos 10años
Humans	4079	En los últimos 10años
Review	618	Revisión bibliográfica
Child (0-18)	53	Se considera niño a menor de 18 años

MFD en pacientes pediátricos con TDAH.

Para determinar el estado del arte en el caso del estudio de la anatomía y fisiología del lóbulo frontal se realizó una búsqueda por palabras clave en PubMed únicamente, para posteriormente realizar una revisión con carácter narrativo.

Finalmente, se realizó una búsqueda más exhaustiva para así, obtener una revisión sistemática con el objeto de conocer los últimos avances en el tratamiento con MFD en pacientes pediátricos.

## 4.2. Revisión narrativa

La búsqueda se realizó desde 1959 donde apareció el termino de neuroética en humanos, por primera vez hasta la actualidad, en habla inglesa, revistas del primer cuartil y en la base de datos PubMed. En la revisión narrativa que hemos realizado por palabras clave ha dado un resultado de 53 artículos donde posteriormente hemos ido descartando artículos no referidos directamente

a enfermedades psiquiátricas.

Finalmente, después de una selección exhaustiva de los trabajos incluidos hemos seleccionados 53 artículos, véase cuadro 4.1.

### **4.3. Revisión sistemática**

La revisión sistemática nos va a permitir evaluar la eficacia, objetividad y efectos del tratamiento con MFD en ensayos clínicos aleatorios.

#### **4.3.1. Pregunta PICO**

Con el objetivo de aumentar la sensibilidad del proceso de búsqueda, se realizó la pregunta PICO para el tratamiento del MFD en pacientes con TDAH mediante una búsqueda basada en el método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Liberati et al., 2009). Los pacientes (P) que se incluyeron en el estudio fueron niños menores de 18 años que padecían TDAH, la intervención (I) de interés se dirigió en el tratamiento de todas las posologías posibles y formas farmacéuticas del MFD.

En este apartado, el número de artículos era muy elevado, por lo que se realizó una búsqueda por tiempo de exposición o tratamiento al fármaco. Esta cuestión nos llevaría a la siguiente pregunta del acrónimo PICOS como es la comparación (C). En este caso, se compararon diferentes poblaciones de estudio unos pacientes tratados con farmacoterapia y otros mediante terapia psicológica.

Finalmente, los resultados (O) obtenidos serían comparados con estudios de mejora del estado de ansiedad de los niños con TDAH tras el tratamiento. Para el diseño del estudio (S) se eligieron todos aquellos estudios realizados

Cuadro 4.2: Estructura de la pregunta PICO

<b>Pacientes (P)</b>	Pacientes menores de 18 años con TDAH
<b>Intervención (I)</b>	Tratamiento con MFD
<b>Comparación (C)</b>	Estudio de casos con TDAH y tratamiento y TDAH con psicoterapia
<b>Resultados (O)</b>	Eficacia clínica del tratamiento con MFD y eficacia de la psicoterapia
<b>Diseño de estudio (S)</b>	Estudios realizados con humanos Estudios observacionales Estudios experimentales (ensayos clínicos aleatorios/no aleatorios)

en humanos descartando todos aquellos sobre animales de experimentación, véase cuadro 4.2.

#### 4.3.2. Estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda en las bases de datos electrónicas de forma sistemática, estructurada y reproducible basada en estudios observacionales o experimentales cuyos pacientes fueran menores de 18 años y con patología TDAH. Los buscadores fueron: Web of Science (WOS) y PubMed. A través de la plataforma DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud), se establecieron los términos MeSH (Medical Subject Headings) en idioma inglés, utilizados para realizar la búsqueda.

Las ecuaciones de búsqueda obtenidas para el primer objetivo metodoló-

Cuadro 4.3: Nivel de calidad de los trabajos y criterios de selección

Nivel de calidad	Criterios
<b>Alto</b>	Coincidencia del efecto real y el estimado
<b>Moderado</b>	Estimación del efecto con evidencia moderada
<b>Muy bajo</b>	El efecto real está lejos del efecto estimado

gico como es saber el estado del arte en el tratamiento con MFD.

La búsqueda se acotó desde 1 Enero de 2000 hasta la actualidad junio de 2020, véase cuadro 4.4.

Se han seleccionado 53 artículos de un total de 40106. De éstos 53 artículos estudiados se descartaron aquellos que el nivel de evidencia científica sea bajo o muy bajo, así como otros criterios de exclusión que pasaremos a describir en el siguiente apartado.

### 4.3.3. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los estudios publicados de tipo observacional y experimental que se analizaron en humanos en inglés. Los participantes fueron pacientes diagnosticados con TDAH menores de 18 años.

Se excluyeron todos aquellos estudios con una muestra poblacional que tenían otras patologías además del TDAH y estudios en los que se ensayaron otros medicamentos similares no iguales.

#### **Evaluación de la calidad de los estudios**

Tras la selección de los artículos, se realizó la lectura crítica de los mismos descartando algún artículo que se incluyó erróneamente. La evaluación de la calidad de la evidencia se llevó a cabo con la escala de *GRADE* (Grading

of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) (Aguayo-Albasini et al., 2014) donde se establecen cuatro niveles de calidad: alta, moderada, baja y muy baja, véase cuadro 4.3.

Se descartaron todos los estudios que su nivel de calidad de los estudios no fuera moderado alto. Por lo tanto, todos los estudios bajos y muy bajos se descartaron. Los motivos por los que fueron descartados los estudios fueron:

1. Limitaciones del diseño debido a la posibilidad de sesgo en los estudios, ya sea por aleatorización insuficiente, falta de enmascaramiento y/o pérdidas en el seguimiento de los pacientes.
2. Inconsistencia de resultados debido a la alta heterogeneidad no explicada.
3. Incertidumbre sobre los resultados a corto y largo plazo y tratamiento a diferentes dosis.
4. Imprecisión en cuanto al tamaño muestral.
5. Sesgo debido a la alta probabilidad de exclusión de pacientes con la patología TDAH subclínica que se les suministra una concentración de MFD inapropiada.

Los artículos incluidos que permitieron aumentar la calidad del estudio serían:

1. Fuerte asociación en los estudios observacionales sin factores de confusión.
2. No existencia de sesgos o imprecisiones.
3. Existencia del gradiente dosis respuesta.

4. Eliminación en el estudio de los factores de confusión de forma adecuada.

Por tanto, una vez seleccionada la muestra de artículos según la escala de *GRADE* y verificación de los mismos en el *Journal Citation Reports* (JCR) donde todos los artículos seleccionados son del primer cuartil y se pasó a la lectura crítica. De esta forma tendremos realizada la revisión sistemática del objetivo 1 del estado del arte de la relación del MFD y el TDAH.

Para la búsqueda bibliográfica de los aspectos anatomofisiológicos del lóbulo frontal y su relación con el MFD se realizó una búsqueda bibliográfica narrativa donde nuestro objetivo será la descripción de las vías nerviosas que llevan a los trastornos de conducta. Para ello se seleccionaron artículos de revisión comprendidos desde el 2010 hasta el 2020.

Cuadro 4.4: Estrategia de búsqueda

Operador búsqueda	Resultados	Ecuación
TDAH (ADHD)	40106	((("attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR (((("attention"[All Fields] AND "deficit"[All Fields]) AND "disorder"[All Fields]) AND "hyperactivity"[All Fields])) OR "attention deficit disorder with hyperactivity"[All Fields]) OR "adhd"[All Fields])
2010-2020	22195	Search: ADHD Filters: in the last 10 years ((("attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR (((("attention"[All Fields] AND "deficit"[All Fields]) AND "disorder"[All Fields]) AND "hyperactivity"[All Fields])) OR "attention deficit disorder with hyperactivity"[All Fields]) OR "adhd"[All Fields])
Humanos	16369	Search: ADHD Filters: in the last 10 years, Humans ((("attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR (((("attention"[All Fields] AND "deficit"[All Fields]) AND "disorder"[All Fields]) AND "hyperactivity"[All Fields])) OR "attention deficit disorder with hyperactivity"[All Fields]) OR "adhd"[All Fields])
Menores 18 años	11745	Search: ADHD Filters: in the last 10 years, Humans, Child: birth-18 years ((("attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR (((("attention"[All Fields] AND "deficit"[All Fields]) AND "disorder"[All Fields]) AND "hyperactivity"[All Fields])) OR "attention deficit disorder with hyperactivity"[All Fields]) OR "adhd"[All Fields])
Estudios clínicos	1214	Search: ADHD Filters: Clinical Study, in the last 10 years, Humans, Child: birth-18 years ((("attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR (((("attention"[All Fields] AND "deficit"[All Fields]) AND "disorder"[All Fields]) AND "hyperactivity"[All Fields])) OR "attention deficit disorder with hyperactivity"[All Fields]) OR "adhd"[All Fields])
Datos asociados y ensayos en diferentes fases	283	Search: ADHD Filters: Associated data, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, in the last 10 years, Humans, Child: birth-18 years, English ((("attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR (((("attention"[All Fields] AND "deficit"[All Fields]) AND "disorder"[All Fields]) AND "hyperactivity"[All Fields])) OR "attention deficit disorder with hyperactivity"[All Fields]) OR "adhd"[All Fields])
Metilfenidato	53	Search: methylphenidate Filters: Free full text, Associated data, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, in the last 10 years, Humans, English, Child: birth-18 years "methylphenidate"[MeSH Terms] OR "methylphenidate"[All Fields] OR "methylphenidate s"[All Fields] OR "methylphenidates"[All Fields]

# Capítulo 5

## Resultados

Después de la lectura crítica de los artículos seleccionados se presentan los resultados de los 53 artículos.

Representamos gráficamente el diagrama de flujo del proceso de búsqueda bibliográfica, véase cuadro 5.1.

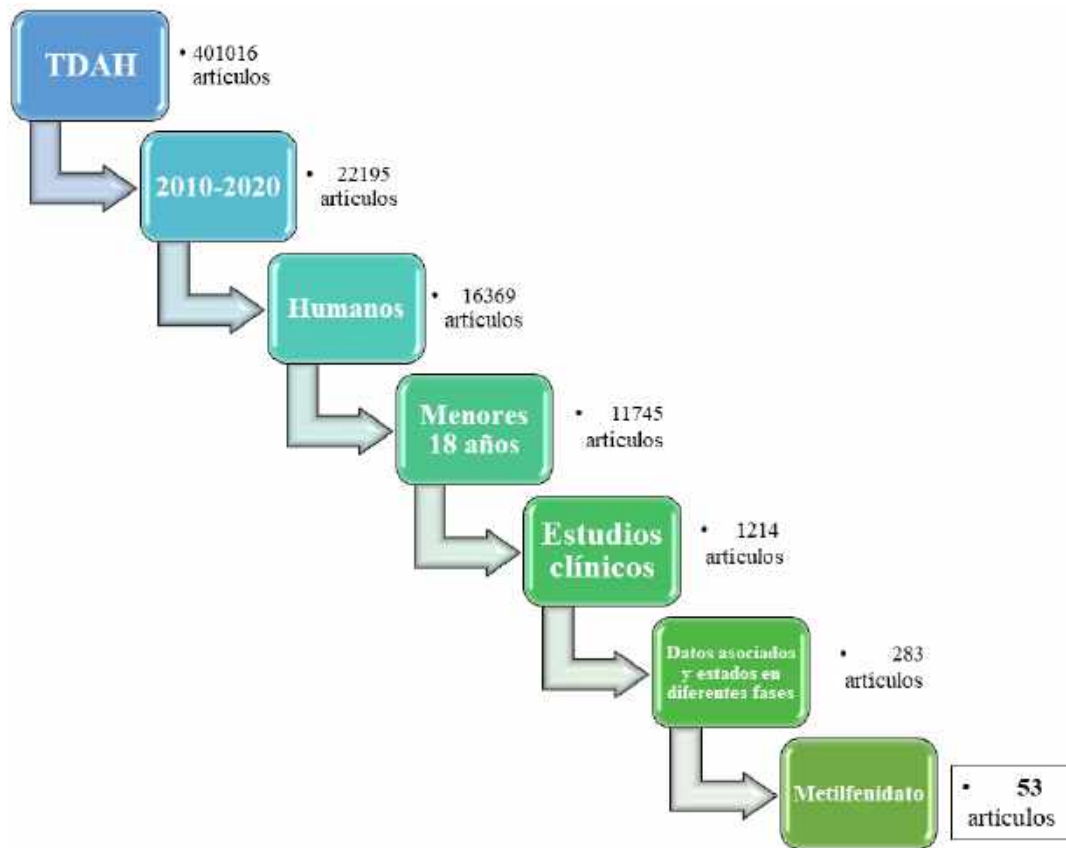


Figura 5.1: Diagrama de flujo del proceso de búsqueda de artículos

Para la selección de los artículos más relevantes en este trabajo, se ha tenido en cuenta además factores como: Año de publicaciones; Representación adecuada de cada tipo de estudio; Valoración de los estudios Observacionales; Prevalencia en el lugar del estudio; entre otras características, véase los cuadros de 5.1 a 5.30.

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Segs	G	Q	SJR	H
1	(Pride et al, 2018)	2018	Australia	Ensayo clínico	6 meses	36	Efectos del MFD en atención mejora visu-espacial, comportamiento, calidad de vida, comportamiento social	Durante el período de tratamiento	Aceptado por el comité ético	A	1	2,05	412
2	(Froehlich et al, 2018)	2018	EEUU	Ensayo clínico	1 año	126	Estudio de respuesta al MFD en casos y controles en niños con aprendizaje lento que además tienen TDAH	Los síntomas de SCT Daydreamy y el subtipo de TDAH (TDAH-I versus TDAH-C) no se asociaron con el estado de respuesta al MFD y no moderaron la respuesta a la dosis de MFD en los síntomas de falta de atención	No tiene sesgos y el estudio está adecuadamente aleatorizado	A	1	1,83	199
3	(Bioulac et al, 2019)	2019	Francia, Alemania, Suiza, Holanda	Ensayo clínico	1 año	250	Neurofeedback personalizado en el hogar comparado con MFD de acción prolongada en un ensayo aleatorizado europeo de no inferioridad en niños con TDAH	Primer estudio de no inferioridad entre un dispositivo NF personalizado y un tratamiento farmacológico Los resultados fueron positivos asumiendo los sesgos.	El estudio tiene sesgos debido a las diferentes actuaciones del profesorado de atención que valora la mejoría. Pese a que el seguimiento de los niños con TDAH fue exhaustivo	M	1	1,34	88
4	(Wigal et al, 2017)	2017	EEUU	Ensayo clínico	1 año	702	Evaluó la eficacia y seguridad de las tabletas masticables de liberación prolongada de clorhidrato de metilfenidato (MPH ERCT) en comparación con placebo en niños con (TDAH)	Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre MFD y placebo en PERMP en el número total tanto de problemas intentados como de problemas correctos entre 0,75 horas después de la dosis y 8 horas después de la dosis (valores de $p \leq 0,049$ ). Los Efectos secundarios indeseables más frecuentes en el período de estudio ( $\geq 5\%$ ) fueron disminución del apetito, dolor abdominal superior, cambios de humor, irritabilidad, insomnio, infección del tracto respiratorio superior (URTI), disgeusia y dolor de cabeza; URTI fue el único EA informado por 1 sujeto que recibió MFD en el período doble ciego (placebo: URTI, contusión, herida e insomnio inicial). No se informó ninguna ideación o comportamiento suicida en el C-SSRS al inicio o en ninguna evaluación posterior al inicio	El estudio se basaba en la comparación de un MFD de efecto rápido masticable y la dosis habitual. En cualquier caso, los efectos secundarios en el 5% de los casos son a destacar. Por eso se ha incluido este artículo	A	1	1,00	81

Cuadro 5.1: Tabla de resultados 1. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja)  
(n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años.

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
5	(Kurowski et al., 2019)	2019	Australia	Ensayo clínico	1 año	26	Beneficios del MFD para los problemas de atención a largo plazo después de una lesión cerebral traumática (LCT) en la niñez: un ensayo cruzado, aleatorizado, con doble máscara, controlado con placebo, titulación de dosis y cruzado	Entre los 26 participantes asignados al azar, 20 completaron el ensayo. Las edades medias al momento de la lesión y la inscripción fueron 6,3 y 11,5 años, respectivamente. Ocho participantes tuvieron una lesión cerebral traumática grave. Con una dosis óptima de medicación, se encontraron mayores reducciones en la Escala de Calificación de los Padres de Vanderbilt para la condición medicada que para el placebo ( $p = 0,022$ , tamaño de efecto=0,59). La dosis óptima media de MFD fue de 40,5 mg (1,00 mg/kg/día). El estado de diagnóstico de TDAH previó a la lesión no se asoció con una respuesta diferencial a la medicación. El MFD se asoció con pérdida de peso (1 kg), aumento de la presión arterial sistólica (aumento de entre 3 y 6 puntos) y cambios leves informados en el apetito.	Los hallazgos apoyan el uso de MFD de acción prolongada para el tratamiento de los problemas de atención a largo plazo después de una LCT pediátrica. Se justifican ensayos más grandes de medicamentos estimulantes. Desde el punto de vista de la revisión en este caso sería aceptable el tratamiento debido a la lesión cerebral	MA	1	1,22	94
6	(Childress et al., 2018)	2017				115	Farmacocinética de dosis única de HLD200, una formulación de MFD de liberación retardada y liberación prolongada, en adultos sanos y en adolescentes y niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad	Las formulaciones actuales de psicostimulantes de liberación prolongada utilizadas para el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) proporcionan una duración prolongada del control de los síntomas del TDAH; sin embargo, el inicio de la eficacia puede ser prolongado y variable, dejando la madrugada sin tratar. El objetivo principal fue caracterizar la farmacocinética de dosis única y la tolerabilidad de HLD200, una formulación de MFD de liberación retardada (RD) y ER de dosis nocturna, en adultos sanos y en adolescentes y niños con TDAH	El HLD200 dosificado por la noche produce el perfil farmacocinético de DR y ER previsto que proporciona un retraso predecible constante en la liberación inicial de MPH hasta la madrugada, seguido de una liberación prolongada durante el día. La farmacocinética ajustada al peso corporal de HLD200 fue similar entre adultos y adolescentes y niños con TDAH. En este artículo se pone de manifiesto que el tratamiento se ofrece igualmente en pacientes menores y mayores de 18 por igual. Lo que implica riesgos en la administración, como hemos dicho anteriormente	M	1	1,00	81

Cuadro 5.2: Tabla de Resultados 2.(G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja)  
(n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	C	Q	SJR	H
7	(Ingliš et al, 2016)	2015	Reino Unido, Alemania, Bélgica, Holanda	Ensayo clínico aleatorizado	2 semanas	1600 niños europeos separados en 4 grupos	Protocolo de estudio observacional prospectivo para investigar los efectos adversos a largo plazo del MFD en niños y adolescentes con TDAH. El programa de investigación ADDUCE (por sus siglas en inglés) se diseñó para atender esta llamada. En el corazón de este programa se encuentra un estudio de Farmacovigilancia naturalista longitudinal de 2 años que se está llevando a cabo en 27 sitios europeos	No presentan resultados concluyentes ya que aseveran que es necesario profundizar en los aspectos de biología molecular y los efectos que producen sobre el cerebro en humanos. Metodológicamente es correcto, pero no obtienen resultados concluyentes en cuanto a la bioseguridad de MFD en pacientes menores de 18 años. Sugiriendo más estudios. Evidenciando así que sería necesario aplicar el principio de prudencia	A raíz de las preocupaciones sobre su seguridad, la Comisión Europea pidió que se investigaran los efectos a largo plazo del MFD en niños y adolescentes con TDAH. El programa de investigación ADDUCE (por sus siglas en inglés) se diseñó para atender esta llamada. En el corazón de este programa se encuentra un estudio de Farmacovigilancia naturalista longitudinal de 2 años que se está llevando a cabo en 27 sitios europeos	A	1	2,05	412
8	(Meppelink et al, 2016)	2016	Holanda e Inglaterra	Ensayo clínico	1 año	120	El objetivo de este estudio es comparar la (costo) efectividad del entrenamiento de mindfulness con la (costo) efectividad del MFD en niños con TDAH en medidas de atención e hiperactividad-impulsividad	Los jóvenes aprenden a concentrarse y mejorar su atención, conciencia y autocontrol haciendo ejercicios de atención plena. Los padres seguirán un entrenamiento paralelo de crianza consciente en el que aprenderán a estar completamente presentes en el aquí y ahora con su hijo sin juzgar, a cuidarse a sí mismos y a responder en lugar de reaccionar ante el comportamiento difícil de su hijo. El MFD de acción corta se administrará individualmente y será supervisado por un psiquiatra infantil. Las evaluaciones se llevarán a cabo en el pre-test, post-test y en el seguimiento 1 y 2 (respectivamente 4 y 10 meses después del inicio del tratamiento). Los informantes son padres, niños, maestros e investigadores	No presentan resultados concluyentes, pero si se afirma que los pacientes que reciben otras terapias además del MFD mejoran en sus síntomas significativamente. Este estudio informará a los profesionales de la salud mental y las compañías de seguros de salud sobre la efectividad clínica y en función de los costos de la capacitación en mindfulness para niños y adolescentes con TDAH y sus padres en comparación con la efectividad del MFD. Se discuten las limitaciones y varios tipos de sesgos que se anticipan para este estudio	A	1	1,34	88

Cuadro 5.3: Tabla de Resultados 3. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja)  
(n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
9	(Verlaet et al., 2017)	2017	Bélgica	Ensayo clínico	1 año	144	Este ensayo tiene en cuenta los síntomas físicos y conductuales comórbidos, así como una amplia gama de biomarcadores inmunitarios y oxidativos innovadores, que se espera que proporcionen conocimientos fundamentales sobre la etiología y la terapia del TDAH	No presenta una mejoría sustancial y sigue teniendo efectos secundarios indeseables		A	1	0,98	72
10	(Kim et al., 2015)	2015	EEUU	Ensayo clínico	1 año	83	Este estudio tuvo como objetivo examinar si la aplicación de enfoques de aprendizaje automático a la información demográfica, clínica, ambiental, neuropsicológica, de neuroimagen y genética antes del tratamiento puede predecir la respuesta terapéutica después de la administración de metilfenidato	También se midieron los polimorfismos del gen transportador de dopamina, el gen del receptor de DA D4, el gen del receptor adrenérgico alfa-2A (ADRA2A) y el gen del transportador de norepinefrina, y los niveles de plomo en sangre y cotinina en orina. Los participantes se inscribieron en un ensayo de etiqueta abierta de 8 semanas de MFD. Se utilizaron cuatro algoritmos de aprendizaje automático diferentes para el análisis de datos	La precisión de la clasificación de la máquina de vectores de soporte fue del 84,6% (área bajo la curva característica de funcionamiento del receptor 0,84) para predecir la respuesta al MFD. La edad, el peso, los polimorfismos ADRA2A Msp1 y Dra1, el nivel de plomo, el rendimiento de la prueba de palabras de color Stroop y los síntomas de oposición de la escala de calificación del trastorno de conducta disruptiva se identificaron como el subconjunto de características más diferenciadoras	A	1	1,70	101
11	(Garg et al., 2014)	2014	India	Ensayo clínico	1 año	69	Comparar la eficacia y tolerabilidad a corto plazo del metilfenidato y la atomoxetina en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)	Se observó respuesta al tratamiento en el 90,7% de los pacientes del grupo de MFD y el 86,2% de los pacientes del grupo de atomoxetina a una dosis promedio de 0,45 mg/kg/d y 0,61 mg/kg/d, respectivamente. Los pacientes mostraron una mejora comparable en VADPRS ( $p = 0,500$ ), VADTRS ( $p = 0,264$ ) y CGI-S ( $p = 0,997$ )	El MFD y la atomoxetina son eficaces en niños indios con TDAH en dosis menores que las que se usaban anteriormente. Su eficacia y tolerabilidad son comparables. La pérdida de peso fue significativamente mayor en el grupo de MFD ( $-0,57 + / - 0,78$ kg; $p = 0,001$ ), y se observó un aumento de la frecuencia cardíaca a mayor frecuencia en el grupo de atomoxetina ( $7\% + / - 9$ bpm; $p = 0,021$ )	A	3	0,29	49

Cuadro 5.4: Tabla de Resultados 4. (G) Escala de Grade (A=Alta), (M=Moderada), (B=Baja)

(n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	C	Q	SJR	H
12	(Loo et al., 2016)	2016	EEUU	Ensayo clínico	1 año	179	Comparar los efectos comparativos de la guanfacina (un agonista alfa adrenérgico 2A), psicoestimulante y su combinación sobre la actividad cortical en estado de reposo en el TDAH	los análisis de las medidas de potencia espectral durante el EEG en reposo sugirieron que cada condición de medicación mostraba un perfil distinto de efectos sobre la actividad cortical. Efectos de tiempo significativos sugirieron que GUAN disminuyó la potencia global de la banda alfa (8-12 hertz (Hz)), DMPH y COMB aumentaron la potencia de la banda beta centroparietal (13-21 Hz) y COMB resultó en una disminución de la banda theta (4-7 Hz) de potencia. En relación con otros grupos de medicación, COMB se asoció con una potencia theta significativamente menor y DMPH con mayor potencia de banda beta en comparación con el grupo GUAN	Los participantes fueron asignados al azar a una de tres condiciones ciegas: guanfacina (GUAN), d-metilfenidato (DMPH) o una combinación (COMB). Se realizó electroencefalografía (EEG) antes, a la mitad y después de la titulación de la medicación, con una evaluación concomitante del funcionamiento cognitivo y conductual. Los cambios relacionados con la medicación en el poder theta se correlacionaron con mejoras en el funcionamiento conductual y cognitivo	A	1	3,32	233
13	(Maia et al., 2016)	2014	Brasil	Ensayo clínico	24 años	171	Realizar un análisis de costo-utilidad sobre el tratamiento de TDAH con MFD de liberación inmediata (MPH-IR) en niños y adolescentes de Brasil	Se construyó un modelo de Markov para comparar MPH-IR versus ningún tratamiento. Se realizó un estudio naturalista de 24 semanas para recopilar probabilidades de transición y datos de utilidad. La eficacia se expresó como años de vida ajustados por calidad (AVAC) y los costos se expresaron en dólares internacionales de 2014. La perspectiva era el Sistema Único de Salud de Brasil como pagador, y el horizonte temporal era de 6 años	El tratamiento con MPH-IR de niños y adolescentes es costo-efectivo para los pacientes con TDAH desde la perspectiva del sistema de salud pública brasileña. Tanto los pacientes como el sistema sanitario podrían beneficiarse de esta estrategia	A	1	0,71	50

Cuadro 5.5: Tabla de Resultados 5. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja)  
(n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
14	(M.Huss et al., 2014)	2013	Alemania	Ensayo clínico	9 semanas	863	El estudio se realizó para confirmar la dosis clínicamente efectiva y segura de liberación modificada de clorhidrato de metilfenidato (MPH-LA) en adultos con TDAH y evaluar el mantenimiento del efecto de MPH-LA	El estudio consta de tres fases de tratamiento. La fase de confirmación de dosis doble ciego: período doble ciego de 9 semanas (período de titulación de 3 semanas, dosis fija de 6 semanas) con aleatorización a MPH-LA 40, 60 u 80 mg/día o placebo. La fase de optimización de la dosis en la vida real: un período de re-titulación de 5 semanas hasta la dosis óptima; y la fase de mantenimiento de efecto doble ciego, una fase de mantenimiento de efecto doble ciego aleatorizada controlada con placebo de 6 meses. Los criterios de valoración coprimarios fueron el cambio en las puntuaciones totales de la Escala de calificación del TDAH del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales-IV (DSM-IV ADHD RS) y la Escala de discapacidad de Sheehan (SDS) desde el inicio hasta el final de la fase de confirmación de 9 semanas y el porcentaje de los fracasos del tratamiento durante los 6 meses de la fase de mantenimiento del efecto	725 de 863 pacientes seleccionados fueron asignados al azar a 40 (N= 181), 60 (N =182) u 80 mg (N=181) MPH-LA o placebo (N=181), y 584 (80,6%) completaron . 489 (83,7%) de los que completaron fueron reasignados al azar a la fase de mantenimiento de efecto doble ciego y 235 (48,1%) de ellos completaron. La mejora con respecto al valor inicial en DSM-IV ADHD RS ( $p < 0,0001$ para todas las comparaciones) y SDS (40 mg, $P = 0,0003$ ; 60 mg, $p = 0,0176$ ; 80 mg, $P < 0,0001$ ) las puntuaciones totales fueron significativamente mayores frente a placebo para todas las dosis de MPH-LA. La tasa de fracaso del tratamiento fue significativamente menor con MPH-LA (21,3%) en comparación con placebo (49,6%) durante la fase de mantenimiento de efecto de 6 meses. El perfil de seguridad fue consistente con el perfil de MPH-LA en niños; El porcentaje de eventos adversos graves fue comparable entre todos los brazos de MPH-LA (1,3%) y placebo (1,5%), mientras que el porcentaje de eventos adversos fue mayor en los brazos de MPH-LA	A	1	0,98	59

Cuadro 5.6: Tabla de Resultados 6.(G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja)

(n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
15	(Froehlich et al., 2011)	2011	EEUU	Ensayo clínico	1 año	89	Este estudio examinó el papel de cuatro genes candidatos relacionados con las catecolaminas en la modulación de la respuesta a la dosis de metilfenidato (MPH)	89 niños sin experiencia en estimulantes con TDAH de 7 a 11 años participaron en un ensayo cruzado, doble ciego y aleatorizado de MPH de acción prolongada. Los padres y maestros evaluaron la respuesta de cada niño con placebo y tres niveles de dosis de MPH utilizando las escalas de calificación de Vanderbilt ADHD. Los niños fueron genotipados en busca de polimorfismos en la región no traducida 3' del transportador de dopamina (DAT), exón 3 en el receptor de dopamina D (4) (DRD4), codón 158 en la catecol-O-metiltransferasa y el promotor adrenérgico del receptor alfa(2A)	Las interacciones gen por dosis más estadísticamente significativas se observaron en los síntomas hiperactivos-impulsivos para los polimorfismos DRD4 y DAT, y los participantes que carecían del alelo DAT de 10 repeticiones mostraron mayores mejoras en los síntomas al aumentar la dosis en comparación con los portadores de 10 repeticiones ( $p = 0,008$ ) y aquellos que carecen del alelo de 4 repeticiones de DRD4 muestran menos mejora en las dosis de MPH en comparación con los portadores de 4 repeticiones ( $p = 0,02$ ). Este estudio sugiere que los polimorfismos DAT y DRD4 pueden estar asociados con la variabilidad individual en la respuesta a la dosis de MPH, aunque se requiere más investigación en muestras más grandes para confirmar estos hallazgos y su utilidad clínica	A	1	3,22	233

Cuadro 5.7: Tabla de Resultados 7. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja)  
(n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

N°	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
16	(Sayer et al., 2016)	2016	EEUU	Ensayo clínico	1 año	207	Este estudio examina los efectos cardiovasculares (CV) de la guanfacina de liberación inmediata (GUAN-IR), dexametilfenidato de liberación prolongada (DMPH) y su combinación (COMB) durante el tratamiento agudo y a largo plazo de jóvenes con déficit de atención / hiperactividad trastorno	Doscientos siete participantes de entre 7 y 14 años se inscribieron en un ensayo aleatorizado doble ciego de 8 semanas de GUAN-IR (1 – 3 miligramos (mg)/día), DMPH (5 – 20 mg / día) o COMB, con dosificación fija-flexible y titulada para una respuesta conductual óptima. La frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica (PA), la PA diastólica y los electrocardiogramas se evaluaron al inicio del estudio, al final de la optimización ciega y durante una fase de mantenimiento abierta de 1 año. Durante la titulación aguda, GUAN-IR disminuyó la frecuencia cardíaca, la PA sistólica y la PA diastólica; DMPH aumentó la frecuencia cardíaca, la PA sistólica, la PA diastólica y el intervalo QT (QTc) corregido; COMB aumentó la presión arterial diastólica, pero no tuvo efectos sobre la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica o el QTc. Durante el mantenimiento, las disminuciones de la frecuencia cardíaca asociadas con GUAN-IR y los aumentos de la PA sistólica asociados con la DMPH volvieron a los valores iniciales. Otras variables en los tres grupos permanecieron sin cambios desde el final de la titulación ciega. No hubo interrupciones debido a eventos adversos CV	GUAN-IR, DMPH y COMB fueron bien tolerados y se observaron los cambios esperados en los parámetros CV durante la titulación aguda se observaron en los grupos GUAN-IR y DMPH, y los valores de COMB cayeron de manera intermedia entre los otros dos grupos de tratamiento. No se produjeron eventos CV graves en ningún participante. Los cambios CV asociados con GUAN-IR y DMPH generalmente regresaron a los valores iniciales con terapia sostenida. Estos datos sugieren que el tratamiento con COMB podría atenuar los efectos CV a largo plazo de GUAN-IR y la monoterapia estimulante, posiblemente reduciendo el riesgo de los cambios peores, pero estadísticamente significativos asociados con cualquiera de los tratamientos	A	1	3,22	233

Cuadro 5.8: Tabla de Resultados 8. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja)  
(n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
17	(Wigal et al., 2015)	2015	EEUU	Ensayo clínico	1 año	221	El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia (primaria) y la seguridad y tolerabilidad (secundaria) de MPH-MLR en comparación con placebo en niños y adolescentes de 6 a 18 años con TDAH.	Un total de 221 pacientes completaron la PAD. El criterio de valoración principal tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos ( $p = 0,0046$ ) y los sitios ( $p = 0,0018$ ), y la covariable inicial hizo una contribución significativa ( $p < 0,0001$ ). A medida que aumentó la dosis de MPH-MLR, mejoró la puntuación total de ADHD-RS-IV; las dosis de 20 y 40 mg fueron estadísticamente diferentes ( $p = 0,0145$ y $p = 0,0011$ , respectivamente) del placebo. Las mujeres respondieron de manera diferente que los hombres ( $p = 0,0238$ ), hubo una diferencia significativa entre los tratamientos para los hombres pero no para las mujeres, en parte porque sólo un tercio de los sujetos eran mujeres y en parte porque algunas mujeres que recibieron placebo tuvieron una mejoría considerable durante la PAD. De manera similar, las subescalas ADHD-RS-IV y las puntuaciones CGI-I al final del DBP también mostraron una mayor mejora a medida que aumentaba la dosis de MPH-MLR. Durante la fase de etiqueta abierta, las puntuaciones totales de ADHD-RS-IV mejoraron (cambio medio desde el valor inicial $-22,5$ ) y se correlacionaron a medida que aumentaba la dosis de MPH-MLR; Las puntuaciones CGI-I también mejoraron. No se observaron EA inesperados	En pacientes tratados con MPH-MLR se observaron mejoras relacionadas con la dosis en las puntuaciones de ADHD-RS-IV que excedieron las de placebo	A	1	1,52	155

Cuadro 5.9: Tabla de Resultados 9.(G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja)

(n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
18	(Bédard et al., 2015)	2015	EEUU	Ensayo clínico	2 semanas	102	Este estudio examinó los efectos de la atomoxetina (ATX) y el metilfenidato OROS (MPH) en las medidas de laboratorio de control inhibitorio y atención en jóvenes con TDAH. Se planteó la hipótesis de que ambos tratamientos mejorarían el rendimiento, pero los perfiles de respuesta serían diferentes porque los medicamentos funcionan a través de diferentes mecanismos	MPH tiene mayores efectos que ATX en las medidas CPT de atención sostenida en jóvenes con TDAH. Sin embargo, la disociación del cambio cognitivo y conductual con el tratamiento indica que las medidas de CPT no pueden considerarse sustitutos de la mejoría sintomática. Se indican más investigaciones sobre la disociación de los criterios de valoración cognitivos y conductuales del TDAH	Los cambios en el rendimiento con el tratamiento no se correlacionaron con los cambios en los síntomas del TDAH	A	1	322	202
19	(Janssen et al., 2017)	2017	Holanda	Ensayo clínico	semanas		El objetivo del trabajo es ver las diferencias en el comportamiento de los pacientes con TDAH con MFD y sin tratamiento. Se exploraron las curvas de aprendizaje individuales y se correlacionaron con los cambios de comportamiento en los síntomas del TDAH. A lo largo de la formación	Este estudio muestra que los niños con TDAH pueden controlar los estados del EEG durante el neurofeedback, aunque la falta de correlatos conductuales puede indicar una transferencia insuficiente al funcionamiento diario o un refuerzo de confusión de la actividad electromiográfica	El neurofeedback se aplica ampliamente como intervención no farmacológica dirigida a reducir los síntomas del TDAH, aunque la eficacia no se ha establecido de manera inequívoca. Los cambios neuronales durante la intervención de neurofeedback que se asemejan al aprendizaje pueden proporcionar evidencia crucial de la viabilidad y especificidad de esta intervención	A	1	1,59	90
20	(Lion-François et al., 2014)	2014	Francia	Ensayo clínico	9 semanas	39	El tratamiento con metilfenidato (MPD) ha mejorado las dificultades de aprendizaje en el TDAH al actuar sobre los neurotransmisores. Nuestro objetivo fue evaluar su eficacia sobre síntomas similares al TDAH en niños con neurofibromatosis tipo 1 (7 – 12 años)	Se incluyeron 39 pacientes entre abril de 2004 y diciembre de 2010. 20 participantes recibieron MPD y 19 placebo durante el primer período. Todos completaron la prueba. MPD disminuyó el Conners simplificado en 3,9 puntos (+/- 1,1, $p = 0,0003$ ).	Este es el primer ensayo controlado aleatorio que muestra el beneficio a corto plazo de la MPD en las puntuaciones de Conners simplificado en niños con NFI	A	1	1,28	100

Cuadro 5.10: Tabla de Resultados 10. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
21	(Ramtvedt et al, 2014)	2014	Noruega	Ensayo clínico	6 semanas	34	El propósito de este estudio fue investigar si la disponibilidad de dextroanfetamina combinada con MFD brinda la oportunidad de minimizar los eventos adversos en un ensayo pediátrico de estimulantes para el tratamiento por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)	Los perfiles de efectos secundarios de la dextroanfetamina y el MFD parecieron similares a nivel de grupo. El insomnio y la disminución del apetito fueron los únicos eventos adversos asociados con los estimulantes en comparación con el placebo. No se detectó un aumento significativo de condiciones de placebo a estimulantes en los ítems de SERS que reflejaran síntomas emocionales. La dextroanfetamina y el MFD no difirieron entre sí en ningún elemento de SERS, excepto que la dextroanfetamina se asoció con una mayor gravedad de "insomnio" y una mayor prevalencia de "inusualmente eficaz". Los análisis de un solo sujeto mostraron que se informaron uno o más eventos adversos en 14 niños (41%), y se distribuyeron uniformemente entre aquellos con dextroanfetamina como el fármaco que mostró la mayor reducción en sus síntomas de TDAH ("el mejor fármaco") y aquellos con MFD como su mejor droga. Entre los niños en los que ambos estimulantes se asociaron con una disminución de los síntomas del TDAH, se encontró una diferencia clínicamente válida entre los dos estimulantes en la puntuación total de eventos adversos en 7 (39%) de los 18 casos. En estos niños, la disponibilidad de ambos estimulantes brindó la oportunidad de minimizar los eventos adversos, mientras se mantenía una reducción de los síntomas del TDAH.	La disponibilidad tanto de dextroanfetamina como de MFD puede contribuir a minimizar los eventos adversos en una submuestra de niños en ensayos pediátricos con estimulantes para el TDAH	A	1	322	202
22	(McCracker et al, 2016)	2016	EEUU	Ensayo clínico	8 semanas	207	El estudio probó la hipótesis de que los efectos combinados de un agonista dopaminérgico y noradrenérgico, d-MFD de liberación prolongada (DMPH) con guanfacina (GUAN), un agonista del receptor alfa2A, serían clínicamente superiores a cualquier monoterapia y tendrían la misma tolerabilidad	No se produjeron eventos cardiovasculares graves. La sedación, somnolencia, letargo y fatiga fueron mayores en ambos grupos de guanfacina. Todos los tratamientos fueron bien tolerados	COMB mostró evidencia de beneficios clínicos sobre monoterapias, reflejando las ventajas de un mayor agonismo combinado dopaminérgico y alfa2A. Los efectos adversos fueron de leves a moderados, y el tratamiento con COMB no mostró diferencias en seguridad o tolerabilidad	A	1	3.32	233

Cuadro 5.11: Tabla de Resultados 11. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
23	(Spencer et al., 2018a)	2018	EEUU	Ensayo clínico	6 meses	36	Este estudio evaluó si la combinación de naltrexona con MFD es bien tolerada y al mismo tiempo conserva los beneficios clínicos de los estimulantes en sujetos con TDAH. Los hallazgos apoyan el concepto de combinar antagonistas de los receptores opioides con estimulantes para proporcionar una formulación estimulante eficaz con menos potencial de abuso	37 sujetos que experimentaron euforia (leve) inducida por estimulantes en una visita inicial comenzaron en el ensayo abierto de MFD SO-DAS y se asignaron al azar a naltrexona 50 mg o placebo. Treinta y un sujetos completaron el estudio hasta la semana 3 y 25 lo completaron hasta la semana 6. Durante 6 semanas de tratamiento ciego con naltrexona y MFD abierto, la coadministración de naltrexona con MFD no interfirió con la efectividad clínica del MFD para los síntomas del TDAH. Además, la combinación de naltrexona y MFD no produjo un aumento de los eventos adversos en comparación con el MFD solo.	Los sujetos eran adultos con TDAH pre-seleccionados por haber experimentado euforia con una dosis de prueba de MFD de liberación inmediata. La medida de resultado primaria fue la Escala de informe de síntomas del investigador de TDAH en adultos (AISRS)	A	1	0,815	81
24	(Bilder et al., 2016)	2016	EEUU	Ensayo clínico	8 semanas	182	Estudio de respuesta al MFD en casos y controles en niños con aprendizaje lento que además tienen TDAH	El grupo de TDAH mostró un deterioro de la memoria de trabajo en relación con el grupo de comparación no clínica (tamaño del efecto = -0,53 unidades SD). Los tratamientos difirieron en los efectos sobre la memoria de trabajo, pero no en otros dominios cognitivos. El tratamiento combinado mejoró la memoria de trabajo más	Un grupo de comparación no clínico (n=93) se sometió a pruebas de referencia y un subconjunto se volvió a probar 8 semanas después (n=38). Los análisis examinaron los efectos del tratamiento en cuatro dominios cognitivos (memoria de trabajo, inhibición de la respuesta, tiempo de reacción y variabilidad del tiempo de reacción) contruados a partir de 20 variables	A	1	3,32	233

Cuadro 5.12: Tabla de resultados 12. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
25	(Ramtvedt et al, 2013)	2010	Noruega	Ensayo clínico	6 semanas	36	El propósito de este estudio fue investigar los beneficios clínicos de la inclusión tanto de dextroanfetamina como de metilfenidato en ensayos de estimulantes	Los análisis grupales encontraron efectos de tratamiento significativos de tamaño similar para los dos estimulantes en ambas medidas de resultado. Los análisis de un solo sujeto revelaron que cada estimulante produjo una respuesta favorable en 26 niños; sin embargo, un niño individual frecuentemente respondió cualitativa o cuantitativamente diferente a los dos estimulantes. Al incluir ambos estimulantes en el ensayo, el número de respondedores favorables aumentó de 26 (72 %) a 33 (92 %). En los niños con respuestas favorables de fuerza desigual a los dos estimulantes, un cambio de un fármaco inferior al mejor fármaco se asoció con un aumento medio del 64 % en la puntuación de fuerza de respuesta general, según lo medido por el cuestionario de TDAH	La probabilidad de una respuesta favorable y una fuerza de respuesta óptima aumenta al incluir ambos estimulantes en la prueba de estimulantes	A	1	15	81
26	(Childress et al, 2017)	2017	Noruega	Ensayo clínico	1 semana	85	Este estudio buscó determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de esta nueva fórmula de MPH XR-ODT en niños en edad escolar con TDAH en un entorno de aula de laboratorio	La eficacia se evaluó mediante las puntuaciones de atención, deportación y combinadas de Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn y Pelham (SKAMP) junto con las evaluaciones de la Medida de rendimiento del producto permanente (PERMP; Intento y correcto). El inicio y la duración de la acción del fármaco también se evaluaron como criterios de valoración secundarios clave. Las evaluaciones de seguridad incluyeron eventos adversos (EA), exámenes físicos, electrocardiogramas (ECG) y la Escala de calificación de gravedad del suicidio de Columbia (C-SSRS)	MPH XR-ODT fue eficaz y bien tolerado para el tratamiento de niños con TDAH en un aula de laboratorio	A	1	1,00	81

Cuadro 5.13: Tabla de resultados 13. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
27	(Zheng et al., 2015)	2015	China	Ensayo clínico	12 semanas	128	El estudio es prospectivo, multicéntrico, abierto y auto-controlado, reclutó a 153 niños chinos en edad escolar con TDAH y 41 niños sin TDAH. Los niños con TDAH fueron tratados con OROS-MPH una vez al día (18 mg, 36 mg o 54 mg). Los criterios de valoración principales fueron la falta de atención/hiperactividad (E/S) con la escala de calificación de comportamiento de agresión conner (IOWA) y la prueba de extensión de dígitos en la semana 12 en comparación con el valor inicial. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la subescala de oposición / desafío (O/D) de IOWA, Clinical Global Impression (CGI), Prueba de codificación, Prueba de palabras de color de Stroop, Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST), rendimiento académico en exámenes escolares calificados por el maestro y seguridad en la semana 12 en comparación con la línea de base. Todos los niños recibieron la misma frecuencia de prueba operativa cognitiva para evitar el posible sesgo causado por el entrenamiento	128 pacientes fueron evaluados con evaluaciones cognitivas. El tratamiento con OROS-MPH mejoró significativamente las puntuaciones de la subescala de E/S de IOWA. Conners en la semana 12 ( $3,8 + / - 2,3$ ) frente al valor inicial ( $10,0 + / - 2,4$ ; $p < 0,0001$ ). Las puntuaciones de la prueba de extensión de dígitos mejoraron significativamente ( $P < 0,0001$ ) con una alta tasa de remisión ( $81,1\%$ ) en la semana 12 en comparación con el valor inicial. Se observó una mejora significativa ( $P < 0,0001$ ) en la subescala O/D de IOWA, CGI, prueba de codificación, prueba de palabras de color de Stroop, WCST y rendimiento académico en la semana 12 frente al valor inicial. Se notaron muy pocas mejoras relacionadas con la práctica en el grupo sin TDAH en la semana 12 en comparación con el valor inicial. No se informaron eventos adversos graves ni muertes	El tratamiento con OROS-MPH controló eficazmente los síntomas del TDAH y mejoró significativamente el rendimiento académico y la función cognitiva de los niños chinos en edad escolar con TDAH. Se encontró que el tratamiento era seguro y generalmente bien tolerado durante 12 semanas	B	3	0,45	58
28	(Wigal et al., 2011)	2011	EEUU	Ensayo clínico	12 semanas	78	El estudio investigó los beneficios clínicos de la inclusión tanto de dextroamfetamina como de MFD en ensayos de estimulantes	Los análisis grupales encontraron efectos de tratamiento significativos de tamaño similar para los dos estimulantes. Los análisis de un solo sujeto revelaron que cada estimulante produjo una respuesta favorable en 26 niños; sin embargo, un niño individual frecuentemente respondió cualitativa o cuantitativamente diferente a los dos estimulantes. Al incluir ambos estimulantes en el ensayo, el número de respondedores favorables aumentó de 26 (72 %) a 33 (92 %). En los niños con respuestas favorables de fuerza desigual a los dos estimulantes, un cambio de un fármaco inferior al mejor fármaco se asoció con un aumento medio del 64 % en la puntuación de fuerza de respuesta general, según el cuestionario de TDAH	La probabilidad de una respuesta favorable y una fuerza de respuesta óptima aumenta al incluir ambos estimulantes en la prueba de estimulantes	A	1	1,00	81

Cuadro 5.14: Tabla de resultados 14. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones- Sesgo	G	Q	SJR	H
29	(Wigal et al., 2013)	2013		Ensayo clínico	2 semanas	45	El propósito de este estudio fue determinar la eficacia de NWP06, una nueva formulación líquida de liberación prolongada (ER) de MFD, en comparación con placebo en el tratamiento de TDAH en niños en una escuela de laboratorio	Las medidas de eficacia incluyeron pruebas de matemáticas de la escala de calificación de Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn y Pelham (SKAMP), medida de rendimiento de producción permanente y combinada (PERMP), medidas antes de la dosis y en 0,75, 2, 4, 8, 10 y 12 horas después de la dosis en cada día de clase de laboratorio. Las evaluaciones de seguridad incluyeron examen físico, electrocardiograma (ECG) de detección, signos vitales, pruebas de laboratorio clínico, medidas de eventos adversos y evaluación de tendencias suicidas con la escala de clasificación de gravedad del suicidio de Columbia	El tratamiento con NWP06 redujo eficazmente los síntomas del TDAH en niños comenzando a los 45 minutos y continuando durante 12 horas después de la dosis NWP06 fue bien tolerado	A	1	1	81
30	(Riggs et al., 2011)	2011	EEUU	Ensayo clínico	16 semanas	303	Evaluar la eficacia y seguridad del metilfenidato de liberación osmótica (OROS-MPH) en comparación con placebo para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) y el impacto en los resultados del tratamiento con sustancias en adolescentes que reciben simultáneamente terapia cognitivo-conductual (TCC) para trastornos por uso de sustancias (SUD). Las medidas de resultado primarias incluyeron las siguientes: para el TDAH, la Escala de Calificación del TDAH administrada por un médico (ADHD-RS), informante adolescente; para el uso de sustancias, días de uso informados por adolescentes en los últimos 28 días. Las medidas de resultado secundarias incluyeron ADHD-RS de los padres y exámenes semanales de drogas en orina (UDS)	No hubo diferencias de grupo en la reducción de las puntuaciones de ADHD-RS (OROS-MPH: -19,2, intervalo de confianza (IC) del 95%, -17,1 a -21,2; placebo, -21,2, IC del 95%, -19,1 a -23,2) o reducción de los días de consumo de sustancias (OROS-MPH: -5,7 días, IC del 95%, 4,0 - 7,4; placebo: -5,2 días, IC del 95%, 3,5 - 7,0). Algunos resultados secundarios favorecieron a OROS-MPH, incluidas puntuaciones de ADHD-RS de los padres más bajas en 8 (diferencia media = 4,4, IC del 95%, 0,8 - 7,9) y 16 semanas (diferencia media=6,9; IC del 95%, 2,9 - 10,9) y más UDS negativo en OROS-MPH (media=3,8) en comparación con placebo (media=2,8; $p = 0,04$ )	OROS-MPH no mostró mayor eficacia que el placebo para el TDAH o en la reducción del consumo de sustancias en los adolescentes que reciben simultáneamente TCC individual para el TUS concurrente. Sin embargo, OROS-MPH se toleró relativamente bien y se asoció con una mejora clínica modestamente mayor en algunas medidas de resultado secundarias de TDAH y sustancias	A	1	3,23	233

Cuadro 5.15: Tabla de resultados 15. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
31	(Wigal et al., 2014)	2014	EEUU	Ensayo clínico	12 semanas	20	El propósito de este estudio fue evaluar el tiempo de inicio y el curso temporal de la eficacia durante 12,0 horas de formulación de metilfenidato en perlas multicapa de liberación prolongada (MPH-MLR) en comparación con placebo en niños de 6 a 12 años con atención. TDAH en un entorno escolar de laboratorio	La población evaluable incluyó 20 participantes. La puntuación media de mínimos cuadrados post-dosis de SKAMP-Total fue mayor para el placebo que para el MPH-MLR (2,18 frente a 1,32, respectivamente; $p = 0,0001$ ), lo que indica menos síntomas con la terapia con MPH-MLR que con el placebo. No se observaron diferencias en la puntuación total de SKAMP entre los participantes que recibieron la secuencia 1 o la secuencia 2. De cada una de las horas 1,0 – 12,0, la puntuación media de SKAMP-Total por mínimos cuadrados fue significativamente menor para aquellos que recibieron MPH-MLR que para aquellos que recibieron placebo ( $p \leq 0,261$ ). No se observaron eventos adversos graves ni hallazgos de seguridad nuevos o inesperados durante el estudio	MPH-MLR mostró una disminución significativa en las puntuaciones de SKAMP en comparación con el placebo en niños con TDAH de 6 a 12 años de edad, lo que indica una disminución de los síntomas del TDAH. El inicio estimado se observó dentro de 1,0 hora y la duración se midió a 12,0 horas después de la dosis	A	1	1,00	81
32	(Hammer et al., 2012)	2011	EEUU	Ensayo clínico	4 semanas	203	El objetivo principal de este estudio es utilizar IH MRS para medir las diferencias en la bioquímica cerebral entre adolescentes con y sin TDAH, y evaluar los cambios en la bioquímica cerebral, antes y después del tratamiento estimulante en jóvenes con TDAH	Los sujetos con TDAH eran adolescentes médicamente sanos tratados de forma abierta con OROS MPH (dosis media: 54 mg/día; 0,90 mg/kg / día). Los sujetos con TDAH fueron escaneados antes y después del tratamiento con OROS MPH. Los comparadores sanos se escanearon una vez. Los estudios de espectroscopia de resonancia magnética (RM) se realizaron en un escáner de RM Varian Unity/Inova 4,0T; Los espectros de protones se adquirieron de la corteza cingulada anterior (ACC). Los datos se analizaron utilizando MANOVA y ANOVA de medición repetida. Se observaron proporciones de metabolitos más altas (glutamato/mioinositol, glutamina/mioinositol, glutamato + glutamina/ mioinositol) en el ACC en sujetos con TDAH no tratados en comparación con los controles y en jóvenes con TDAH tratados; estas diferencias de grupo no alcanzaron el umbral a priori de significación estadística	Estos hallazgos preliminares sugieren la presencia de anomalías glutamatérgicas en adolescentes con TDAH, que pueden normalizarse con el tratamiento con MPH. Se necesitan estudios controlados de muestra más grande para confirmar estos hallazgos preliminares	A	1	2,4	64

Cuadro 5.16: Tabla de resultados 16. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
33	(Nagy et al., 2016)			Ensayo clínico	9 semanas	267	Un objetivo secundario de este ensayo clínico aleatorizado, controlado con activos, cabeza a cabeza, doble ciego y con dosis optimizadas fue comparar los efectos del dimetilato de lisdexanfetamina (LDX) y la atomoxetina (ATX) sobre el deterioro funcional en niños y adolescentes con TDAH	Los pacientes de 6 a 17 años con una puntuación total en la Escala de Calificación IV para el TDAH $\leq 28$ y una respuesta inadecuada al tratamiento con MFD (juzgados por los investigadores) fueron aleatorizados (1 : 1) a LDX o ATX una vez al día durante 9 semanas. Los padres / tutores completaron la Escala de calificación de deterioro funcional de Weiss-Informe de padres (WFIRS-P) al inicio y en la semana 9 o terminación anticipada. Los valores de p fueron nominales y no se corrigieron para comparaciones múltiples. De 267 pacientes aleatorizados, 200 completaron el estudio (LDX 99, ATX 101). Al inicio del estudio, la puntuación total media de WFIRS-P en el grupo LDX fue 0,95 (desviación estándar (DE) 0,474; intervalo de confianza (IC) del 95% 0,874, 1,03) y en el grupo ATX fue 0,91 (0,513; 0,82, 1,00). Las puntuaciones en todos los dominios WFIRS-P mejoraron desde el inicio hasta el punto final en ambos grupos, con cambios medios de mínimos cuadrados en la puntuación total de $-0,354$ (IC del 95%: $-0,42, -0,29$ ) para LDX y $-0,274$ ( $-0,33, -0,20$ ) para ATX. La diferencia entre LDX y ATX fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) para los dominios Aprendizaje y Escuela (tamaño del efecto de LDX vs ATX, 0.43) y Actividades Sociales (0.34) y para la puntuación total (0.27)	Amos tratamientos redujeron el deterioro funcional en niños y adolescentes con TDAH; LDX fue estadísticamente significativamente más eficaz que ATX en dos de los seis dominios y en la puntuación total	A	1	1,59	90

Cuadro 5.17: Tabla de resultados 17. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
34	(Spencer et al., 2018b)	2018	EEUU y Noruega	Ensayo clínico	6 semanas	120	Las dosis supratrapéuticas de MFD activan los receptores opioides, que están relacionados con la euforia. Este estudio evaluó si la naltrexona, un antagonista mixto de opioides, puede atenuar los efectos eufóricos de los estimulantes, minimizando así su potencial de abuso en sujetos con TDAH	El MFD del sistema de absorción oral de fármacos esteroideal (SODAS-MPH) se administró dos veces al día, se ajustó a 1 mg/kg/d durante 3 semanas y se continuó durante 3 semanas adicionales según la respuesta y los efectos adversos. Los sujetos eran adultos con TDAH preseleccionados por haber experimentado euforización con una dosis de prueba oral de 60 mg de MFD de liberación inmediata (IR-MPH). Los hallazgos preclínicos se extienden a los humanos y muestran que la naltrexona puede mitigar la euforia asociada a estimulantes. Nuestros hallazgos apoyan la realización de estudios adicionales que combinen antagonistas de los receptores opioides con estimulantes para reducir el potencial de abuso.	37 sujetos que experimentaron euforia (leve) inducida por estimulantes en una visita inicial se iniciaron en el ensayo abierto de SODAS-MPH y se asignaron al azar a naltrexona 50 mg/d o placebo. Treinta y un sujetos completaron hasta la semana 3 y 25 completaron hasta la semana 6. La naltrexona disminuyó significativamente el efecto eufórico de IR-MPH durante la fase de titulación de riesgo elevado (resultado primario; primeras 3 semanas) ( $\chi^2 = 5.0$ , $P = 0.02$ ) pero no la fase de mantenimiento (semanas 4 – 6) ( $\chi^2 = 0.22$ , $p = 0.64$ ) del tratamiento con SODAS-MPH.	A	1	1,83	199
35	(Ricketts et al., 2018)	2018	EEUU	Ensayo clínico	6 semanas	576	Este estudio examinó la frecuencia de los problemas del sueño y los efectos de la medicación estimulante, la terapia conductual y su combinación sobre los problemas del sueño en jóvenes con TDAH. Este estudio también exploró la influencia de las características de referencia dimensionales del subtipo de síntomas del TDAH y la comorbilidad psiquiátrica en los resultados del sueño	El grupo combinado mostró una reducción estadísticamente significativa en el total de problemas de sueño ( $z = -5.81$ , $p < 0.001$ ). Las reducciones en el total de problemas de sueño en metilfenidato ( $z = -3.11$ , $p = 0.05$ ), terapia conductual ( $z = -2.99$ , $p = 0.08$ ) o atención comunitaria ( $z = -1.59$ , $p > 0.99$ ) no alcanzaron significación estadística. El cambio en los síntomas psiquiátricos no modificó significativamente el cambio en los problemas totales del sueño por asignación de tratamiento. Una mayor gravedad del trastorno negativista desafiante en la línea de base predijo una menor reducción en los problemas totales de sueño, $\chi^2(1) = 3.86$ , $p < 0.05$	Los resultados sugieren que la combinación de metilfenidato y terapia conductual es eficaz para reducir los problemas de sueño informados por los padres en niños pequeños con el tipo combinado de TDAH en relación con la atención comunitaria. Sin embargo, deben examinarse los posibles efectos de mejora de los tratamientos en modificación de conducta, terapia (es decir, metilfenidato, terapia conductual). Se necesita una replicación futura para confirmar los hallazgos	A	1	1,00	81

Cuadro 5.18: Tabla de resultados 18. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
36	(Coghill et al, 2013)	201	Holanda	Ensayo clínico	6 semanas	330	Este estudio evaluó la eficacia y seguridad del dimetilhidato de lisdextamfetamina (LDX) en comparación con placebo en niños y adolescentes con TDAH en Europa. El MFD del sistema oral de liberación osmótica (OROS-MPH) se incluyó como grupo de referencia	Los pacientes (de 6 a 17 años de edad) con una puntuación total de la escala de calificación de TDAH inicial versión IV (ADHD-RS-IV) $\leq$ 28 fueron aleatorizados (1:1:1) a LDX de dosis optimizada (30, 50 o 70 mg/día), OROS-MPH (18, 36 o 54 mg/día) o placebo durante 7 semanas. Las medidas de eficacia primarias y secundarias clave fueron la calificación ADHD-RS-IV calificada por el investigador y la calificación Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I), respectivamente. Las evaluaciones de seguridad incluyeron eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE), electrocardiogramas y signos vitales. De 336 pacientes asignados al azar, 196 completaron el estudio. La diferencia entre LDX y placebo en el cambio medio de mínimos cuadrados en la puntuación total de ADHD-RS-IV desde el inicio hasta el punto final fue -18,6 (intervalo de confianza (IC) del 95 %: -21,5 a -15,7) ( $p < 0,001$ ; tamaño del efecto, 1,80). La diferencia entre OROS-MPH y placebo en el cambio medio de mínimos cuadrados en la puntuación total de ADHD-RS-IV desde el inicio hasta el punto final fue -13,0 (IC del 95 %: -15,9 a -10,2) ( $p < 0,001$ ; tamaño del efecto, 1,26). Las proporciones (IC del 95 %) de pacientes que mostraron una mejoría (CGI-I de 1 o 2) al final del estudio fueron 78 % (70 - 86), 14 % (8 - 21) y 61 % (51 - 70) para LDX, placebo y OROS-MPH	Los TEAE más comunes para LDX fueron disminución del apetito, dolor de cabeza e insomnio. Los cambios medidos en los signos vitales fueron modestos y consistentes con el perfil conocido de LDX. LDX fue eficaz y generalmente bien tolerado en niños y adolescentes con TDAH	A	1	1,65	107

Cuadro 5.19: Tabla de resultados 19. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
37	(Fageera et al., 2018)	2018	Holanda	Ensayo clínico	6 semanas	330	Este estudio tiene como objetivo cuantificar la respuesta al placebo (RP) en niños con TDAH según la evaluación de padres y maestros y explorar algunos de sus determinantes	540s con TDAH (de 6 a 12 años) fueron reclutados para un ensayo cruzado aleatorio, doble ciego, controlado con placebo con MFD. La principal variable de resultado fue el Índice Global de Conners (CGI), basado en la evaluación de la conducta por parte de los padres (CGI-P) y el maestro (CGI-T). La RP se calculó como la diferencia entre las puntuaciones CGI-P/T al inicio y la semana de placebo. Hubo una RP muy significativa según la evaluación de los padres y maestros ( $p < 0,001$ ). La magnitud de la RP evaluada por los padres fue mayor (10,57 puntos) en comparación con la evaluada por los profesores (3,93 puntos)	Los determinantes de la RP fueron diferentes entre padres y maestros. Para los padres, los ingresos, el estado civil, la educación, el tabaquismo materno durante el embarazo y la exposición previa a psicoestimulantes (PPE) mostraron un efecto significativo sobre la RP. Para los maestros, solo la etnia y el EPP tuvieron un efecto. El patrón de RP reveló dos perfiles distintos que pueden arrojar algo de luz sobre los mecanismos implicados en RP. La RP en niños con TDAH varía según el entorno de las observaciones y el evaluador. Se han identificado varios factores psicosociales como moduladores de la RP. Esto es relevante para el diseño e interpretación de ensayos clínicos y para la práctica clínica	A	1	1,15	70
38	(Lin et al., 2014)	2014		Ensayo clínico	15 semanas	340	El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de edivoxetina (LY2216684), un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina, en pacientes pediátricos con TDAH	Se realizó un estudio de dosis fija, aleatorizado, doble ciego, de 8 semanas en pacientes de 6 a 17 años de edad, que fueron aleatorizados por dos estratos: 1) Pacientes con uso previo de estimulantes aleatorizados a placebo, edivoxetina 0,1 mg/kg/día, brazos de 0,2 mg/kg/día o 0,3 mg/kg/día en una proporción 1:1:1; 2) Pacientes sin tratamiento previo con estimulantes aleatorizados a placebo, edivoxetina 0,1 mg/kg/día, 0,2 mg/kg/día, 0,3 mg/kg/día o MFD del sistema oral de liberación osmótica (OROS MPH) (18 – 54 mg / día según el peso corporal) brazos en una proporción de 1:1:1:1. La medida de eficacia principal fue el cambio de la línea de base a la semana 8 de la puntuación total de la Escala de Calificación del TDAH (ADHD-RS) para edivoxetina 0,2 mg/kg/día y 0,3 mg/kg/día.	La edivoxetina a dosis de 0,2 mg/kg/día y 0,3mg/kg/día demostró eficacia en el tratamiento del TDAH, a pesar de la presencia de una respuesta considerable al placebo. No hubo efectos adversos inesperados	A	1	2,01	128

Cuadro 5.20: Tabla de resultados 20. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
39	(Buttelhar et al., 2012)	2013	Suiza y Alemania	Ensayo clínico	52 semanas	156	El MFD se prescribe ampliamente para adultos con TDAH, pero faltan datos sobre el tratamiento a largo plazo y el mantenimiento del efecto. El sistema oral de liberación osmótica-metilmetilidato (OROS-MPH) se evaluó en un estudio de etiqueta abierta de 52 semanas en sujetos que habían completado previamente un ensayo controlado con placebo a corto plazo y una extensión de etiqueta abierta a corto plazo.	La eficacia se evaluó mediante las escalas de calificación de TDAH en adultos de Conners calificadas por investigadores y sujetos (CAARS: O-SV y CAARS:SS) y la Impresión clínica global: gravedad (CGI-S), escala de discapacidad de Sheehan (SDS) y calidad del Cuestionario de Disfrute y Satisfacción de la Vida (Q-LES-Q). Los sujetos que completaron $\geq 52$ semanas de tratamiento fueron elegibles para una fase de abstinencia aleatoria controlada con placebo de 4 semanas en la que se evaluó la pérdida del efecto del tratamiento mediante CAARS: O-SV y CGI-S. En la fase abierta ( $n = 156$ ), la puntuación media de CAARS: O-SV disminuyó desde el inicio en $1,9 + / - 7,8$ ( $p < 0,01$ ), y se observaron pequeñas mejoras estadísticamente significativas desde el inicio para CAARS: SS, CGI-S y SDS. En la fase de doble ciego (OROS-MPH, $n = 23$ ; placebo, $n = 22$ ), CAARS: O-SV aumentó desde el valor inicial de doble ciego en los brazos de OROS-MPH y placebo ( $4,0 + / - 7,6$ frente a $6,5 + / - 7,8$ , no estadísticamente significativo)	La interacción mostró que OROS-MPH mejoró los resultados del SUD en adolescentes con trastorno de conducta comórbida en comparación con el placebo. Si bien el TUS grave puede requerir un tratamiento psicossocial más intensivo, OROS-MPH puede mejorar los resultados del tratamiento de sustancias en adolescentes con problemas comórbidos de atención y conducta	A	1	1,07	101
40	(Tamm et al., 2013)	2013	EEUU	Ensayo clínico	52 semanas	299	El TDAH suele coexistir con el trastorno por consumo de sustancias (TUS) y se asocia con resultados deficientes del tratamiento por consumo de sustancias. Un ensayo que evaluó el MFD del sistema oral de liberación osmótica (OROS-MPH) para adolescentes con TDAH y TUS, que recibieron simultáneamente terapia conductual, reveló efectos inconsistentes de la medicación sobre TDAH o TUS	La atención clínica para esta población mejoraría con el conocimiento de los predictores del resultado del tratamiento. Se analizaron los datos del ensayo aleatorio controlado con placebo ( $n = 299$ ). Los predictores significativos del tratamiento incluyeron: 1) la gravedad del uso de sustancias, asociada con peores resultados de TDAH y TUS, 2) la gravedad del TDAH, asociada con mejores resultados de TDAH y TUS, 3) trastorno de conducta comórbida, asociado con peores resultados de TDAH, y 4) por mandato judicial estado, asociado con mejores resultados de SUD pero peor finalización del tratamiento	La interacción mostró que OROS-MPH mejoró los resultados del SUD en adolescentes con trastorno de conducta comórbida en comparación con el placebo. Si bien el TUS grave puede requerir un tratamiento psicossocial más intensivo, OROS-MPH puede mejorar los resultados del tratamiento de sustancias en adolescentes con problemas comórbidos de atención y conducta	A	1	1,57	99

Cuadro 5.21: Tabla de resultados 21. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
41	(Blader et al., 2013)	2013	EEUU	Ensayo clínico	15 semanas	160	La disminución de la agresión a menudo acompaña a la farmacoterapia estimulante, lo que sugiere que la impulsividad es parte integral del comportamiento agresivo en estos niños. Sin embargo, los niños con rasgos muy insensibles y agresivos de emociones (CU) y agresión proactiva pueden beneficiarse menos de la farmacoterapia para el TDAH, porque su comportamiento agresivo parece más decidido y deliberado. El objetivo de este estudio fue determinar si los rasgos de CU antes del tratamiento y la agresión proactiva afectan los resultados del tratamiento entre los niños agresivos con TDAH que reciben monoterapia estimulante	Implementamos un protocolo de optimización de estimulantes con 160 niños de 6 a 13 años (edad media (DE) 9,31 (2,02) años; 78,75% hombres) con TDAH, trastorno neurogénico desafiante o de conducta y comportamiento agresivo significativo. Al mismo tiempo, se proporcionó una intervención conductual centrada en la familia. El resultado primario fue la Escala de agresión modificada retrospectiva. El Dispositivo de Detección del Proceso Antisocial y la Escala de Agresión, también completados por los padres, midieron los rasgos de CU y la agresión proactiva, respectivamente. Los análisis examinaron los efectos moderadores de los rasgos de CU y la agresión proactiva sobre los resultados. Los hallazgos sugieren que los rasgos de CU antes del tratamiento y la agresión proactiva no pronostican peores resultados para los niños agresivos con TDAH que reciben una farmacoterapia estimulante optimizada. Con tal tratamiento, los rasgos de CU y la agresión proactiva pueden disminuir junto con otras mejoras de comportamiento. Información de registro de ensayos clínicos - Estrategias de medicación para tratar el comportamiento agresivo en jóvenes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad	En total, 82 niños (51%) experimentaron una remisión de la conducta agresiva. Ni los rasgos de CU ni la agresión proactiva predijeron la remisión (rasgos de CU: razón de probabilidad = 0,94, IC del 95% = 0,80 - 1,11; agresión proactiva, OR = 1,05, IC del 95% = 0,86 - 1,29). Los niños cuya agresión general remitió mostraron disminuciones en los rasgos de CU (tamaño del efecto = -0,379, IC del 95% = -0,60 a -0,16) y agresión proactiva (tamaño del efecto = -0,463, IC del 95% = -0,69 a -0,23)	A	1	3,32	233

Cuadro 5.22: Tabla de resultados 22. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones- Sesgo	G	Q	SJR	H
42	(Gadow et al., 2016)	2016	EEUU	Ensayo clínico	52 semanas	84	El objetivo de este estudio fue evaluar los resultados clínicos de 52 semanas de niños con trastorno por TDAH concurrente, trastorno de conducta disruptiva y agresión física grave que participaron en un estudio longitudinal prospectivo que comenzó con un ensayo clínico controlado de 9 semanas que compara la eficacia relativa del entrenamiento para padres + medicación estimulante + placebo (Básico; n = 84) versus entrenamiento para padres+estimulante+risperidona (Aumentada; n = 84). Casi dos tercios (n = 108; 64%) de las familias en el estudio de 9 semanas participaron en los seguimientos de la semana 52 (básico, n = 55; aumentado, n = 53) y fueron representativos de la muestra inicial del estudio. La batería de evaluación incluyó calificaciones de los cuidadores y médicos y pruebas de laboratorio	Sólo el 43 % de los participantes en el grupo aumentado y el 36 % en el grupo básico todavía se adhieren a su régimen asignado (no significativo [NS]); El 23 % de los del grupo aumentado y el 11 % del grupo básico no tomaban ningún medicamento (NS). Ambos grupos aleatorizados mejoraron desde el inicio hasta el seguimiento, pero los 3 resultados conductuales primarios informados por los padres no mostraron diferencias significativas entre los grupos. Los análisis exploratorios indicaron que los participantes en el grupo aumentado (65 %) tenían más probabilidades ( $p = 0.02$ ) de tener una puntuación de gravedad de Impresiones Clínicas Globales (CGI) de 1 a 3 (es decir, normal a leve/leve enfermo) en el seguimiento que los del grupo Básico (42 %). Los padres calificaron al 45 % de los niños como discapacitados a menudo o muy a menudo por el TDAH, el comportamiento no obediente o agresivo. El grupo aumentado tenía niveles elevados de prolactina y el grupo básico había disminuido de peso con el tiempo. Los hallazgos fueron generalmente similares si los grupos se definieron por asignación aleatoria o por estado de tratamiento de seguimiento	Ambas estrategias de tratamiento se asociaron con una mejoría clínica durante el seguimiento y los resultados conductuales primarios no difirieron significativamente. Muchos niños evidenciaron problemas de salud mental persistentes, lo que sugiere la necesidad de realizar investigaciones adicionales para lograr intervenciones más efectivas	A	1	1,57	99
43	(Yang et al., 2012)	2012	China	Ensayo clínico	6 semanas	85	Este estudio tuvo como objetivo comparar los efectos del sistema oral de liberación osmótica-metilfenidato (OROS-MPH) y atomoxetina (ATX) sobre la función ejecutiva en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) mediante un ensayo controlado aleatorio. Los sujetos que cumplan con los criterios de TDAH del DSM-IV fueron asignados al azar para recibir tratamiento con OROS-MPH o ATX	46 niños sin TDAH fueron reclutados como controles. Tanto OROS-MPH como ATX mejoraron significativamente las puntuaciones en la prueba de figuras complejas de Rey (RCFT), el intervalo de dígitos y la tarea de palabras y colores de Stroop. Los puntajes en RCFT y el rango de dígitos inversos no fueron significativamente diferentes del grupo de control en la evaluación posterior al tratamiento (OROS-MPH = ATX = control, $p > 0.05$ ), mientras que el tiempo de interferencia de palabras de la prueba de Stroop fue aún mayor que eso del grupo de control (OROS = MPH = ATX > control, $p > 0.05$ ). OROS-MPH también mejoró significativamente la respuesta total correcta en la prueba de fluidez verbal a un nivel normal, y el tiempo de cambio en la prueba de trazado a un nivel por debajo de lo normal	Los hallazgos actuales sugieren que tanto OROS-MPH como ATX mejoraron la función ejecutiva en general en niños y adolescentes con TDAH, y podrían devolver la memoria de trabajo al nivel de rendimiento normativo	A	1	1,7	101

Cuadro 5.23: Tabla de resultados 23. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
44	(Dutric et al., 2012)	2012	Noruega	Ensayo clínico	15 semanas	275	Se realizó un estudio clínico aleatorizado y controlado para evaluar el uso de neurofeedback (NF) para tratar el TDAH en niños y adolescentes	La población con TDAH se seleccionó de una clínica ambulatoria de Salud Mental Infantil y Adolescente en Noruega. Noventa y uno de los 275 niños y adolescentes de entre 6 y 18 años (10,5 años) participaron en 30 sesiones de un programa intensivo de NF. La contingencia de refuerzo se basó en la producción de los sujetos de actividad beta1 cortical (15 – 18 Hz). Los participantes con TDAH fueron asignados al azar en tres grupos, con 30 en el grupo NF, 31 controles en un grupo que recibió MFD y 30 en un grupo que recibió NF y MFD. Los padres informaron los síntomas centrales del TDAH utilizando el formulario para padres del Manual del médico para la evaluación de Russell A. Barkley	91 niños y adolescentes fueron efectivamente asignados al azar por edad, sexo, inteligencia y distribución de los síntomas centrales del TDAH. Los padres informaron efectos significativos de los tratamientos, pero no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. NF fue tan eficaz como el metilfenidato en el tratamiento de los síntomas de atención e hiperactividad del TDAH, según los informes de los padres	A	1	1,34	88
45	(Chiang et al., 2015)	2015	China	Ensayo clínico	30 semanas	100	Se busca comparar la propiedad microestructural de los tractos de fibra asociados con la corteza prefrontal y su asociación con los síntomas del TDAH y una amplia gama de desempeño de atención en jóvenes con TDAH y controles sanos	Evaluamos a jóvenes con TDAH y controles emparejados por edad, sexo, mano, espinal e inteligencia utilizando la Prueba de Desempeño Continuo de Conners (CCPT) para el desempeño de la atención y la resonancia magnética. Los 10 tractos diana, incluidos los tractos frontoestriatales bilaterales (caudado a la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza prefrontal ventrolateral) y la corteza orbitofrontal), el fascículo longitudinal superior (SLF) y el haz del cíngulo se reconstruyeron mediante tractografía de imágenes de espectro de difusión. Calculamos valores de anisotropía fraccional generalizada (GFA) para indicar la propiedad microestructural específica del tracto. Incluimos a 50 jóvenes con TDAH y 50 controles sanos en nuestro estudio. Los jóvenes con TDAH tenían GFA más bajo en los tractos frontoestriatales izquierdos, SLF bilateral y haz del cíngulo derecho y se desempeñaron peor en el CCPT que los controles. Además, la alteración del GFA del SLF derecho se asoció de manera más significativa con el síntoma clínico de falta de atención en los jóvenes con TDAH. Finalmente, los jóvenes con TDAH tenían patrones de asociación diferencial de los valores de GFA del tracto de 10 fibras con el desempeño de la atención en comparación con los controles	A	1	0,92	104	

Cuadro 5.24: Tabla de resultados 24. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
46	(Nikles et al., 2014)	2014	Australia	Ensayo clínico			Los objetivos eran determinar la eficacia de los estimulantes del SNC en niños con LCT y calcular el tamaño de la muestra para un ensayo más amplio utilizando el método de Conner: 3 Escalas de calificación de los padres Puntaje como criterio de valoración principal. Se realizó una serie piloto de ensayos n-de-1 aleatorizados, doble ciego, prospectivos agregados de estimulantes versus placebo en pacientes individuales	5 de 10 pacientes completaron el estudio. Se analizaron los datos de 18 ciclos completos de siete pacientes. La diferencia media posterior entre las puntuaciones de estimulante y placebo para el Conners 3-PS (Índice global) fue de 2,3 (DE 6,2; región creble del 95%: -1,0 a 6,1; la probabilidad posterior de que esta diferencia media fuera mayor que cero fue 0,92), y para esta diferencia media fuera mayor que cero fue 0,92), y para En el Conners 3-T (Índice global), la diferencia media posterior fue de 5,9 (DE 4,5; 95 % de región creble -3,1 a 14,9; probabilidad posterior 0,93). Las diferencias medias posteriores sugieren una mejora en el comportamiento y la función ejecutiva y una disminución en el número y la intensidad de los problemas de comportamiento del niño cuando se toman estimulantes en comparación con el placebo. Conjuntamente, los datos sugieren un pequeño beneficio a nivel de grupo	En 2006 había 432.700 personas en Australia que habían adquirido una lesión cerebral (LCA) con alguna limitación de actividades; El 90% de estos fueron lesiones cerebrales traumáticas (TBI) y casi un tercio sufrió lesiones menores de 15 años. De uno a cuatro años después de la lesión, entre el 20% y el 46% de los niños con lesión cerebral traumática (LCT) tienen trastornos de la atención clínicamente significativos. Existe controversia en cuanto a si los estimulantes del SNC pueden ser un método eficaz para tratarlos. En este estudio piloto, hubo suficiente evidencia de que los estimulantes pueden ser útiles en el manejo de secuelas conductuales y cognitivas después de una LCT, para justificar un ensayo más amplio	A	1	1,34	88
47	(Storebo et al., 2012)	2012	Dinamarca	Ensayo clínico	30 semanas	52	Investigar los efectos del programa de entrenamiento en habilidades sociales y de padres para niños con TDAH	Se realizó un ensayo aleatorio de superioridad de dos brazos, de grupos paralelos, cegado por el evaluador, que consistió en entrenamiento en habilidades sociales más entrenamiento de los padres y tratamiento estándar versus tratamiento estándar solo. Un cálculo del tamaño de la muestra mostró que se deben incluir al menos 52 niños para el ensayo con un seguimiento de tres y seis meses después de la aleatorización. La medida de resultado primaria fueron los síntomas del TDAH y los resultados secundarios fueron las habilidades sociales y las competencias emocionales. Se aleatorizó a niños (39 niños, 17 niñas, edad media 10,4 años, DE 1,31) con TDAH, 28 al grupo experimental y 27 al grupo control. Los análisis de modelos mixtos con medidas repetidas mostraron que el curso temporal ( $y = a + bt + ct(2)$ ) de los síntomas del TDAH ( $p = 0,40$ ), las habilidades sociales ( $p = 0,80$ ) y las competencias emocionales ( $p = 0,14$ ) fueron no significativamente influenciado por la intervención	El entrenamiento en habilidades sociales más el entrenamiento de los padres no mostró ningún beneficio significativo para los niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad en comparación con el tratamiento estándar. Se necesitan más ensayos aleatorios y más amplios	A	1	1,00	300

Cuadro 5.25: Tabla de resultados 25. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
48	(Aman et al., 2014)	2014	EEUU	Ensayo clínico	3 semanas	168	168 niños de 64 a 12 años (edad media 8,89 + / - 2,01 años) con agresión física severa fueron asignados al azar a un ensayo de 9 semanas de PT, estimulante (STIM) y placebo (tratamiento básico; n = 84) o PT, STIM y risperidona (tratamiento aumentado; n = 84). Todos tenían diagnósticos de trastorno por déficit de atención/hiperactividad y trastorno negativista-desafiante (n = 124) o trastorno de conducta (n = 44). Los niños recibieron psicoestimulante (generalmente metilfenidato del sistema oral de liberación osmótica) durante 3 semanas, titulado para un efecto óptimo, mientras que los padres recibieron PT. Si había margen de mejora al final de la semana 3, se agregaba placebo o risperidona. Las evaluaciones incluyeron calificaciones de los padres en el Formulario de calificación de conducta infantil de Nisonger (la subescala de disruptivo total fue el resultado principal) y la Escala de conducta antisocial; los médicos cegados calificaron el cambio en la escala de Impresiones Clínicas Globales	En comparación con el tratamiento básico (TP + STIM 44,8 + / - 14,6 mg/día) + placebo (1,88 mg/día + / - 0,72), el tratamiento aumentado (TP + STIM 46,1 + / - 16,8 mg/día) + risperidona (1,65 mg/día + / - 0,75) mostró una mejora estadísticamente significativa en la subescala de Nisonger Child Behavior Rating Form Disruptive-Total (interacción tratamiento por tiempo, $p = 0,0016$ ), la subescala de Nisonger Child Behavior Rating Form ( $p = 0,0049$ ), y subescala de agresión reactiva de la Escala de Comportamiento Antisocial ( $p = 0,01$ ). Las puntuaciones de las Impresiones Clínicas Globales mejoraron sustancialmente para los 2 grupos, pero no disminuyeron entre los tratamientos (puntuación de Mejora de las Impresiones Clínicas Globales menor o igual a 2,70 % para el tratamiento básico versus 79% para el tratamiento aumentado)	La risperidona proporcionó una mejora moderada pero variable en las conductas infantiles agresivas y otras conductas negativas graves cuando se agregó al TP y al tratamiento estimulante optimizado. Las elevaciones de prolactina y las molestias gastrointestinales se produjeron más con el tratamiento aumentado; otros eventos adversos difirieron modestamente del tratamiento básico; el aumento de peso en el grupo de tratamiento aumentado fue menor.	A	1	3,22	233

Cuadro 5.26: Tabla de resultados 26. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
49	(Kim et al., 2011)	2011	China	Ensayo clínico	12 semanas	102	La investigación sobre psicoestimulantes, el análisis de modelos animales y los estudios de asociación genética sugieren que el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) puede ser un buen candidato para estudios farmacogenéticos del TDAH. Sin embargo, hasta la fecha no se han realizado estudios farmacogenéticos del BDNF en el TDAH	Un total de 102 niños con TDAH sin tratamiento previo (8,7 + / - 2,1 años) fueron tratados con MFD de sistema oral de liberación osmótica (OROS-MPH) durante 12 semanas, y se aplicaron cuatro tipos de criterios de respuesta, basados primero en un umbral combinado de la Escala de Calificación del TDAH-IV (ARS) y la Escala de Impresión Clínica Global - Mejora (CGI-I); en segundo lugar, con puntuaciones de 1 o 2 frente a 3 - 7 en la escala CGI - Severidad; tercero, en una reducción >50% en los puntajes ARS; y cuarto, sobre el cumplimiento de todos los criterios antes mencionados. El polimorfismo Val <sup>66</sup> Met del BDNF y seis polimorfismos de un solo nucleótido de los genes SLC6A2, ADRA2A y NTF-3 se probaron para determinar su asociación con cada criterio. En relación con otros genotipos, la homocigosidad para el alelo Val del polimorfismo BDNF Val <sup>66</sup> Met se asoció con una mayor frecuencia relativa de buena respuesta en los cuatro criterios de respuesta (después de controlar la puntuación ARS inicial, edad, sexo, dosis final (mg./kg) de OROS-MPH a las 12 semanas y nivel de funcionamiento académico)	Esta asociación fue significativa en el nivel no corregido para el primer y tercer criterio de respuesta ( $p = 0,0134$ y $p = 0,018$ , respectivamente) y significativa en un nivel corregido por Bonferroni para el segundo y cuarto criterio de respuesta ( $p = 0,0002$ , $p = 0,0003$ , respectivamente). Nuestros hallazgos apoyan una asociación entre la homocigosidad para el alelo Val de BDNF y una mejor respuesta a OROS-MPH en niños coreanos con TDAH según la evaluación de cuatro criterios de respuesta diferentes	A	1	3,32	233

Cuadro 5.27: Tabla de resultados 27. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
50	(Banaschewski et al., 2014)	2013	Alemania	Ensayo clínico	7 semanas	317	El objetivo de este estudio fue evaluar la CVRS y los resultados de deterioro funcional en este ensayo clínico, utilizando Child Health and Illness Profile-Child Edition: Parent Report Form (CHIP-CE: PRF) y la Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Informe (WFIRS-P), respectivamente	Los pacientes (de 6 a 17 años) con diagnóstico de TDAH y una puntuación total de la Escala de calificación de TDAH IV basal $\geq 28$ fueron aleatorizados (1: 1: 1) a 7 semanas de tratamiento doble ciego con LDX una vez al día, placebo o el tratamiento de referencia, MFD del sistema oral de liberación osmótica (OROS-MPH). Los padres de los participantes (o representantes legalmente autorizados) completaron los cuestionarios CHIP-CE: PRF y WFIRS-P al inicio, en las semanas 4 y 7 y / o en la terminación anticipada. El criterio de valoración se definió como la última visita de tratamiento con datos válidos (menor o igual a 30% de elementos faltantes). El dominio CHIP-CE: PRF Achievement fue prespecificado como el resultado primario de CVRS. El conjunto de análisis completo comprendió 317 pacientes (LDX, $n = 104$ ; placebo, $n = 106$ ; OROS-MPH, $n = 107$ ), la mayoría de los cuales completaron el estudio (LDX, $n = 77$ ; placebo, $n = 42$ ; OROS-MPH, $n = 72$ ). CHIP-CE basal: las puntuaciones T de PRF en cuatro de los cinco dominios fueron $\geq 1$ desviación estándar por debajo de las normas (muestras de la comunidad de EEUU). En comparación con el placebo, LDX se asoció con puntuaciones T mejoradas estadísticamente de forma significativa desde el inicio hasta el punto final en estos cuatro dominios, con tamaños de efecto de 1,280 ( $p < 0,001$ ) en Logro, 1,079 ( $p < 0,001$ ) en Evitación de riesgos, 0,421 ( $p < 0,001$ ) en Resiliencia y 0,365 ( $p < 0,05$ ) en Satisfacción. En los pacientes tratados con LDX, las mejoras ajustadas con placebo desde el inicio hasta el punto final en las puntuaciones WFIRS-P fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) para la puntuación total y cuatro de los seis dominios, con tamaños de efecto de 0,924 (puntuación total), 1,249 (Aprendizaje y Escuela), 0,730 (Familia), 0,643 (Actividades sociales) y 0,640 (Actividades de riesgo). El tratamiento con OROS-MPH mostró patrones similares de mejora desde el inicio hasta el punto final en las puntuaciones de CHIP-CE: PRF y WFIRS-P	Las puntuaciones de CVRS y de deterioro funcional basales reflejan la carga del TDAH no tratado. Los beneficios del tratamiento estimulante a corto plazo en niños y adolescentes con TDAH se extienden más allá del alivio sintomático e impactan positivamente en la CVRS y el funcionamiento diario	A	1	1,52	105

Cuadro 5.28: Tabla de resultados 28. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
51	(Santisteban et al., 2014)	2014	Canadá	Ensayo clínico	8 semanas	65	Se busca determinar los efectos dosis-respuesta del dexmetilfenidato (d-MPH) de liberación prolongada (ER) y las sales de anfetamina mixtas (MAS) ER sobre medidas objetivas del sueño	65 participantes cumplieron con los criterios de inclusión y se inscribieron en el estudio. De estos, se incluyeron 37 participantes con suficientes datos de sueño para el análisis. Las medidas del horario de sueño mostraron un efecto significativo de la dosis en la hora de inicio del sueño ( $F(1,36) = 6,284; p < 0,05$ ), con una hora de inicio del sueño significativamente más tardía cuando los niños estaban recibiendo dosis de 20 o 30 mg, en comparación con el placebo. ( $p < 0,05$ ). Se encontró un efecto de dosis significativo sobre la duración real del sueño ( $F(1,36) = 8,112; p < 0,05$ ), con una duración real del sueño significativamente más corta para los sujetos que recibieron 30 mg en comparación con los que recibieron placebo ( $p < 0,05$ ). No hubo diferencias significativas en la duración del sueño o el horario de sueño entre los dos medicamentos estimulantes. El ensayo está completo y cerrado para seguimiento	Las dosis más altas de estimulantes se asociaron con una reducción de la duración del sueño y horas más tardías de inicio del sueño, independientemente de la clase de medicamento	A	1	1,52	105
52	(Dittmann et al., 2014)	2014	Canadá	Ensayo clínico	8 semanas	65	Un objetivo de este estudio comparativo de dimetilato de lisexanfetamina (LDX) y atomoxetina (ATX) fue evaluar las tasas de respuesta al tratamiento en niños y adolescentes con trastorno por TDAH y una respuesta inadecuada al MFD. Los resultados primarios de eficacia y seguridad del estudio, SPD489 – 317 (ClinicalTrials.gov NCT01106430) se han publicado anteriormente	Se inscribieron un total de 267 pacientes (LDX, $n = 133$ ; ATX, $n = 134$ ) y 200 completaron el estudio (LDX, $n = 99$ ; ATX, $n = 101$ ). En la semana 9, proporciones significativamente mayores ( $p < 0,01$ ) de pacientes que recibieron LDX que ATX cumplieron los criterios de respuesta de una reducción desde el valor inicial en la puntuación total de ADHD-RS-IV de al menos el 25% (90,5 frente al 76,7%), 30% (88,1 frente a 73,7%) o 50% (73,0 frente a 50,4%). Las tasas de respuesta sostenida también fueron significativamente ( $p < 0,05$ ) más altas entre los pacientes tratados con LDX (ADHD-RS-IV $\geq 25$ , 66,1%; ADHD-RS-IV $\geq 30$ , 61,4%; ADHD-RS-IV $\geq 50$ , 41,7%; CGI-I, 52,0%) que entre los individuos tratados con ATX (ADHD-RS-IV $\geq 25$ , 51,1%; ADHD-RS-IV $\geq 30$ , 47,4%; ADHD-RS-IV $\geq 50$ , 23,7%; CGI-Yo, 39,3%). Finalmente, en la semana 9, el 60,7% de los pacientes que recibieron LDX y el 46,3% de los que recibieron ATX tenían una puntuación CGI-S de 1 (normal, nada enfermo) o 2 (límite de enfermedad mental) y una mayor proporción de pacientes El grupo LDX que el grupo ATX experimentó una reducción desde el valor inicial de al menos una categoría CGI-S	Tanto el tratamiento con LDX como con ATX se asociaron con altos niveles de respuesta al tratamiento en niños y adolescentes con TDAH y una respuesta previa inadecuada al MFD. Sin embargo, dentro de los parámetros del estudio, LDX se asoció con tasas de respuesta al tratamiento significativamente más altas que ATX en todos los criterios de respuesta examinados. Además, proporciones más altas de pacientes en el grupo LDX que en el grupo ATX tuvieron una puntuación CGI-S de 1 o 2 en la semana 9, indicando remisión de los síntomas. Ambos tratamientos fueron generalmente bien tolerados, con perfiles de seguridad consistentes con los observados en estudios anteriores	A	1	1,52	103

Cuadro 5.29: Tabla de resultados 29. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

Nº	Autor	Año	País	Estudio	Duración	n	Objetivos	Resultados	Observaciones-Sesgo	G	Q	SJR	H
53	(Dittmann et al., 2013)	2013	Alemania	Ensayo clínico	9 semanas	267	El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y seguridad del fármaco psicoestimulante lisdexanfetamina dimesilato (LDX) y el compuesto noradrenérgico no estimulante atomoxetina (ATX) en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención / hiperactividad (TDAH) que tenían anteriormente respondieron inadecuadamente al metilfenidato (MPH)	En este estudio de 9 semanas, uno a uno, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo (SPD489 – 317; ClinicalTrials.gov NCT01106430) se inscribieron pacientes (de 6 a 17 años de edad) con TDAH al menos moderadamente sintomático y un respuesta inadecuada a la terapia MPH previa. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a una dosis diaria optimizada de LDX (30, 50 o 70 mg) o ATX (pacientes < 70 kg, 0,5 – 1,2 mg/kg con una dosis diaria total que no exceda de 1,4 mg/kg; pacientes ≥ 70 kg, 40, 80 o 100 mg). El resultado primario de eficacia fue el tiempo (días) hasta la primera respuesta clínica. La respuesta clínica se definió como una puntuación de mejora de las impresiones clínicas globales (CGI-I) de 1 (mucho mejor) o 2 (mucho mejor). Los resultados secundarios de eficacia incluyeron la proporción de respondedores en cada visita del estudio y el cambio desde el inicio en la Escala de Calificación del TDAH (ADHD-RS-IV) y las puntuaciones CGI-Severidad. La tolerabilidad y la seguridad se evaluaron mediante el seguimiento de los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE), la altura y el peso, los signos vitales y los parámetros del electrocardiograma. El criterio de valoración se definió como la última visita posterior al inicio del tratamiento con una evaluación válida	LDX se asoció con una respuesta al tratamiento más rápida y robusta que ATX en niños y adolescentes con TDAH al menos moderadamente sintomático que previamente habían respondido de manera inadecuada al MPH. Ambos tratamientos mostraron perfiles de seguridad consistentes con los hallazgos de ensayos clínicos anteriores	A	1	1,52	103

Cuadro 5.30: Tabla de resultados 30. (G) Escala de Grade (A= Alta), (M=Moderada), (B=Baja) (n) La edad de los pacientes en las muestras es siempre menor de 18 años

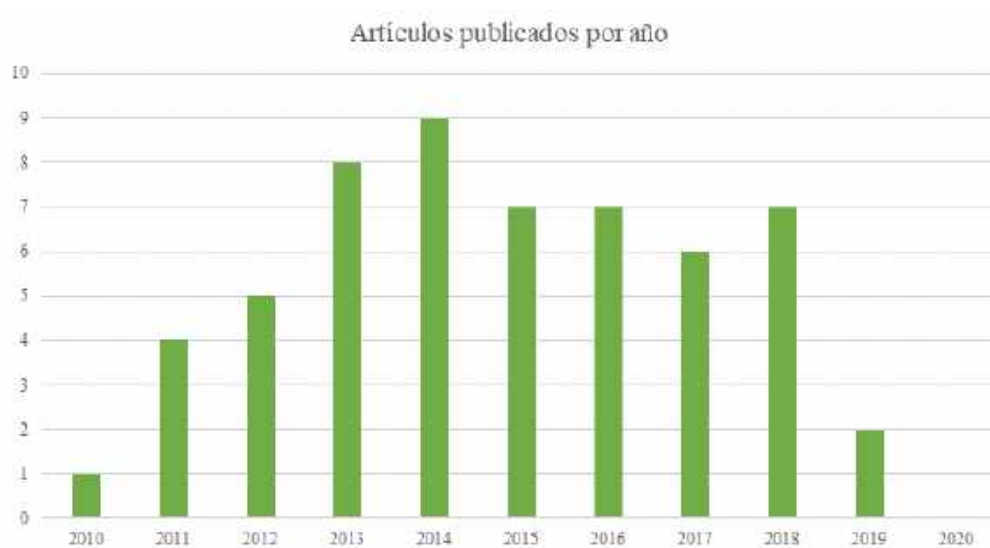


Figura 5.2: Número de artículos por año

Tras revisar los artículos incluidos en la revisión sistemática referida a los ensayos clínicos con MFD se muestra que el 100 % de los artículos son del primer cuartil y el índice H promedio es de 128,96 y un factor de impacto (JCR) medio de 1,74. El 98 % de los artículos tienen un nivel de evidencia alta o muy alta según la escala de Grade. El número de artículos publicados por año desde 2010 a 2020, véase figura 5.2.

En todos los casos estudiados los fármacos son seguros y no suelen presentar efectos secundarios durante una media de 20 semanas de tratamientos. En el 80 % de los casos las presentaciones farmacológicas de efecto retardado no presentan diferencias significativas con los fármacos de liberación inmediata. En cuanto a los estudios genéticos realizados en los trabajos sugieren que el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) puede ser un buen candidato para estudios farmacogenéticos del trastorno por TDAH.

El número total de pacientes es de 10735 con diagnóstico de TDAH de los

cuales más de un 50 % tienen otras patologías relacionadas con el SNC. El tiempo de tratamiento medio, a largo plazo, sería de 20 semanas.

El TD47AH es una patología clasificada como trastorno de déficit de atención con hiperactividad asociada. Es difícil el abordaje terapéutico de la patología ya que, las áreas del cerebro implicadas serían el córtex dorsal cingulado, que regula la atención selectiva; el córtex prefrontal dorso-lateral que facilita la atención mantenida; el córtex motor prefrontal que da lugar a los síntomas de hipercinesia; finalmente el córtex orbitofrontal que genera en muchos casos la impulsividad. Todos estos síntomas se pueden explicar mediante un descenso de NA y DA en los respectivos centros nerviosos. Los fármacos utilizados pretenden el bloqueo de transportadores de estos dos neurotransmisores como es el caso del MFD. Este derivado anfetamínico provoca un aumento de la DA (Stahl, 2014), véase figura 5.3.

TDAH presenta los síntomas nucleares de inatención, impulsividad e hiperactividad, que parecen relacionados con la regulación inadecuada de NA y DA en determinados circuitos cerebrales. Tras la revisión de las bases neurocientíficas de este trastorno, se analizan los principios activos empleados para aumentar de modo afinado la NA y DA. Entre los principios activos encontramos estimulantes como las anfetaminas y el MFD, del que analizaremos con detalle las diferentes formas de presentación. Finalmente, se estudian medicamentos noradrenérgicos, particularmente la atomoxetina, que también es capaz de equilibrar de modo adecuado la NA y la DA, véase figuras 5.3 y 5.4.

En el córtex dorsal cingulado anterior encontramos la atención selectiva, esta zona está alterada químicamente debido a que la evaluación clínica de los pacientes con TDAH presenta el síntoma más característico del TDAH como es la falta de atención, errores por descuido, distracción y pérdida de obje-

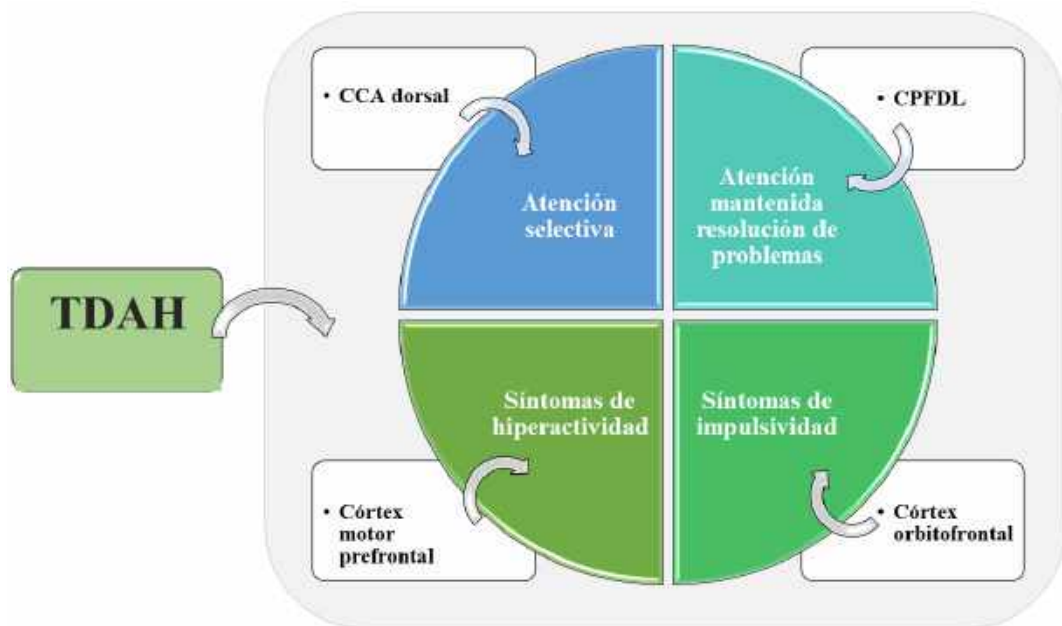


Figura 5.3: Deconstrucción TDAH. Áreas relacionadas con síntomas del TDAH.

tos cotidianos. Para su diagnóstico se realiza el TEST de Stroop (Heinrich and Knight, 2020). En el córtex prefrontal dorso-lateral, se realiza la prueba n-back que determina la dificultad para seguir o acabar las tareas mantener el esfuerzo mental o la desorganización en general. Para la evaluación de daños en el córtex prefrontal que provocan la hipercinesia se realiza habitualmente por la evaluación subjetiva del profesional, así como las conductas disruptivas en el aula la impulsividad.

Si la activación tónica por parte de la NA y DA no es ajustada en el córtex prefrontal entonces se producen los síntomas del TDAH, es decir, tanto si hay un defecto como un exceso de alguno de los neurotransmisores.

En el caso concreto de un exceso veremos incrementado el estrés del paciente. Por tanto, hemos de fijarnos no solo en las cantidades de neurotransmisores como en el papel que juegan los transportadores en el espacio de la

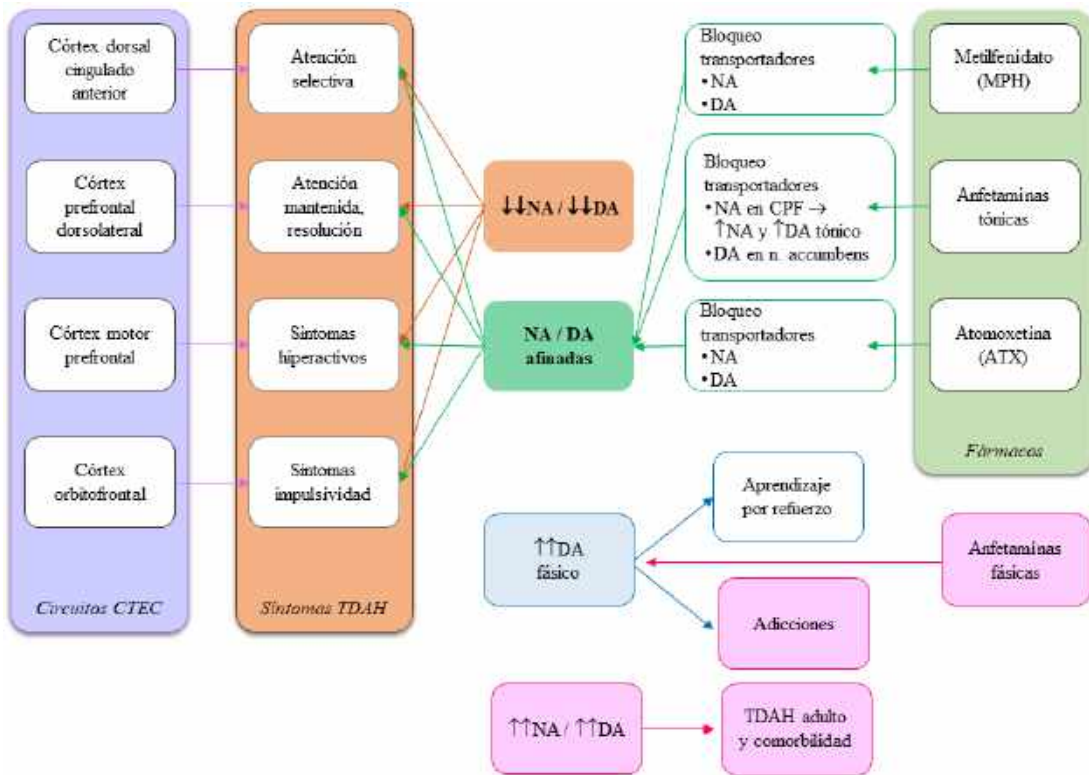


Figura 5.4: TDAH. Áreas relacionadas con síntomas del TDAH y medicamentos administrados.

sinapsis nerviosa.

Si la activación en el SNC es fásica en el núcleo accumbens por parte de la dopamina, es decir, es ajustada entonces tendremos un refuerzo positivo en el aprendizaje y condicionamiento positivo.

Ahora bien, si la Dopamina es excesiva se produce bloqueo y descontrol del sistema de refuerzo y conductas compulsivas.

Por tanto, los circuitos neuronales implicados en el TDAH serían las neuronas piramidales del núcleo accumbens y córtex prefrontal.

En nuestro estudio hemos profundizado en las vías de comunicación entre dichas áreas y los efectos farmacológicos adversos que se derivan de un

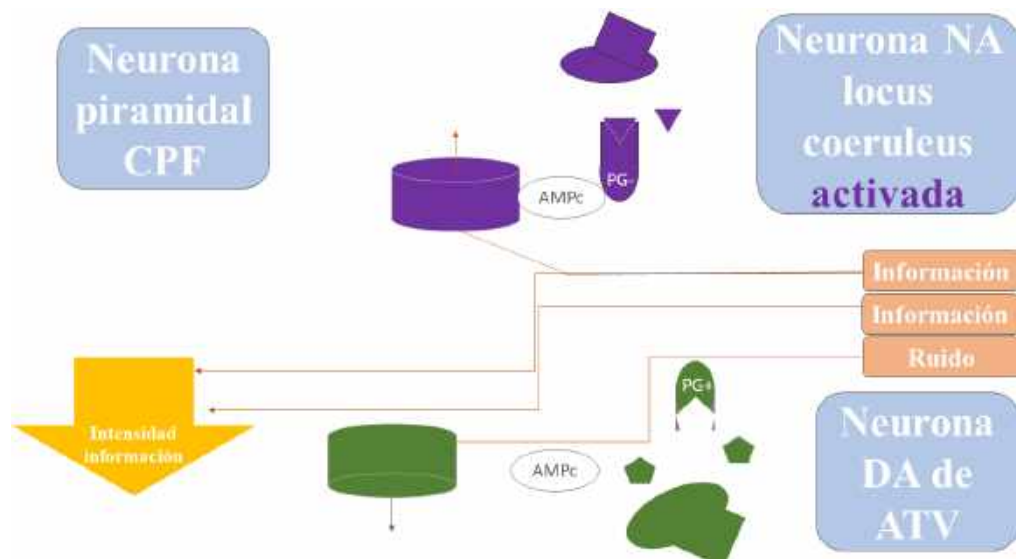


Figura 5.5: Papel de receptores NA y DA. Acciones NAA2a. (CPF: Corteza Prefrontal, ATV: Área Tegmental Ventral, AMPc: Adenosín monofosfato cíclico)

tratamiento con MFD a largo plazo que afectarán al juicio y maduración neuronal (Krinzinger et al., 2019a).

El papel de los receptores tanto de la NA como de la DA también juegan un papel fundamental en la patología. Los receptores  $\alpha 2$  de la NA refuerzan la información entrante mientras que las acciones de los receptores D1 de la DA debilitan la información entrante en las neuronas piramidales del lóbulo frontal, véase figuras 5.5 y 5.6.

El correcto equilibrio de NA/DA (noradrenalinadopamina), véase figuras 5.7 y 5.8, es lo que nos permite mantener la atención. Cualquier desajuste químico en el balance provocará la alteración de la conducta ya sea por déficit de neurotransmisores como por alteraciones en los transportadores de las neuronas piramidales (Treble-Barna et al., 2017).

Para el tratamiento de los pacientes pediátricos con TDAH se adminis-

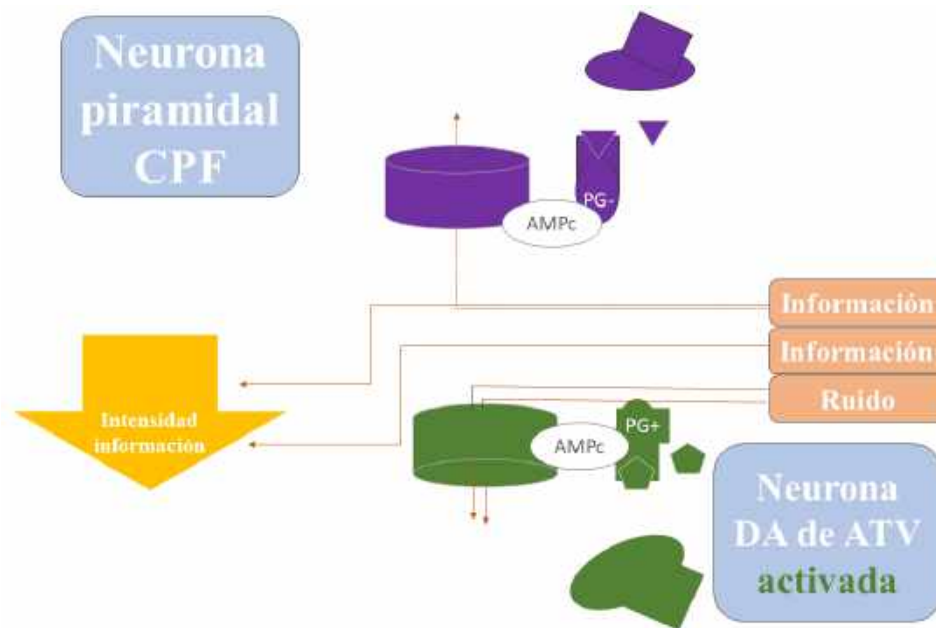


Figura 5.6: Papel de receptores NA y DA. Acciones NA receptores D1 (CPF: Corteza Prefrontal, ATV: Área Tegmental Ventral, AMPc: Adenosín monofosfato cíclico)

tran fármacos como el MFD que son estimulantes de la producción de neurotransmisores y fármacos adrenérgicos como la atomoxetina que estimulan la expresión de receptores  $\alpha 2a$ .

Cabe destacar que los resultados obtenidos en los experimentos con cerebros jóvenes y cerebros de adultos muestran como 1 mg/Kg de MFD permite el aumento de la relación de DA/NA en ambos casos. Pero en cerebros jóvenes produce un descenso de los transportadores NR2B y consecuentemente un descenso de la plasticidad neuronal cortical. Lo que provocará en el paciente joven rigidez, alteración de la atención y la pérdida de memoria de trabajo. Este mecanismo también provocará el descenso de la actividad neuronal en el córtex y un aumento de los canales de transporte en la neurona postsináptica.

En el caso del cerebro adulto, la misma dosis provocará el efecto contrario.

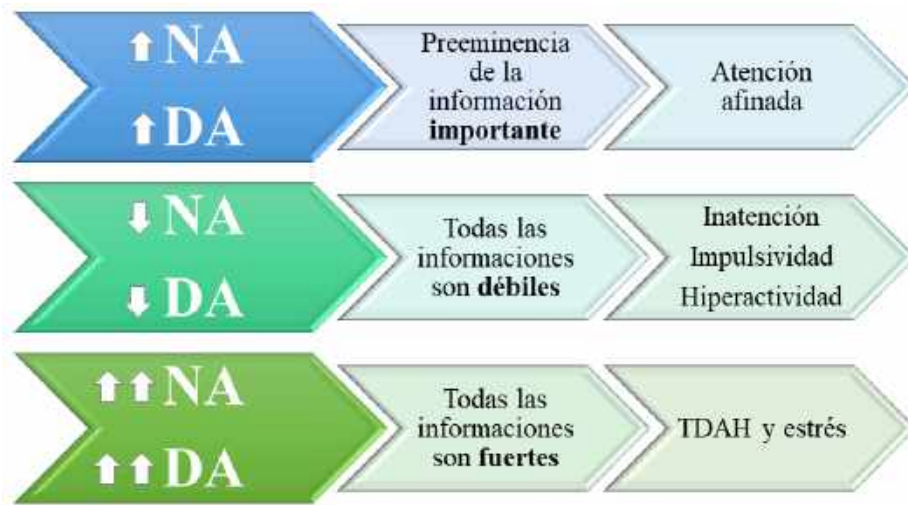


Figura 5.7: Equilibrio NA/DA

Es decir, un aumento de los transportadores NR2B, aumento de la plasticidad neuronal en las neuronas corticales, así como un incremento en su actividad, debido a la reducción de los canales de las neuronas postsinápticas. Esto provocará en el individuo adulto incremento del aprendizaje, incremento de la atención y aumento de la memoria de trabajo, véase figura 5.9 (Urban and JunGao, 2003).

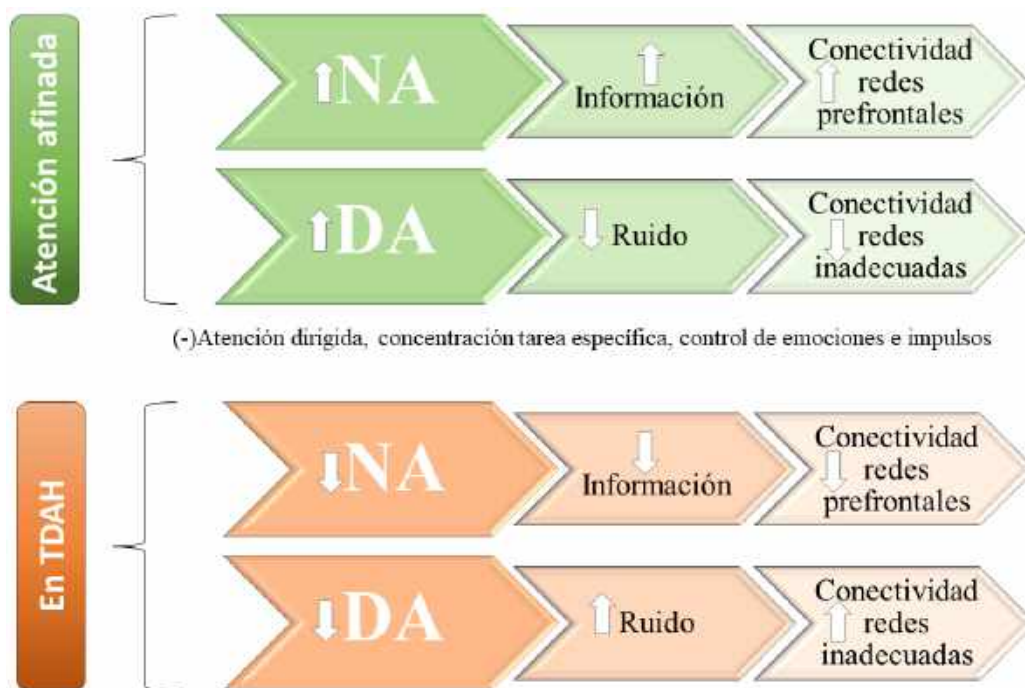


Figura 5.8: Papel NA y DA en la atención y en TDAH.

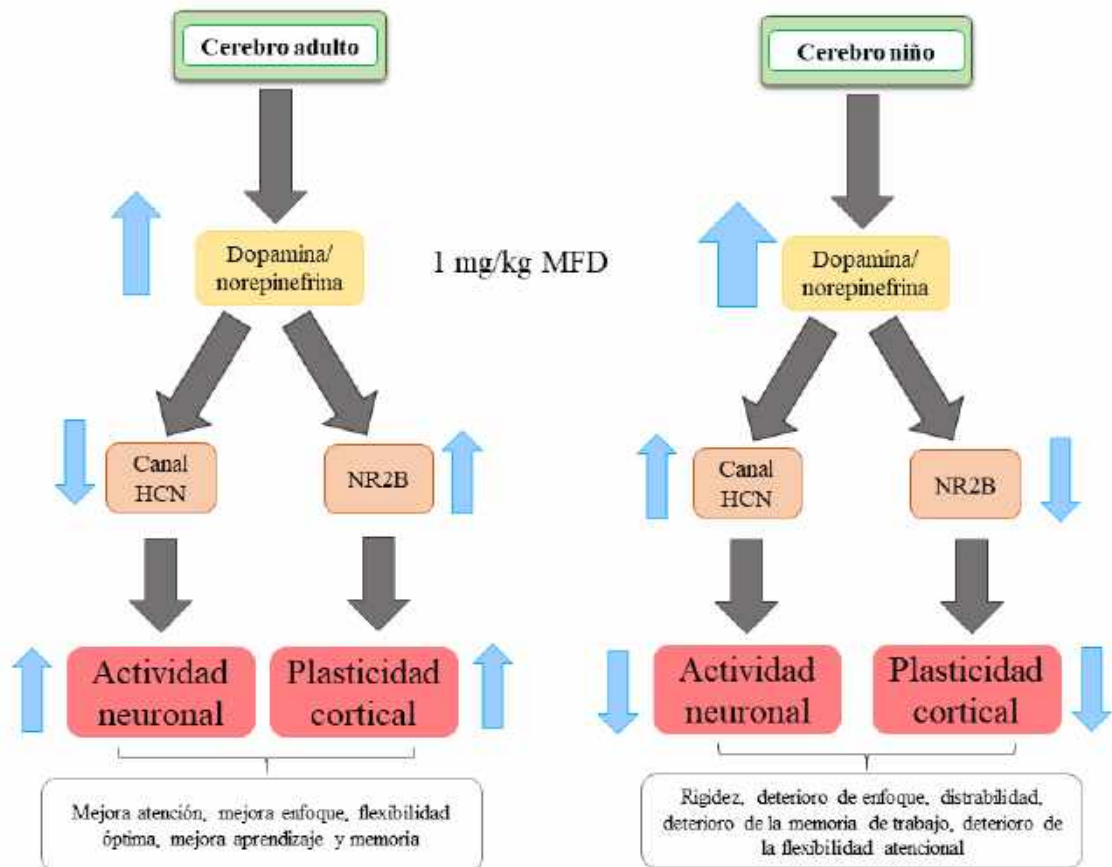


Figura 5.9: Comparativa de reacciones a la ingesta de dosis entre un cerebro de niño y otro de adulto. (MFD: Metilfenidato, HCN: Canales catiónicos activados por la hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos, NR2B: N-methyl D-aspartato receptor subtipo 2B. Tomado de (Urban and JunGao, 2003).



# Capítulo 6

## Discusión

El objetivo principal de este trabajo de revisión es poner de relevancia la necesidad de profundizar en los aspectos neuroéticos de la administración de MFD en pacientes con TDAH y su uso a largo plazo puede presentar consecuencias neuroéticas que invitan a una reflexión no solo a nivel farmacológico sino también a nivel ético. Es necesaria la reflexión sobre la necesidad de tratamientos con una relación de riesgo/beneficio moderado, sino que además la asunción de que estamos en una pendiente resbaladiza que implican los tratamientos neuroquímicos sobre la personalidad que pueden originar daños a largo plazo sobre el juicio del niño así como, el derecho que nos otorgamos a la modificación de la conducta de un menor. Aunque cada cerebro es uno y único, cada cerebro es el resultado, de las experiencias que han ido dejando huellas. La lectura activa genera nuevas conexiones, así como otras actividades. Sabemos que la administración de determinados fármacos dejará huella. Tras la mera observación de los datos expuestos anteriormente en la revisión sistemática podemos afirmar que el MFD es un tratamiento adecuado en pacientes con TDAH siempre y cuando no exceda de las 20 semanas

ya que empiezan a aparecer efectos secundarios indeseables. Además, tenemos que tener en cuenta que en los diferentes ensayos de comparación no hay diferencias significativas en ninguna de las presentaciones farmacológicas demostrando que no existen diferencias significativas en cuanto a la forma de administración. En la mayoría de los casos presentados tenían alguna otra patología del sistema nervioso por lo que es posible un efecto de enmascaramiento de los resultados obtenidos. Mientras que en las guías clínicas podemos leer que: "La edad a la que puede comenzar a tratarse el TDAH es los 6 años y la duración del tratamiento no es indefinida. Generalmente se suspende en la adolescencia e incluso se recomienda su suspensión en periodos vacacionales (Albert et al., 2010). Se debe evaluar periódicamente la utilidad mediante periodos de prueba sin medicación, ya que podría mantenerse la mejoría". Por lo que en algunos casos se han dado tratamientos desde los 6 años hasta la adolescencia excediendo las 20 semanas recomendadas en los ensayos clínicos. .

Durante los últimos 150 años, los lóbulos frontales se han visto implicados en la mediación neuronal de la conducta moral y social (MCSB) tanto normal como anormal.

A pesar de los notables avances, en prácticamente todos revisados los casos en los que MCSB se vio comprometido por daño cerebral, las lesiones se localizaron en las cortezas prefrontales, en sus conexiones con los polos temporales y la ínsula anterior, o en estructuras y vías subcorticales relacionadas, como el núcleo dorsomedial talámico o la radiación talámica anterior, o en estructuras y vías subcorticales relacionadas, como el núcleo dorsomedial talámico o la radiación talámica anterior.

Las asociaciones clínico-anatómicas entre estas estructuras originaron el

concepto de “sistemas de red frontal”, que explica satisfactoriamente la aparición de síndromes clásicos en pacientes con lesiones fuera de las cortezas prefrontales.

En general, los estudios de observación clínico-anatómicos y la evidencia experimental de pacientes con sociopatía/psicopatía adquirida indican que las anomalías de MCSB son la vía común final de deficiencias únicas o mixtas de los dominios neuronales y psicológicos subordinados que apoyan MCSB (de Oliveira-Souza and Moll, 2019).

Así pues, en todos los estudios mostrados en la revisión sistemática anterior, pone de manifiesto los daños que se podrían derivar el uso del MFD a largo plazo en pacientes menores de 18 años. Por tanto, pacientes que han sido medicados durante su infancia podrían tener mayor riesgo de tener alteraciones en la conducta moral social en un futuro.

En cuanto a las bases Neurocientíficas expuestas podemos resumir de la siguiente forma esquemática los diferentes circuitos neuronales y sus síntomas característicos.

Circuitos córtico-estriado-talámico-corticales (CETC) pueden estar alterados en TDAH, siendo responsables de los diferentes síntomas que se presentan. Las conexiones de los circuitos que parecen estar implicadas son los siguientes:

1. **Córtex dorsal cingulado anterior (CCA). Síntomas de atención selectiva**

- **Evaluación clínica:** presta poca atención a los detalles cometiendo errores por descuido, no escucha, se distrae, olvida las cosas, extravía objetos
- **Prueba diagnóstica:** Test de Stroop

2. Córtex prefrontal dorsolateral (CPF<sub>DL</sub>). Síntomas de atención mantenida, resolución de problemas
  - Evaluación clínica: Dificultad para seguir o acabar tareas, mantener el esfuerzo mental, desorganización
  - Prueba diagnóstica: n-back
3. Córtex motor prefrontal (CMP). Síntomas hiperactivos
  - Evaluación clínica: está continuamente en marcha, no puede parar de moverse, se levanta del asiento, corre, tiene dificultad para jugar tranquilamente
4. Córtex orbitofrontal (CPF). Síntomas de impulsividad
  - Evaluación clínica: está continuamente en marcha, no puede parar de moverse, se levanta del asiento, corre, tiene dificultad para jugar tranquilamente

En condiciones normales estos circuitos tienen una activación de DA y NA que podemos considerar lenta y tónica, de modo que las neuronas del CPF (córtex prefrontal) producen una estimulación de unos pocos receptores postsinápticos y generan una transmisión de la señal “**afinada**”. Esto quiere decir que el ajuste adecuado en el nivel de activación de ambos NT es esencial para el buen funcionamiento cortical.

1. La NA mejora la función cortical prefrontal estimulando los receptores postsinápticos  $\alpha 2A$ , pero esto llevará a un mal funcionamiento (memoria de trabajo deficiente) cuando altos niveles de NA también actúen sobre los receptores  $\alpha 1$  y  $\beta 1$ .

2. Niveles ajustados de DA estimulan inicialmente los receptores más sensibles, que son los  $D_3$ . También es necesario que la estimulación sobre  $D_1$  sea igualmente ajustada.

El sistema de recompensa regulado por el núcleo accumbens resulta activado por la presencia esporádica de elevaciones **fásicas** de DA. Cuando esto ocurre de un modo controlado, aparece el refuerzo que acompaña los **procesos de aprendizaje** y condicionamiento de la recompensa, que motiva de modo natural a la búsqueda de actividades gratificantes, también en los procesos de aprendizaje académico y profesional. Sin embargo, una **activación dopaminérgica excesiva** puede descontrolar el sistema que refuerza la recompensa de las drogas de abuso. En este caso, el sistema queda bloqueado y se generan conductas compulsivas para la obtención de esas sustancias. Existen otras terapias como el Neuro-Feedback (NF) que sugieren que hay reducciones sostenidas de los síntomas a lo largo del tiempo en comparación con las condiciones de control no activas. Las mejoras que se ven son comparables a los tratamientos farmacológicos como el MFD a corto plazo de 2 a 12 meses. Como tal, el NF puede considerarse una opción de tratamiento no farmacológico para el TDAH con evidencia de efectos del tratamiento que se mantienen cuando se completa y se retira el tratamiento. La investigación futura debe centrarse en la comparación de los tratamientos estandarizados de NF con los tratamientos de control estandarizados, controlando los efectos inespecíficos y los cambios en los tratamientos adicionales farmacológicos. Dada la necesidad de tratamientos adicionales para el TDAH con resultados a largo plazo, los ensayos clínicos de la NF deben apuntar a medidas de resultado primarias que comparen el pretratamiento con calificaciones conductuales sistemáticas de seguimiento a largo plazo, para abordar la sostenibilidad de

los efectos. Aunque estos tratamientos no tienen el nivel de evidencia científica presentada en la revisión del trabajo. Por lo que no podemos incluirlo como una terapia para el TDAH.

Desde el punto de vista neuroético no conocemos las posibles consecuencias a nivel moral-social de los daños producidos por este tipo de fármacos en pacientes menores de edad y con un córtex prefrontal por desarrollar (Pohl et al., 2018). Mientras tanto países como Italia intentan regular el Neuro-enhancement precisamente con MFD para el uso del fármaco para potenciar la capacidad mental. Un ejemplo sería el artículo de 2014 del Código de Ética Médica italiano fue reemplazado en 2017 por dos nuevos artículos, que están actualmente en vigor.

Los nuevos artículos se centran en la mejora médica y la medicina cosmética, afirman que los médicos a los que se les pide que proporcionen o prescriban potenciadores cognitivos siempre deben actuar de acuerdo con los más altos estándares de respeto y protección de la dignidad humana, la identidad e integridad humanas y los rasgos genéticos inherentes, de acuerdo con los principios de proporcionalidad y precaución. No obstante, se demostró que el uso no autorizado de potenciadores cognitivos puede ser eficaz en el tratamiento de la disfunción cognitiva posoperatoria después de una cirugía mayor en pacientes ancianos, disminuyendo significativamente la incidencia de déficits Neuro-cognitivos. Este artículo deja en manos del profesional el uso de Neuro-estimuladores a criterio médico. Otros neurocientíficos informaron beneficios para trabajos que requieren aprendizaje adaptativo o cambio de atención bajo presión y recomiendan más investigaciones sobre la seguridad y eficacia de los potenciadores cognitivos (Zaami et al., 2020).

Mientras tanto, se deben promover y priorizar medios más confiables pa-

ra mejorar las funciones cognitivas: educación, ejercicio y aprendizaje intelectual constante, una vida social gratificante, interacción, un estilo de vida estimulante y saludable. Este enfoque es ciertamente más exigente y requiere más tiempo que tomar una droga supuestamente “potenciadora”, pero es mucho mejor para el individuo en términos de desarrollo de identidad personal, creación de interrelaciones satisfactorias, autoestima y autorrealización.

Surgen nuevos términos como neurociencia afectiva (Albert et al., 2010) que afirma que el TDAH es un trastorno complejo y heterogéneo en el que están implicados no solo procesos cognitivos sino también afectivos. Muchas de las personas con TDAH muestran distintas alteraciones motivacionales, entre las que destaca la escasa habilidad para tolerar la demora de la recompensa.

La aversión a la demora se manifiesta en una incapacidad para trabajar con recompensas a largo plazo, lo que provoca que el comportamiento de estas personas termine guiándose por recompensas inmediatas. La disfunción del circuito mesolímbico (corteza prefrontal ventromedial (Carretié et al., 2010), núcleo accumbens y amígdala, fundamentalmente) parece estar detrás de las principales alteraciones motivacionales del TDAH, incluida la deficiente anticipación de la recompensa y la aversión a la demora (Sonuga-Barke et al., 1992).

Asimismo, muchas de las personas con TDAH muestran alteraciones emocionales, entre las que destacan la dificultad para reconocer la información emocional y la incapacidad para regular sus propias emociones (Sonuga-Barke et al., 2008). Las investigaciones que han abordado el estudio de los mecanismos neurales implicados en el procesamiento emocional de las personas con TDAH sugieren la presencia de anomalías en etapas tempranas del procesamiento, tanto desde el punto de vista temporal como anatómico.

Datos recientes apuntan a que un mal funcionamiento de la amígdala (Banks et al., 2007) podría estar detrás de los problemas en el procesamiento emocional observados en el TDAH como hemos apuntado en la introducción del trabajo.

### **Nuevas líneas de investigación**

La Neuroética como ciencia tiene un gran potencial mediático como dijimos anteriormente en el trabajo, pero más allá de ese uso sensacionalista, el abordaje de enfermedades tremendamente complejas, mecanismos Neurofisiológicos morales, sociales etc. brindan la oportunidad para la colaboración de científicos, filósofos, y profesionales del derecho. El profesor Evens distingue entre Neuroética aplicada y Neuroética fundamental. La Neuroética aplicada se concentra en los problemas prácticos la Neurofarmacología. La Neuroética fundamental se interroga sobre la manera en que el conocimiento y de su evolución para profundizar sobre nuestra comprensión de la identidad personal, de la conciencia y de la intencionalidad, y el desarrollo del pensamiento moral y el juicio moral (Evens, 2010). Sería interesante realizar un estudio retrospectivo observacional de pacientes adultos con TDAH que han tenido algún episodio psiquiátrico o intervención psicológica con diagnóstico de alteración de la conducta moral-social o relacionado. Estos estudios aportarían luz sobre el uso de anfetaminas para el tratamiento de alteraciones dopominérgicas en cerebros que están desarrollándose áreas tan relevantes en la personalidad como el córtex.

# Capítulo 7

## Conclusiones

Este trabajo no pretende postular conclusiones definitivas acerca del uso del MFD en pacientes pediátricos con TDAH, simplemente pretende conminar a la reflexión sobre los aspectos neuroéticos de los tratamientos neurológicos y sus consecuencias a largo plazo sobre nuestro cerebro y el de pacientes menores de 18 años. Así pues, podemos concluir que:

1. El tratamiento prolongado con MFD en pacientes menores de 18 años puede provocar daños corticales que afecten a la conducta moral social a la edad adulta como se muestra en los estudios de neurofarmacología aplicada y neuroanatomía de los últimos 10 años en pacientes con TDAH.
2. La acción farmacológica del MFD en un cerebro adulto no es igual que en un cerebro joven. Disminuye la plasticidad neuronal en jóvenes y la aumenta en adultos, así como aumentando la actividad neuronal en adultos y disminuyéndola en niños. Así pues, el uso farmacológico debe ser replanteado. Se sugiere, por tanto, intervalos de tratamiento no superiores a 20 semanas alternando con psicoterapia y neurofeedback

en pacientes con TDAH.

3. La acción de *enhancement* o incremento de la actividad neuronal para el aprendizaje en adultos sanos o personas con el córtex prefrontal desarrollado pero dañado, tiene implicaciones neuroéticas que pueden llevar a su uso neuroutilitarista. Por tanto, el uso cosmético del MFD como potenciador neuronal debe evaluarse éticamente antes de administrarse el tratamiento.

# Bibliografía

J.L. Aguayo-Albasini, B. Flores-Pastor, and V. Soria-Aledo. Sistema grade: Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía Española*, 92(2):82–8, 2014.

J. Albert, S. López-Martín, and L. Carretié. Emotional context modulates response inhibition: Neural and behavioral data. *Neuroimage*, 49(1):914–921, 2010.

M.G. Aman, O.G. Bukstein, K.D. Gadow, L.E. Arnold, B.S.G. Molina, N.K. McNamara, E.V. Rundberg-Rivera 7, X.Li, H. Kipp, J. Schneider, E.M. But-ter, J. Baker, Joyce Sprafkin, R.R. Rice Jr, S. S Bangalore, C.A. Farmer, A.B. Austin, K.A. Buchan-Page, N.V. Brown, E.A. Hurt, S.N. Grondhuis, and R.L. Findling. What does risperidone add to parent training and stimulant for severe aggression in child attention-deficit/hyperactivity disorder? *Journal American Academy Child Adolescent Psychiatry*, 53(1), 2014.

M.L. Andersen and L. Winter. Animal models in biological and biomedical research - experimental and ethical concerns. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, 91(1), 2019.

A.D. Baddeley, S. Della Sala, C. Gray, C. Papagno, and H. Spinnler. *Testing central executive functioning with a pencil-and-paper test*. Taylor and Francis

Group, 1997.

T. Banaschewski, M. Johnson, M. Lecendreux, A. Zuddas, B. Adeyi, P. Hodgkins, L.A. Squires, and D.R. Coghill. Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized-withdrawal study of long-term lisdexamfetamine dimesylate treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs*, 28(12):1191–1203, 2014.

S.J. Banks, K.T. Eddy, M. Angstadt, P.J. Nathan, and K.L. Phan. Amygdala frontal connectivity during emotion regulation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2(4):303–312, 2007.

M.G. Baxter and E.A. Murray. The amygdala and reward. *Nature Reviews Neuroscience*, 3:563–573, 2002.

A. Bechara, H. Damasio, and A.R. Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10:295–307, 2000a.

A. Bechara, H. Damasio, and A.R. Damasio. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral cortex*, 10:295–307, 2000b.

R.M. Bilder, S.K. Loo, J.J. McGough, F. Whelan, G. Helleman, C. Sugar, M. Del’Homme, A. Sturm, J. Cowen, G. Hanada, and J.T. McCracken. Cognitive effects of stimulant, guanfacine, and combined treatment in child and adolescent attention- deficit/hyperactivity disorder. *Journal American Academic Child Adolescent Psychiatry*, 55(8):667–673, 2016.

S. Bioulac, D. Purper-Ouakil, T. Ros, H. Blasco-Fontecilla, M. Prats, L. Mayaud, and D. Brandeis. Personalized at-home neurofeedback compared with long-acting methylphenidate in an european non-inferiority randomized trial in children with adhd. *BMC Psychiatry*, 19(1), 2019.

J.C. Blader, S.R. Pliszka, V. Kafantaris, C.A. Foley, J.A. Crowell, G.A. Carlson, C.L. Sauder, D.M. Margulies, C. Sinha, J. Sverd, T.L. Matthews, B.Y. Bailey, and W.B. Daviss. Callous-unemotional traits, proactive aggression, and treatment outcomes of aggressive children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal American Academy Child Adolescent Psychiatry*, 52(12):1281–1293, 2013.

E. Bonete. *Neuroética práctica*. Desclée de Brouwer, 2010.

K. Brodmann. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig, 1909a.

K. Brodmann. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Verlag, Leipzig, 1909b.

J.K. Buitelaar, G.E. Trott, M. Hofecker, S. Waechter, J. Berwaerts, J. Dejonckheere, and B. Schäuble. Long-term efficacy and safety outcomes with orosmph in adults with adhd. *International Journal Neuropsychopharmacology*, 15(1):1–13, 2012.

P.W. Burgess. Strategy application disorder: the role of the frontal lobes in human multitasking. *Psychological Research*, 63(3):279–288, 2000.

A.V. Bédard, M.A. Stein, J.M. Halperin, B. Krone, E. Rajwan, and J.H. Newcorn. Differential impact of methylphenidate and atomoxetine on sustained attention in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal Child Psychology Psychiatry*, 56(1):40–48, 2015.

A.W. Campbell. *Histological studies on the localisation of cerebral function*. Cambridge University Press, 1905.

J. Carlier, R. Giorgetti, M.R. Vari, F. Pirani, G. Ricci, and F.P. Busardò. Use of cognitive enhancers: methylphenidate and analogs. *European review for medical and pharmacological sciences*, 23(1):3–15, 2019.

L. Carretié, J. Albert, and S. López-Martín. Papel de la corteza prefrontal ventromedial en la respuesta a eventos emocionalmente negativos. *Revista de Neurología*, 50(4):245–252, 2010.

M. Catani. *Atlas of Human Brain Connections*. Oxford, 2012.

M. Catani. *The anatomy of the human frontal lobe*. Elsevier, 2019.

M. Catani, F. Dell'acqua, F. Vergani, Malik F, H. Hodge, P. Roy, R. Valabregue, and M. Thiebaut de Schotten. Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex*, 48(2):273–291, 2012.

F. Champagne and J. Curley. How social experiences influence the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(6):704–709, 2005.

H.L. Chiang, Y.J. Chen, Y.C. Lo, W.Y.I. Tseng, and S.S. Gau. Altered white matter tract property related to impaired focused attention, sustained attention, cognitive impulsivity and vigilance in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal Psychiatry Neuroscience*, 40(5):325–335, 2015.

A. Childress, S. Mehrotra, J. Gobburu, A. McLean, N.J. DeSousa, and B. Incedon. Single-dose pharmacokinetics of hld200, a delayed-release and extended-release methylphenidate formulation, in healthy adults and in adolescents and children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal Child Adolescence Psychopharmacology*, 28(1):10–18, 2018.

A.C. Childress, S.H. Kollins, A.J. Cutler, A. Marraffino, and C.R. Sikes. Efficacy, safety, and tolerability of an extended-release orally disintegrating methylphenidate tablet in children 6-12 years of age with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory classroom setting. *Journal Child Adolescent Psychopharmacology*, 27(1):66–74, 2017.

P.S. Churchland. *Brain-Wise: Studies in Neurophilosophy*. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 2002.

D. Coghill, T. Banaschewski, M. Lecendreux, C. Soutullo, M. Johnson, A. Zuddas, C. Anderson, R. Civil, N. Higgins, A. Lyne, and L. Squires. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 23(10):1208–1218, 2013.

A. Cortina. *Neroética y neuropolítica*. Tecnos Madrid, 2011.

R.E. Crandford. The neurologist as ethics consultant and as a member of the institutional ethics committee. the neuroethicist. *Neurologic Clinics*, 7(4): 697–713, 1989.

A.R. Damasio. *The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex*. Nueva York: Oxford University Press, 1998.

R. de Oliveira-Souza and J. Moll. *Moral conduct and social behavior. Handbook of clinical neurology*. Elsevier, 2019.

R.J. Dinis-Oliveira. Metabolomics of methylphenidate and ethylphenidate: Implications in pharmacological and toxicological effects. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 42(1):11–16, 2017.

R.W. Dittmann, E. Cardo, P. Nagy, C.S. Anderson, R. Bloomfield, B. Caballero, N. Higgins, P. Hodgkins, R. Civil A. Lyne, and D. Coghill. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a head-to-head, randomized, double-blind, phase iiiib study. *CNS Drugs*, 27(12):1081–1092, 2013.

R.W. Dittmann, E. Cardo, P. Nagy, C.S. Anderson, B.A., B. Caballero, P. Hodgkins, R. Civil, and D.R. Coghill. Treatment response and remission in a double-blind, randomized, head-to-head study of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*, 28(11):1059–1069, 2014.

N.S. Duric, J. Assmus, D. Gundersen, and I.B. Elgen. Neurofeedback for the treatment of children and adolescents with adhd: a randomized and controlled clinical trial using parental reports. *BMC Psychiatry*, 12(107), 2012.

N. Eastman and C. Campbell. Neuroscience and legal determination of criminal responsibility. *Nature Reviews Neuroscience*, 4:311–318, 2006.

K. Evens. *Cuando la materia se despierta*. Editorial Katz, Buenos Aires, 2010.

W. Fageera, A. Traicu, S.M. Sengupta, M.E. Fortier, Z. Choudhry, A. Labbe, N. Grizenko, and R. Joober. Placebo response and its determinants in children with adhd across multiple observers and settings: A randomized clinical trial. *International Journal Methods Psychiatry Research*, 27(1), 2018.

D. Fernandez-Duque, J.A. Baird, and M. Posner. Executive attention and metacognitive regulation. *Consciousness and Cognition*, 9:288–307, 2000.

B. Fischl, N. Rajendran, E. Busa, J. Augustinack, O. Hinds, B.T. Thomas Yeo, H. Mohlberg, K. Amunts, and K. Zilles. Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cerebral Cortex*, 18:1973–1980, 2008.

J.C. Florez-Lázaro and F. Ostrosky-Solís. Theory of mind and the prefrontal cortex. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8(1):47–58, 2008.

T.E. Froehlich, J.N. Epstein, T.G. Nick, M.S. Melguizo-Castro, M.A. Stein, W.B. Brinkman, A.J. Graham, J.M. Langberg, and R.S. Kahn. Pharmacogenetic predictors of methylphenidate dose-response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Advances in therapy*, 50(11):1129–1139, 2011.

T.E. Froehlich, S.P. Becker, T.G. Nick, W.B. Brinkman, M.A. Stein, J. Peugh, and J. N. Epstein. Sluggish cognitive tempo as a possible predictor of methylphenidate response in children with adhd: A randomized controlled trial. *Journal Clinic Psychiatry*, 79(2), 2018.

J.M. Fuster. The prefrontal cortex-and update: time is of the essence. *Neuron*, 30:319–333, 2001.

J.M. Fuster. *The prefrontal Cortex*. Academic Press, 2008.

K.D. Gadow, N.V. Brown, L. Eugene Arnold, K.A. Buchan-Page, O.G. Bukstein, E. Butter, C.A. Farmer, R.L. Findling, D.J. Kolko, B.S.G. Molina, R.R. Rice, J. Schneider, and M.G. Aman. Severely aggressive children receiving stimulant medication versus stimulant and risperidone: 12-month follow-up of the toasca trial. *Journal American Academy Child Adolescent Psychiatry*, 55(6): 469–478, 2016.

- J.J. García. Bioética personalista y bioética principialista.perspectivas. *Cuadernos de Bioética*, 24(1):67–76, 2013.
- J. Garg, P. Arun, and B.S. Chavan. Comparative short term efficacy and tolerability of methylphenidate and atomoxetine in attention deficit hyperactivity disorder. *Indian Pediatric*, 51(7):550–554, 2014.
- A. Puyol González. *Ética, derecho y racionamiento sanitario*. Doxa 22, 1999.
- P. Hammerness, J. Biederman, C. Petty, A. Henin, and C.M. Moore. Brain biochemical effects of methylphenidate treatment using proton magnetic spectroscopy in youth with attention-deficit hyperactivity disorder: a controlled pilot study. *CNS Neuroscience Therapeutics*, 18(1):34–40, 2012.
- A. Heinrich and S. Knight. Reproducibility in cognitive hearing research: Theoretical considerations and their practical application in multi-lab studies. *Frontiers in psychology*, 11:1590, 2020.
- A. Henssen, K. Zilles, N. Palomero-Gallagher, A. Schleicher, H. Mohlberg, F. Gerboga, S.B. Eickhoff, S. Bludau, and K. Amunts. Cytoarchitecture and probability maps of the human medial orbitofrontal cortex. *Cortex*, 75:87–112, 2016.
- S.E. Holmes, D. Scheinost, S.J. Finnema, M. Naganawa, M. T. Davis, N. Nabulsi D. Matuskey N. DellaGioia, G.A. Angarita, R.H. Pietrzak R.S. Duman, G. Sanacora, J.H. Krystal R.E. Carson, and I. Esterlis. Lower synaptic density is associated with depression severity and network alterations. *Nature communications*, 10(1):1529, 2006.
- J. Illes and S.J. Bird. Neuroethics: A modern context for ethics in neuroscience. *Trends of Neurosciences*, 29(9):341–344, 2006.

- J. Illes and T.A. Raffin. Neuroethics: An emerging new discipline in the study of brain and cognition. *Brain and Cognition*, 50:341–344, 2002.
- J. Illes, J.E. Desmond, L.F. Huang, T.A. Raffin, and S.W. Atlas. Ethical and practical considerations in managing incidental findings in functional magnetic resonance imaging. *Brain and Cognition*, 50(3):358–365, 2002.
- S.K. Inglis, S. Carucci, P. Garas, A. Häge, T. Banaschewski, J.K. Buitelaar, R.W. Dittmann, B. Falissard, C. Hollis, H. Kovshoff, E.Liddle S. McCarthy, P. Nagy, A. Neubert, E. Rosenthal, E. Sonuga-Barke, I. Wong, A. Zuddas, D.C.Coghill, and ADDUCE Consortium. Single-dose pharmacokinetics of hld200, a delayed-release and extended-release methylphenidate formulation, in healthy adults and in adolescents and children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMJ open*, 6(4), 2016.
- S.L. Jaffe. Intranasal abuse of prescribed methylphenidate by an alcohol and drug abusing adolescent with adhd. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30(5):773–775, 1991.
- T.W.P. Janssen, M. Bink, W.D. Weeda, K. Geladé, R. van Mourik, A. Maras, and J. Oosterlaan. Learning curves of theta/beta neurofeedback in children with adhd. *European Child Adolescent Psychiatry*, 26(5):573–582, 2017.
- C.D. Kaplan. What works in drug abuse epidemiology in europe. *Journal of addictive diseases*, 11(1):47–59, 1991.
- D.I. Kaufer and D.A. Lewis. *The Human Frontal Lobes: Functions and Disorders*. Guilford, New York, 1999.
- B.N. Kim, T.D.R. Cummins, J.W. Kim, M.A. Bellgrove, S.B. Hong, S.H. Song, M.S. Shin, S.C. Cho, J.H. Kim, J.W. Son, Y.M. Shin, U.S. Chung, and D.H.

Han. Val/val genotype of brain-derived neurotrophic factor (bdnf) *val*<sup>66</sup>met polymorphism is associated with a better response to oros-mph in korean adhd children. *International Journal Neuropsychopharmacology*, 14(10):1399–1410, 2011.

J.W. Kim, V.Sharma, and N.D. Ryan. Predicting methylphenidate response in adhd using machine learning approaches. *International Journal Neuropsychopharmacology*, 18(11), 2015.

W. Klein-Schwartz. Abuse and toxicity of methylphenidate. *Current opinion in pediatrics*, 14(2):219–223, 2002.

H. Krinzinger, C.L. Hall, M.J. Groom, M.T. Ansari, T. Banaschewski, J.K. Buitelaar, S. Caruci, D. Coghill, M. Danckaerts, R.W. Dittmann, B. Falissard, P. Garas, S.K. Kovshoff, P. Kochhar, S. McCarthy, P. Nagy, A. Neurbert, S. Roberts, and K. Sayal. Neurological and psychiatric adverse effects of long-term methylphenidate treatment in adhd: A map of the current evidence. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 107:945–968, 2019a.

H. Krinzinger, C.L. Hall, M.J. Groom, M.T. Ansari and T. Banaschewski, J.K. Buitelaar, S. Carucci, D. Coghill, M. Danckaerts, R.W. Dittmann, B. Falissard, P. Garas, S.K. Inglis, H. Kovshoff, P. Kochhar, S. McCarthy, P.Nagy, A. Neurbert, S. Roberts, and K. Sayal. Neurological and psychiatric adverse effects of long-term methylphenidate treatment in adhd: A map of the current evidence. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 107:945–968, 2019b.

V.M. Kumar, F. Agboola, P.G. Synnott, C. Segel, M. Webb, D.A. Ollendorff, R. Banken, and R.H. Chapman. Impact of abuse deterrent formulations of opioids in patients with chronic pain in the united states: A cost-

effectiveness model. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 22(4):416–422, 2019.

B.G. Kurowski, J.N. Epstein, D.W. Pruitt, P.S. Horn, M. Altaye, and S.L. Wade. Benefits of methylphenidate for long-term attention problems after traumatic brain injury in childhood: A randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-titration, crossover trial. *Journal Head Trauma Rehabilitation*, 34(2), 2019.

C. Könneker. La visión materialista de la neuroética. entrevista a wolf singer y a thomas metzinger. *Mente y Cerebro*, 4, 2003.

J.P. Lefaucheur, N. André-Obadia, A. Antal, S.S. Ayache, C. Baeken, D. H. Benninger, R.M. Cantello, M. Cincotta, M. de Carvalho, D. De Ridder, H. Devanne, V. Di Lazzaro, S.R. Filipović and F.C. Hummel, S. K. Jääskeläinen, V.K. Kimiskidis, G. Koch, B. Langguth, T. Nyffeler A. Oliviero, and L... Garcia-Larrea. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rtms). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 125(11):2150–2206, 2014.

A. Liberati, D.G. Altman, J. Tetzlaff, C. Mulrow, P.C. Gotzsche, J.P.A. Ioannidis, M. Clarke, P.J. Deveraux, J. Kleijnen, and D. Moher. The prisma statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med.*, 6(7), 2009.

D.Y. Lin, C.J. Kratochvil, W. Xu, L. Jin, D.N. D'Souza, W. Kielbasa, and A.J. Allen. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesyla-

te in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal Child Adolescent Psychopharmacology*, 24(4):190–200, 2014.

L. Lion-François, F. Gueyffier, C. Mercier, D. Gérard, V. Herbillon, I. Kemlin, D. Rodriguez, T. Ginhoux, E. Peyric, V. Coutinho, V. Bréant, V. des Portes, S. Pinson, P. Combemale, B. Kassai, and R. NF1 Rhône Alpes Auvergne-France. The effect of methylphenidate on neurofibromatosis type 1: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Orphanet Journal Rare Disorder*, 9(142), 2014.

E. Ortiz Lluca. Bioética personalista y bioética utilitarista. *Cuadernos de Bioética*, 24(1):57–65, 2013.

S.K. Loo, R.M. Bilder, A.L. Cho, A. Sturm, J. Cowen, P. Walshaw, J. Levitt, M. Del’Homme, J. Piacentini, J.J. McGough, and J.T. McCracken. Effects of d-methylphenidate, guanfacine, and their combination on electroencephalogram resting state spectral power in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal American Academic Child Adolescent Psychiatry*, 55(8):550–554, 2016.

C.R. Maia, S.F. Stella, F. Wagner, T.G. Pianca, F. V. Krieger, L.N. Cruz, G.V. Polanczyk, L.A. Rohde, and C.A. Polanczyk. Cost-utility analysis of methylphenidate treatment for children and adolescents with adhd in brazil. *Brazil Journal Psychiatry*, 38(1):30–38, 2016.

K.K. Man, D. Coghill, E.W. Chan, W.C. Lau, C. Hollis, E. Liddle, T. Banaschewski, S. McCarthy, A. Neubert, K. Sayal, P. Ip, and I.C. Wong. Abuse and toxicity of methylphenidate. *Translational psychiatry*, 6(11), 2002.

S. Marcus. *Neuroethics: Mapping the Field*. Conference Proceedings, The Dana Press, New York, 2002.

H. Markram. The blue brain project. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(2):153–160, 2006.

H.S. Mayberg, A.M. Lozano, V. Voon, H.E. McNeely, D. Seminowicz, C. Hamani, J.M. Schwalb, and S.H. Kennedy. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45(5):651–660, 2005.

J.T. McCracken, J.J. McGough, S.K. Loo, J. Levitt, M. Del’Homme, J. Cowen, A. Sturm, F. Whelan, G. Helleman, C. Sugar, and R.M. Bilder. Minimizing adverse events while maintaining clinical improvement in a pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder crossover trial with dextroamphetamine and methylphenidate. *Journal American Academy Child Adolescence Psychiatry*, 55(8):657–666, 2016.

R. Meppelink, E.I. de Bruin, and S.M. Bögels. Meditation or medication? mindfulness training versus medication in the treatment of childhood adhd: a randomized controlled trial. *Journal Child Adolescence Psychopharmacology*, 16(267), 2016.

M. Huss, Y. Ginsberg, T. Tvedten, T. Arngrim, A. Philipsen, K. Carter, C. Wei Chen, and V. Kumar. Methylphenidate hydrochloride modified-release in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Advances in therapy*, 31(1):44–65, 2014.

E. K. Miller and J.D. Cohen. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review Neuroscience*, 24:167–202, 2001.

R. Mojtabai and M. Olfson. National trends in psychotherapy by office-based psychiatrists. *Archives of General Psychiatry*, 65(8):962–970, 2008.

R.J. Morecraft and E.H. Yeterian. *Prefrontal cortex. In: Ramachandran VS. Encyclopedia of the human brain.* Academic Press, 2002.

J.D. Moreno. Neuroethics: An agenda for neuroscience and society. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(2):149–153, 2003.

P. Nagy, A. Häge, D.R. Coghill, B. Caballero, B. Adeyi, C.S. Anderson, V. Sirkirica, and E. Cardo. Functional outcomes from a head-to-head, randomized, double-blind trial of lisdexamfetamine dimesylate and atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and an inadequate response to methylphenidate. *European Child Adolescent Psychiatry*, 25(2):141–149, 2016.

C.J. Nikles, L. McKinlay, G.K. Mitchell, S.A.S. Carmont, H.E. Senior, M.C.A. Waugh, A. Epps, P. J Schluter, and O. T. Lloyd. Aggregated n-of-1 trials of central nervous system stimulants versus placebo for paediatric traumatic brain injury—a pilot study. *Trials*, 15(54), 2014.

J. Nolte and J.B. Angevine. *El Encéfalo Humano en fotografías y esquemas.* Elsevier, 2012.

D. Ongur, A.T. Ferry, and J.L. Price. Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 460: 425–449, 2003.

J.W. Papez. *Comparative Neurology.* Hafner Publishing Co Ltd, 1929.

W. Penfield and E. Boldrey. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 60:389–440, 1937.

S. Pohl, H. Boelsen, and E. Hildt. Moral attitudes toward pharmacological cognitive enhancement (pce): Differences and similarities among Germans with and without pce experience. *Frontiers in psychiatry*, 9, 2018.

A.A. Pontius. Neuroethics vs neurophysiologically and neuropsychologically uninformed influences in child-rearing, education, emerging hunter-gatherers, and artificial intelligence models of the brain. *Psychological Reports*, 72:451–458, 1993.

V.R. Potter. Aldo Leopold's land ethic revisited: two kinds of bioethics. *Perspect Biology Medicine*, 30(2):157–169, 1987.

V.R. Potter. Getting to the year 3000: can global bioethics overcome evolution's fatal flaw? *Perspect Biology Medicine*, 34(1):89–98, 1990.

V.R. Potter. Global bioethics: linking genes to ethical behavior. *Perspect Biology Medicine*, 39(1):118–131, 1995.

V.R. Potter. Individuals bear responsibility. *Bioethics Forum*, 12(2):27–28, 1996.

N.A. Pride, B. Barton, P. Hutchins, D.R. Coghill, M.S. Korgaonkar, S.J.C. Hearps, M. Rouel, S. Malarbi, K.N. North, and J.M. Payne. Effects of methylphenidate on cognition and behaviour in children with neurofibromatosis type 1: a study protocol for a randomised placebo-controlled crossover trial. *Pharmacology and therapeutics*, 8(8), 2018.

B.E. Ramtvedt, E. Røinås, H.S. Aabech, and K.S. Sundet. Clinical gains from including both dextroamphetamine and methylphenidate in stimulant trials. *Journal Child Adolescent Psychopharmacology*, 23(9):597–604, 2013.

B.E. Ramtvedt, H.S. Aabech, and K. Sundet. Combined stimulant and guanfacine administration in attention-deficit/hyperactivity disorder: A controlled, comparative study. *Journal Child Adolescent Psychopharmacology*, 24(3): 130–139, 2014.

E.J. Ricketts, A. Sturm, D.L. McMakin, J.F. McGuire, P.Z. Tan, F.B. Smalberg, J.T. McCracken, C.S. Colwell, and J. Piacentini. Changes in sleep problems across attention-deficit/hyperactivity disorder treatment: Findings from the multimodal treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder study. *Journal Child Adolescent Psychopharmacology*, 28(10):690–698, 2018.

P.D. Riggs, T. Winhusen, R.D. Davies, J.D. Leimberger, S. Mikulich-Gilbertson, C. Klein, M. Macdonald, M. Lohman, G. L Bailey, L. Haynes, W.B. Jaffee, N. Haminton, C. Hodgkins, E. Whitmore, K. Trello-Rishel, L. Tamm, M.C. Acosta, C. Royer-Malvestuto, G. Subramaniam, M. Fishman, B.W. Holmes, M.E. Kaye, M. A Vargo, G.E. Woody, E.V. Nunes, and D. Liu. Randomized controlled trial of osmotic-release methylphenidate with cognitive-behavioral therapy in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Journal American Acadademy Child Adolescent Psychiatry*, 50(9):903–14, 2011.

E.T. Rolls. The orbitofrontal cortex and reward. *Cerebral cortex*, 10:284–294, 2000.

A. Roskies. Neuroethics for the new millenium. *Neuron*, 35(1):21–23, 2002.

A. Roskies. Neuroethics: A modern context for ethics in neuroscience. *Trends of Neurosciences*, 10(9):419–423, 2006.

W. Safire. *Neuroethics: Mapping the Field*. Conference Proceedings, The Dana Press, New York, 2002.

Z. Samara, E.A.T. Evers, A. Goulas, H.B.M. Uylings, G. Rajkowska, J.G. Ramaekers, and P. Stiers. Human orbital and anterior medial prefrontal cortex: Intrinsic connectivity parcellation and functional organization. *Brain*, 227(7): 2941–2960, 2017.

J.A. Santisteban, M.A. Stein, L. Bergmame, and R. Gruber. Effect of extended-release dexamethylphenidate and mixed amphetamine salts on sleep: a double-blind, randomized, crossover study in youth with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*, 28(9), 2014.

G.R Sayer, J.J. McGough, J. Levitt, J. Cowen, A. Sturm, E. Castelo, and J.T. McCracken. Acute and long-term cardiovascular effects of stimulant, guanfacine, and combination therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal Child Adolescent Psychopharmacology*, 26(10):882–888, 2016.

M. Schünke, E. Schulte, and U. Schumache. *Prometheus. Atlas de Anatomía*. Panamericana, 2019.

T. Shallice. Theory of mind and the prefrontal cortex. *Brain*, 124:247–248, 2001.

E.J.S. Sonuga-Barke, E. Taylor, S. Sembi, and J. Smith. Hyperactivity and delay aversion i. the effect of delay on choice. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 33(2):387–398, 1992.

E.J.S. Sonuga-Barke, J.A. Sergeant, J. Nigg, and E. Willcutt. Executive dysfunction and delay aversion in attention deficit hyperactivity disorder: No-

sologic and diagnostic implications. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 17(2):367–384, 2008.

C. Soutollo. *Guía esencial de psicofarmacología del niño y del adolescente*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2011.

T.J. Spencer, P. Bhide, J. Zhu, S.V. Faraone, M. Fitzgerald, A.M. Yule, M. Uchida, A.E. Spencer, A.M. Hall, A. J. Koster, and J. Biederman. Opiate antagonists do not interfere with the clinical benefits of stimulants in adhd: A double-blind, placebo- controlled trial of the mixed opioid receptor antagonist naltrexone. *Journal Clinic Psychiatry*, 79(1), 2018a.

T.J. Spencer, P. Bhide, J. Zhu, S.V. Faraone, M. Fitzgerald, A.M. Yule, M. Uchida, A.E. Spencer, A.M. Hall, A.J. Koster, L. Feinberg, S. Kassabian, B. Storch, and J. Biederman. The mixed opioid receptor antagonist naltrexone mitigates stimulant-induced euphoria: A double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone. *Journal Clinic Psychiatry*, 79(2), 2018b.

S.M. Stahl. *Psicofarmacología esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas*. Aula Médica, 2014.

T. Stevens, K. Sangkuhl, J.T. Brown, R.B. Altman, and T.E. Klein. Pharmgkb summary: methylphenidate pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and genomics*, 29(6):136–154, 2019.

O.J. Storebø, C. Gluud, P. Winkel, and E. Simonsen. Social-skills and parental training plus standard treatment versus standard treatment for children with adhd—the randomised sostra trial. *PLoS One*, 7(6), 2012.

O.J. Storebø, N. Pedersen, E. Ramstad, M.L. Kielsholm, S.S. Nielsen, H.B. Krogh C.R. Moreira-Maia, F.L. Magnusson, M. Holmskov, T. Gerner, M. Skoog, S. Rosendal, C. Groth, D. Gillies, K. Buch Rasmussen D. Gauci, M. Zwi, R. Kirubakaran, S.J. Håkonsen, L. Aagaard, and C. Gluud. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (adhd) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5:319–333, 2018.

D.T. Stuss and B. Levine. Adult clinical neuropsychology, lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology*, 53:401–403, 2000.

L. Tamm, K. Trello-Rishel, P. Riggs, P.A. Nakonezny, M. Acosta, G. Bailey, and T. Winhusen. Predictors of treatment response in adolescents with comorbid substance use disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Substances Abuse Treatment*, 44(2):224–230, 2013.

J. Tirapu-Ustarroz and F. Goni-Saez. ¿puede explicarse la conciencia? sobre la relación mente-cerebro. *Revista de Neurociencias*, 65(5):238–239, 2017.

J. Tirapu-Ustarroz and J.M. Muñoz-Céspedes. Memoria y funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 41(8):295–307, 2005.

J. Tirapu-Ustarruz, A. García Molina, M. Ríos Lago, and A. Ardila Ardila. *Neuropsicología de la corteza prefrontal y las funciones ejecutivas*. Viguera Barcelona, 2012.

A. Treble-Barna, S.L. Wade, L.J. Martin, V. Pilipenko, K.O. Yeates, H.G. Taylor, and B.G. Kurowski. Influence of dopamine-related genes on neurobehavioral recovery after traumatic brain injury during early childhoodn. *Journal of neurotrauma*, 34(11):1919–1931, 2017.

R.K. Urban and W. JunGao. Methylphenidate and the juvenile brain: Enhancement of attention at the expense of cortical plasticity? *Medical Hypotheses*, 81(6):988–994, 2003.

R. Amo Usanos. Modelos de bioética. *Acta bioethica*, 25(1):103–114, 2019.

J.M. Burgos Velasco. ¿qué es la bioética personalista? un análisis de su especificidad y de sus fundamentos teóricos. *Cuadernos de Bioética*, 24(1):17–30, 2013.

A.A. Verlaet, B. Ceulemans, H. Verhelst, D. Van West, T. De Bruyne, L. Pieters, H.F. Savelkoul, and N. Hermans. Effect of pycnogenol on attention-deficit hyperactivity disorder (adhd): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 18(1), 2017.

V. Van Waes, S. Ehrlich, J.A. Beverley, and H. Steiner. Fluoxetine potentiation of methylphenidate-induced gene regulation in striatal output pathways: potential role for 5-ht1b recepto. *Neuropharmacology*, 87:79–86, 2015.

S.B. Wigal, T. Wigal, S. Schuck, M. Brams, D. Williamson, R.B. Armstrong, and H.L. Starr. Academic, behavioral, and cognitive effects of oros methylphenidate on older children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal Child Adolescent Psychopharmacology*, 21(2):121–131, 2011.

S.B. Wigal, A.C. Childress, H.W. Belden, and S.A. Berry. Nwp06, an extended-release oral suspension of methylphenidate, improved attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms compared with placebo in a laboratory classroom study. *Journal Child Adolescent Psychopharmacology*, 23(1): 3–10, 2013.

S.B. Wigal, L.L. Greenhill, E. Nordbrock, D.F. Connor, S.H. Kollins, A. Adjei, A. Childress, A. Stehli, and R.J. Kupper. A randomized placebo-controlled double-blind study evaluating the time course of response to methylphenidate hydrochloride extended-release capsules in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal Child Adolescent Psychopharmacology*, 24(10):562–569, 2014.

S.B. Wigal, E. Nordbrock, A.L. Adjei, A. Childress, R.J. Kupper, and L. Greenhill. Efficacy of methylphenidate hydrochloride extended-release capsules (aptensio xrtm) in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A phase iii, randomized, double-blind study. *CNS Drugs*, 29(4):331–340, 2015.

S.B. Wigal, A. Childress, S.A. Berry, H. Belden, F. Walters, P. Chappell, N. Sherman, J.Orazem, and D. Palumbo. Efficacy and safety of a chewable methylphenidate extended-release tablet in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal Child Adolescence Psychopharmacology*, 27(8):690–699, 2017.

J.N. Wood and J. Grafman. Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Neuroscience*, 4(12):139–147, 2003.

N. Yahata, J. Morimoto, R. Hashimoto, G. Lisi K. Shibata, Y. Kawakubo, H. Kuwabara, M. Kuroda, T. Yamada, F. Megumi, H. Imamizu, J.E. Nández, Sr.H.Takahashi Y. Okamoto, K. Kasai, N. Kato, Y. Sasaki, T. Watanabe, and M. Kawato. A small number of abnormal brain connections predicts adult autism spectrum disorder. *Nature communications*, 7(1529), 2016.

L. Yang, Q. Cao, L. Shuai, H. Li, R.C.K. Chan, and Y. Wang. Comparative study of oros-mph and atomoxetine on executive function improvement in

adhd: a randomized controlled trial. *International Journal Neuropsychopharmacology*, 15(1):15–26, 2012.

S. Zaami, A. Tagliabracci, P. Berretta, F.B. Busardò, and E. Marinelli. Use of methylphenidate analogues as cognitive enhancers: The prelude to cosmetic neurology and an ethical issue. *Frontiers in psychiatry*, 10, 2020.

A.J. Zametkin, T.E. Nordahl, M. Gross, A.C. King W.E. Semple, J. Rumsey, S. Hamburger, and R.M. Cohen. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *Journal of addictive diseases*, 323(20):1361–1366, 1990.

Y. Zheng, J.M. Liang, H.Y. Gao, Z.W. Yang, F.J. Jia, Y.Z. Liang, F. Fanga, R. Li, S.N. Xie, and J.M. Zhuo. An open-label, self-control, prospective study on cognitive function, academic performance, and tolerability of osmotic-release oral system methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Chinese Medical Journal*, 128(22):2988–1997, 2015.

R.G. Zurriaráin. El utilitarismo ético en la investigación ética con embriones humanos. *Persona y Bioética*, 12(1):16–28, 2008.



## Lista de acrónimos

**ADHD:** Attention deficit hyperactivity disorder

**AMPc:** Adenosín monofosfato cíclico

**AUC:** Área bajo la curva de concentración de plasma

**ATV:** Área Tegmental Ventral

**CCA:** Córtex cingulado anterior

**CETC:** Circuito cortico-estriado-talámico-cortical

**CMP:** Córtex motor prefrontal

**CPF:** Córtex prefrontal

**CPFDL:** Córtex prefrontal dorsolateral

**DA:** Dopamina

**DEcS:** Descriptores en Ciencias de la Salud

**GRADE:** Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

**HCN:** Canales catiónicos activados por la hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos

**HCN: IBRO:** International Brain Research Organization

**JCR:** Journal Citation Reports

**MCSB:** Medicación neuronal de la conducta moral y social

**MFD:** Metilfenidato

**MeSH:** Medical Subject Headings

**NA:** Noradrenalina

**NF:** Neuro-feedback

**NR2B:** N-methyl D-aspartato receptor subtipo 2B

**PICO:** Paciente, Intervención, Comparación, Resultados, Diseño de estudio

**PET:** Tomografía por emisión de positrones

**PRISMA:** Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses