



**Somos calidad,  
somos USC**

**Variabilidad en el perfil de seguridad de los fármacos para el TDAH: Una revisión sistemática de ensayos clínicos**

**Autor**

**Valeria Collazos Simales**

**Químico farmacéutico**

**Director (a)**

**John Jairo Echeverry Martínez**

**Grupo de Investigación:**

**QUIBIO Grupo de Investigación en Química y Biotecnología.**

**Línea de Investigación:**

**Investigación e Innovación en Patologías Tropicales**

**Facultad de Ciencias Básicas**

**Química Farmacéutica**

**Universidad Santiago de Cali**

**Santiago de Cali, Colombia**

**2026**

## IMPACTOS

Relacione el (los) impacto(s) que presentó el Trabajo de Grado según los siguientes criterios:

| IMPACTO     | PRODUCTO   | BENEFICIARIO(S)  |
|-------------|--|--|
| Económico   | Evidencia de optimización de recursos de salud mediante la reducción de efectos adversos   | -Sistema de salud  |
| Científico  | Propuesta de artículo científico Trabajo de grado  | -Comunidad científica<br>-Grupos de investigación en farmacología                                  |
| Técnico     | Metodología estandarizada para el análisis cuantitativo de seguridad farmacológica   | -Investigadores en farmacología clínica y farmacovigilancia<br>-Universidad Santiago de Cali (USC) |
| Tecnológico | Base de datos que integra datos crudos de ensayos clínicos con cálculos automatizado de DR, NNH e intervalos de confianza                    | -Grupo de investigación QUIBIO<br>-Universidad Santiago de Cali (USC)<br>-Comunidad científica     |
| Social      | Perfil de seguridad comparado por población los fármacos del TDAH, que sirve como base para una selección terapéutica más segura e informada | -Médicos clínicos<br>-Pacientes con TDAH y familia   |

\*Incluir los productos obtenidos derivados de la investigación como: apropiación social del conocimiento, generación de nuevo conocimiento entre otros.

# VARIABILIDAD EN EL PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS PARA EL TDAH: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ENSAYOS CLÍNICOS

Valeria Collazos Simales <sup>1</sup> ([valeria.collazos02@usc.edu.co](mailto:valeria.collazos02@usc.edu.co))

<sup>1</sup>Grupo de Investigación QUIBIO, Programa de Química farmacéutica. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

## RESUMEN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) impacta significativamente en la vida académica, social, familiar y en dado caso laboral. Si bien el tratamiento farmacológico es fundamental, la aparición de efectos adversos condiciona la adherencia y su perfil varía según la población, la presente revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar el perfil de seguridad de los fármacos para el TDAH, analizando las variaciones poblacionales en la incidencia de efectos adversos mediante la búsqueda en ClinicalTrials.gov y bases de datos bibliográficas (2021-actualidad) de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo. Se extrajeron 23 ensayos, los cuales se analizaron sus datos de seguridad y se calcularon la diferencia de riesgos y el número necesario para dañar para eventos adversos de interés.

Esta revisión sistemática mostró que la anorexia fue un efecto crítico para lisdexanfetamina y atomoxetina en ambas poblaciones, el insomnio por su parte presentó un patrón fármaco específico siendo inducido por atomoxetina en adultos y por lisdexanfetamina en ambos grupos, la xerostomía mostró un mayor riesgo sistemáticamente mayor en adultos. También se identificaron brechas críticas en la evidencia sobre seguridad cardiovascular y síntomas como la labilidad afectiva, además de la falta de ensayos a largo plazo para identificar riesgos.

Se concluyó que el perfil de seguridad de los fármacos para el TDAH es altamente dependiente de la población, siendo los adultos consistentemente más vulnerables, la monitorización debe ser personalizada según el fármaco y la edad, esto permite una gestión proactiva para optimizar la seguridad del paciente durante el tratamiento

**Palabras clave:** *Fármacos estimulantes, fármacos no estimulantes, TDAH, Perfil de seguridad del tratamiento farmacológico*

## VARIABILITY IN THE SAFETY PROFILE OF ADHD DRUGS: A SYSTEMATIC REVIEW OF CLINICAL TRIALS.

### ABSTRACT

*Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) significantly impacts academic, social, family, and, if necessary, work life. While pharmacological treatment is essential, the occurrence of adverse effects determines adherence, and their profile varies according to the population. This systematic review aimed to evaluate the safety profile of ADHD medications, analyzing population variations in the incidence of adverse effects by searching ClinicalTrials.gov and bibliographic databases (2021-present) for randomized, placebo-controlled clinical trials. Twenty-three trials were extracted, their safety data analyzed, and the risk difference and number needed to harm for adverse events of interest were calculated.*

*These results showed that anorexia was a critical effect for lisdexamfetamine and atomoxetine in both populations. Insomnia, meanwhile, presented a specific pharmacological pattern, being induced by atomoxetine in adults and*

*by lisdexamfetamine in both groups. Xerostomia showed a consistently higher risk in adults. Critical gaps in the evidence regarding cardiovascular safety and symptoms such as affective lability were also identified, in addition to a lack of long-term trials to identify risks.*

*It was concluded that the safety profile of ADHD medications is highly population-dependent, with adults consistently more vulnerable. Monitoring should be tailored to the medication and age, allowing for proactive management to optimize patient safety during treatment.*

**Keywords:** *Stimulant drugs, non-stimulant drugs, ADHD, Safety profile of drug treatment*

## **HIGHLIGHTS**

Los resultados más relevantes identificaron como los estimulantes presentaron un perfil de riesgo diferente a los no estimulantes, por ejemplo, la lisdexanfetamina (LDX) en ambas poblaciones presento el perfil de riesgo más amplio, afectando múltiples sistemas como metabolismo y sistema nervioso, el metilfenidato (MPH) ofreció un perfil más favorable para la población adulta, en segundo lugar, la guanfacina en niños provoco somnolencia sin embargo mantuvo una ausencia de riesgo en el insomnio, en tercer lugar la atomoxetina (ATX) aparenta tener un perfil similar en las dos poblaciones en cuanto a el perfil de riesgo de anorexia e insomnio

## 1. INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad comúnmente conocido como TDAH es la patología neuropsiquiátrica crónica más prevalente en la población pediátrica en promedio afecta el 2-12% de la población pediátrica mundial y 2,5% de la población adulta afectando en mayor medida al género masculino que femenino (Danielson et al., 2024). Es un trastorno del neurodesarrollo que altera la función cerebral, afectando regiones clave como el lóbulo frontal, el cerebelo y los ganglios basales, los cuales son fundamentales para la regulación de la atención, la planificación y la gestión emocional. Según (Quintero et al., 2022) Se manifiesta mediante tres síntomas principales: inatención, hiperactividad e impulsividad estos síntomas comienzan durante la infancia y se puede alargar hasta la edad adulta, edad en la cual el tratamiento aumenta sus complicaciones debido a la presencia de comorbilidades, a la adaptación de los tratamientos y a la necesidad de estrategias de manejo más complejas, resaltando así la necesidad de un diagnóstico mediante la guía DMS-V como lo indica Sulkes S., (2024) a una edad temprana con el objetivo de iniciar con el tratamiento adecuado para controlar la intensidad y la frecuencia en la que se presenta los síntomas, por lo que la academia real americana de pediatría recomienda iniciar con tratamiento farmacológico con el uso de fármacos estimulantes y no estimulantes a la par que se inicia con el tratamiento no fármaco como la psicoterapia cognitivo-conductual, adaptación escolar o laboral (Escofet Soteras et al., 2022)

Los fármacos estimulantes son la primera línea para el tratamiento del TDAH, estos fármacos actúan inhibiendo los transportadores de dopamina y norepinefrina (DAT y NET), lo que causa el aumento de los niveles de estos dos neurotransmisores que forman parte del sistema adrenérgico de las catecolaminas siendo estos cruciales para mejorar la función cognitiva y reducir los síntomas asociados con el TDAH como son la regulación de la atención, el estado de ánimo y la motivación (Escofet Soteras et al., 2022). Los fármacos estimulantes más prescritos para el tratamiento del TDAH son metilfenidato y las anfetaminas en diferentes presentaciones ya sean liberación modificada optimizando su biodisponibilidad y reduciendo la frecuencia de dosificación o liberación inmediata Sulkes S., (2024) a. Sin embargo en algunos caso, los medicamentos estimulantes pueden presentar efectos adversos comunes como disminución del apetito, insomnio, ansiedad, irritabilidad y, incluso, un potencial de abuso y dependencia o directamente no tienen la efectividad deseada, en estos casos se procede a utilizar fármacos no estimulantes los cuales actúan inhibiendo la recaptación de la norepinefrina y no actúa significativamente en los niveles de dopamina (Fondo Nacional de Estupefacientes, 2022), como menciona Sulkes S., (2024) convirtiendo en estos fármacos una gran opción para pacientes que tengan comorbilidades como ansiedad, trastorno del sueño y depresión por lo tanto, es crucial que durante la elección del tratamiento se tengan en cuenta la formulación (liberación inmediata vs prolongada), adherencia, además de educar al paciente de posibles efectos adversos y a su vez realizar un seguimiento estrecho durante el tratamiento farmacológico.

El presente trabajo de investigación pretende analizar el perfil de seguridad de los tratamientos farmacológicos utilizados en pacientes diagnosticados con Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), mediante la una revisión sistemática de ensayos clínicos disponibles. Esta evaluación incluirá un análisis exhaustivo de la incidencia, gravedad y variaciones poblacionales de los efectos adversos reportados, con el propósito de proporcionar una revisión clínica actualizada que facilite la comprensión de los mecanismos de acción, la seguridad y las consideraciones en el manejo terapéutico para optimizar el tratamiento

### 1.1 Mecanismos de acción de los fármacos usados para el tratamiento del TDAH

#### 1.2 Fármacos estimulantes

##### 1.2.1 Metilfenidato (MPH)

Es un medicamento derivado de la feniletilamina y la bencilpiperazina que tiene una acción estimulante en el sistema nervioso central, a pesar de los estudios clínicos no se tiene claro su mecanismo de acción sin embargo (Quintero et al., 2022; Storebø et al., 2023) explica que actúa como un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina (NE) y dopamina, es decir que aumenta la presencia de los neurotransmisores causando así una prolongación en su acción en la hendidura sináptica, según hallazgos clínicos se ha evidenciado como las dosis altas de estos medicamentos provoca un aumento en la salida de estos neurotransmisores en consecuencia puede llegar a provocar un deterioro cognitivo además de efectos activadores locomotores, en contraste las dosis bajas activan selectivamente estos neurotransmisores dentro de la corteza prefrontal, lo que provoca una mejoría clínica en cuanto a los síntomas del TDAH siendo así un tratamiento de primera línea. (Escofet Soteras et al., 2022)

Según (Escofet Soterias et al., 2022) la tasa de dosis-respuesta del metilfenidato es muy variable, y es necesario un ajuste cuidadoso de la dosis dentro de las limitaciones de las formulaciones disponibles. Las formulaciones incluidas en esta revisión son las siguientes como liberación prolongada tenemos Adhansia XR (cápsulas), Biphentin (Capsulas) y Concerta (Comprimidos) mientras que de liberación inmediata encontramos Ritalín (Tabletas). Concerta tiene un sistema de liberación controlada osmótica (OROS) gracias a este sistema de liberación el 22% se libera inmediatamente y el 78% restante se libera gradualmente durante un periodo de 6 a 7 horas con una vida media de 3.5 horas, otro sistema de liberación lo tiene el Biphentin este tiene un sistema de administración de liberación multicapa (MLRTM) en donde un 40% de la dosis se libera inmediatamente y el 60% restante se libera gradualmente con una vida media de 2.4 horas en población de pediatría y 2.1 horas en adultos información disponible en la monografía Elvium Life Sciences (2024a) estos sistemas de liberación modificada permiten tener una única dosis al día encargándose de tratar los síntomas del trastorno sin afectar momentos esenciales como la escuela, jornada laboral o periodos de concentración. (Elvium Life Sciences. 2024b; Gomeni et al., 2022; Purdue Pharmaceuticals L.P. 2021; Quintero et al., 2022; Storebø et al., 2023)

### **1.2.2 Dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) – Sales anfetamina**

El dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) es un profármaco inactivo compuesto por un aminoácido (L-lisina) que se encuentra unido al principio activo dextro anfetamina, en consecuencia, al diseño molecular requiere un proceso llamado hidrólisis enzimática los eritrocitos separa el aminoácido para liberar gradualmente el principio activo. Este proceso de conversión enzimática se ve reflejado en el perfil de liberación prolongada, lo cual en teoría se asocia a un menor potencial de abuso en comparación a formulaciones de liberación inmediata. (Ezrad et al., 2025; Food and drug administration., 2017a; Mattingly et al., 2024)

El mecanismo de acción de la dextro anfetamina, principio activo de LDX y de las sales de anfetamina, su acción primaria es el agonismo del receptor traza asociado a amina 1 (TAAR1), la activación invierte la función de los transportadores de dopamina (DAT) y noradrenalina (NET) pasando de recaptación a efusión, esto genera un aumento masivo de la concentración extracelular, también actúa como sustrato del transportador de vesículas de monoaminas 2 (VMAT2) facilitando así la liberación de neurotransmisores desde el pool vesicular al citosol (Cortes et al., 2022; Ermer et al., 2010; Mattingly et al., 2024). Una diferencia entre formulaciones radica la isomería, LDX libera exclusivamente el isómero dextro (d) es más potente sobre el sistema nervioso central (SNC), mientras que las sales de anfetamina mixtas contienen una proporción del isómero levo (l) este tiene mayor potencia en la producción de los efectos cardiovasculares. (Food and Drug Administration., 2017b; USP CII., 2024) Como mención las sales incluidas en la revisión son las siguientes AR19 y AR11 (sulfato de anfetamina), SHP465 (sulfato de dextro anfetamina, sulfato de anfetamina, sacarato de dextro anfetamina y aspartato de anfetamina monohidrato).

## **1.3 Fármacos no estimulantes**

### **1.3.1 Atomoxetina**

La atomoxetina es un derivado metilfenoxi-bencenopropanamina, actúa como un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina (NE) es decir que bloquea NET generando el aumento de este neurotransmisor en la corteza prefrontal, sin embargo, indirectamente también afecta al transportador de la dopamina (DAT) esto es debido a puede influir en el sistema dopaminérgico lo que causaría un aumento no significativo de la dopamina lo que explica su eficacia y el bajo potencial de abuso. También se ha investigado su papel sobre la transmisión colinérgica, dado que la acetilcolina se asocia con procesos de memoria, atención y motivación, como Michelson et al., (2002) la atomoxetina no induce la liberación intrínseca de monoaminas, sino que solo modula su recaptación, con un perfil de inicio de acción gradual que puede extenderse por varias semanas. (de Lucas Taracena & Montañés Rada, 2006; Wu et al., 2021; MacKenzie et al., 2020)

### **1.3.2 Viloxazina**

La viloxazina de liberación prolongada es un agente no estimulante, su mecanismo de acción se encuentra en investigación debido a su complejidad, sin embargo se ha logrado conocer que su efecto principal se ejerce mediante la inhibición potente del transportador de noradrenalina (NET) aumentando los niveles extracelulares de este neurotransmisor (NE), secundariamente actúa también como un agonista del receptor de serotonina 5-HT<sub>2C</sub>, causando así una modulación positiva de la transmisión serotoninérgica pero sin inhibir directamente su transportador. Como consecuencia del aumento de NE en la corteza prefrontal, también se produce un incremento indirecto y moderado de los niveles de dopamina similar al mecanismo explicado de la atomoxetina, esta consecuencia junto con la ausencia de liberación directa de monoaminas explica su bajo potencial de abuso. Es

importante destacar que también posee una actividad débil como antagonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha 1$  y  $\beta$ . (Edinoff et al., 2021; Food and Drug Administration., 2021; Findling et al., 2021; Nasser et al., 2021; Lamb., 2021).

### 1.3.3 Guanfacina

Es un medicamento derivado de la fenilacetil guanidina actúa como un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos  $\alpha 2A$  postsinápticos en la corteza prefrontal, su alta afinidad por ese subtipo de receptor a diferencia de la clonidina que es menos selectiva explica porque su perfil de eficacia es superior y potencialmente menor efectos de sedación o cardiacos. Durante el proceso de unirse y activar los receptores  $\alpha 2A$  postsinápticos, la guanfacina inhibe la enzima adenilato ciclasa, lo que reduce los niveles intracelulares de AMP cíclico (AMPc), provocando el cierre de los canales de HCN, favoreciendo la despolarización de las neuronas piramidales lo que mejora la conectividad neuronal. (Agencia Europea de Medicamentos, s/f; López-Muñoz et al., 2016; Michelini et al., 2023; Yu et al., 2023)

### 1.3.4 Clonidina

La clonidina es un agonista adrenérgico alfa-2 ( $\alpha 2$ ) no selectivo, es derivado de la imidazolina, como se mencionó anteriormente no es selectivo tiene afinidad similar por los subtipos  $\alpha 2A$ ,  $\alpha 2B$  y  $\alpha 2C$ , lo que causa un perfil farmacológico y efectos adversos distintos como explica Neuchat et al., (2023) y Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2024). El mecanismo de acción se puede divide en dos, primero actúa como un autorreceptor  $\alpha 2$  presinápticos en el locus coeruleus (LC) causando una inhibición en la liberación de noradrenalina, en segundo lugar, actúa directamente en los receptores  $\alpha 2$  postsinápticos en la corteza prefrontal, generando un proceso similar a la mencionada en la guanfacina, aunque con menor potencia y selectividad. (Jang et al., 2022; Temeltürk., et al 2023; Yasaei & Saadabadi, 2023).

## 2. METODOLOGÍA

### 2.1 Estrategia de búsqueda bibliográfica

La búsqueda se centró en la plataforma clinical trials (<https://clinicaltrials.gov>), la cual recopila información en el registro de ensayos clínicos en dicha base de datos se usaron los siguientes criterios de búsqueda: en el campo de condición o enfermedad: "ADHD" or "Attention Deficit Hyperactivity Disorder", en intervención, se utilizaron los términos "Atomoxetine", "Guanfacine", "Methylphenidate", "Clonidine", "Dexmethylphenidate", "Dextroamphetamine", "Lisdexamfetamine", "Viloxazine", se empleó la opción de "more filters" para únicamente buscar ensayos que se encontraran completados, con resultados publicados y disponibles y en fase de estudio 3 o 4 para priorizar ensayos de eficacia confirmatoria y farmacovigilancia.

Para las bases de datos bibliográficas, se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos multidisciplinaria (Scopus, ScienceDirect, Sage Journals, Oxford, Elsevier, PubMed, Google Scholar), se empleó una combinación de términos MeSH (Medical subject headings) y palabras claves en ingles tales como, "ADHD", "Attention Deficit Hyperactivity Disorder", "psychopharmacology", "adherence", "effectiveness", "non-stimulant medications", "stimulant medications", "pharmacokinetics", "clinical trial", "safety" y "adverse drug reactions", con el uso de conectores como "and", "or", el uso de comillas para asegurar que se busque la palabra en concreto, y el "Not" para excluir palabras no necesarias. Para complementar información farmacología se utilizó otra clase de bases de datos como drugs.com ([Drugs.com - Prescription Drug Information](https://www.drugs.com)) y drugBank.com ([DrugBank en línea | Base de datos de drogas e información sobre objetivos de drogas](https://www.drugbank.com)) logrando recolectar información crucial para la investigación como es el mecanismo de acción, nombre comercial, la farmacocinética e incluso interacciones medicamentosas o alimentaria.

#### 2.1.1 Criterios de elegibilidad

##### 2.1.1.1 Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)
- Población: pacientes de cualquier edad (niños o adultos) con diagnóstico de TDAH
- Intervención: Tratamientos farmacológicos con cualquier fármaco estimulante o no estimulante que estén aprobados para el TDAH
- Comparador: Grupo control con placebo
- Resultados: Datos cuantitativos sobre efectos adversos (Incidencia, porcentaje)
- Artículos con fecha de publicación del 2021 a actualidad

### **2.1.1.2 Criterios de exclusión**

- Estudios que utilizaran un comparador activo (otro fármaco para el TDAH)
- Estudios que no reporten resultados sistemáticamente o con un criterio ambiguo
- Tamaño de muestra menor de 90 participantes por estudios
- Artículos incompletos o sin acceso
- Idiomas distinto al inglés o español

## **2.2 Extracción y clasificación de datos**

Los estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad fueron sometidos a un proceso sistemático de extracción de datos, la información se recopiló en un Excel diseñado para la revisión.

*-Datos generales:* Incluye información básica de identificación de los estudios, como el nombre, el identificador de ClinicalTrials.gov, el enlace y comentarios relevantes.

*-Población:* Recopila datos sobre los criterios de inclusión y exclusión de los participantes, tamaño de muestra, edad media, distribución por sexo y población (pediátrica <18 años, adulta >18 años)

*-Intervención:* Detalla los aspectos relacionados con el tratamiento farmacológico, incluyendo el nombre genérico del medicamento, el tipo (estimulante/no estimulante), la forma farmacéutica, dosis, duración del tratamiento y vía de administración.

*-Seguridad:* Recopila información sobre los efectos adversos reportados, clasificados por nivel de gravedad (graves y no graves)

*-Metodología:* Apartado centrado en el diseño del ensayo incluyendo parámetros como el tamaño total de la muestra, especificación de los brazos del estudio, característica del diseño y limitaciones

Con el objetivo de brindar una mejor comparación se realizó una clasificación con todos los ensayos la cual se divide en la siguiente:

*-Tratamientos farmacológicos estimulantes:* En este grupo de clasificación se encuentran todos los ensayos clínicos que cuenten con uno o más fármaco que tenga un mecanismo de acción estimulante en el sistema nervioso central, como las anfetaminas (LDX, sales de anfetamina) y metilfenidato

*-Tratamiento farmacológicos no estimulante:* En este grupo de clasificación se encuentran los ensayos clínicos que cuente con uno o más fármaco que tenga un mecanismo de acción no estimulante en el sistema nervioso central

### **2.2.1 Extracción de perfil de seguridad**

De los ensayos clínicos seleccionados para la revisión sistemática, se construyó una base de datos independiente destinada exclusivamente a evaluar el perfil de seguridad de los medicamentos, se recopiló toda la información relevante para cada efecto adverso reportado, incluyendo: el nombre del efecto adverso, su clasificación según el sistema de órganos (SOC) de MedDRA, el medicamento con el que se asoció, el estudio de origen, y el número de pacientes afectados en cada brazo de tratamiento. Dada la gran cantidad de datos obtenidos (aproximadamente 900 efectos adversos únicos), y para permitir un análisis cuantitativo robusto y clínicamente significativo, se llevó a cabo una selección de Eventos Adversos de Interés (EAI), mediante una metodología rigurosa estructurada en tres fases:

**Fase 1 Búsqueda exploratoria:** El objetivo principal de esta fase es identificar todos los EA potencialmente relevantes, se realizó una revisión de las fichas técnicas de la agencia europea de medicamentos (EMA) y de la administración de alimentos y medicamentos de EEUU (FDA) para cada principio activo que se incluyó en la revisión (atomoxetina, clonidina, guanfacina, metilfenidato, lisdexanfetamina, sales de anfetamina y viloxazina) con el fin de identificar todos los eventos adversos, en especial los que se reportan como “muy frecuentes” y “frecuentes”, también se revisó guías de prácticas clínicas como la NICE (The national institute for health and care excellence) - CADDRA (Canadian ADHD resource Alliance) y AAP (American academy of pediatrics) para

identificar los EA que recomienda monitorizar en la práctica clínica, por último se realizó una búsqueda rápida de revisiones sistemáticas y meta análisis previas para conocer que EA se reportaron con mayor frecuencia, el resultado de esta primera fase nos deja una lista inicial de 169 efectos adversos candidatos.

**Fase 2 criterio de priorización y filtrado:** El objetivo de esta segunda fase es realizar una priorización para identificar los EAI más relevantes

- Frecuencia: Si el evento era reportado de manera consistente en la mayoría de los estudios y fármacos
- Gravedad: Si el evento estaba categorizado como un evento adverso serio (EAS) o era clínicamente significativo
- Relevancia clínica: Si el evento impactaba en la calidad de vida del paciente o era una causa conocida del abandono del tratamiento
- Relevancia en decisión: Si el evento pudiera influir en la elección entre distintos fármacos para mostrar el perfil de seguridad diferencial
- Eliminar redundancias: Se agruparon términos similares bajo términos comunes y estándares
- Factibilidad: Se considero la disponibilidad de los datos reportados por los ensayos clínicos incluidos

**Fase 3 definición de la lista EAI:** Tras la aplicación de los criterios, se definió una lista final de 20 eventos adversos de interés, disponibles en la (tabla 1) para la organización y análisis de estos EAI se agruparán de acuerdo con la clasificación de órganos y sistemas (System Organ Class-SOC) establecida por el diccionario medDRA (versión 28.0). El reporte completo y transparente de todos los efectos adversos identificados se encuentra disponible en el Anexo.

| Sistema de órgano (SOC)                                | Evento adverso de interés (EAI) |
|--|---------------------------------|
| Gastrointestinal                                       | Nauseas-vómitos                 |
|  | Dolor abdominal                 |
|  | Xerostomía                      |
| Metabolismo y nutrición                                | Anorexia                        |
| Sistema nervioso                                       | Cefalea                         |
|  | Mareo                           |
|  | Somnolencia                     |
|  | Insomnio                        |
|  | Alucinación                     |
| Psiquiátricos  | Irritabilidad                   |
|  | Ideación suicida                |
|  | Labilidad afectiva              |
|  | Abuso medicamentos              |
| Generales y alteraciones en el lugar de administración | Fatiga                          |
|  | Pirexia                         |
|  | Muerte                          |
| Cardiacos  | Taquicardia                     |
|  | Palpitaciones                   |
|  | Infarto de miocardio            |
|  | Hipertensión                    |

**Tabla 1.** Listado de eventos/efectos adversos de interés (EAI)

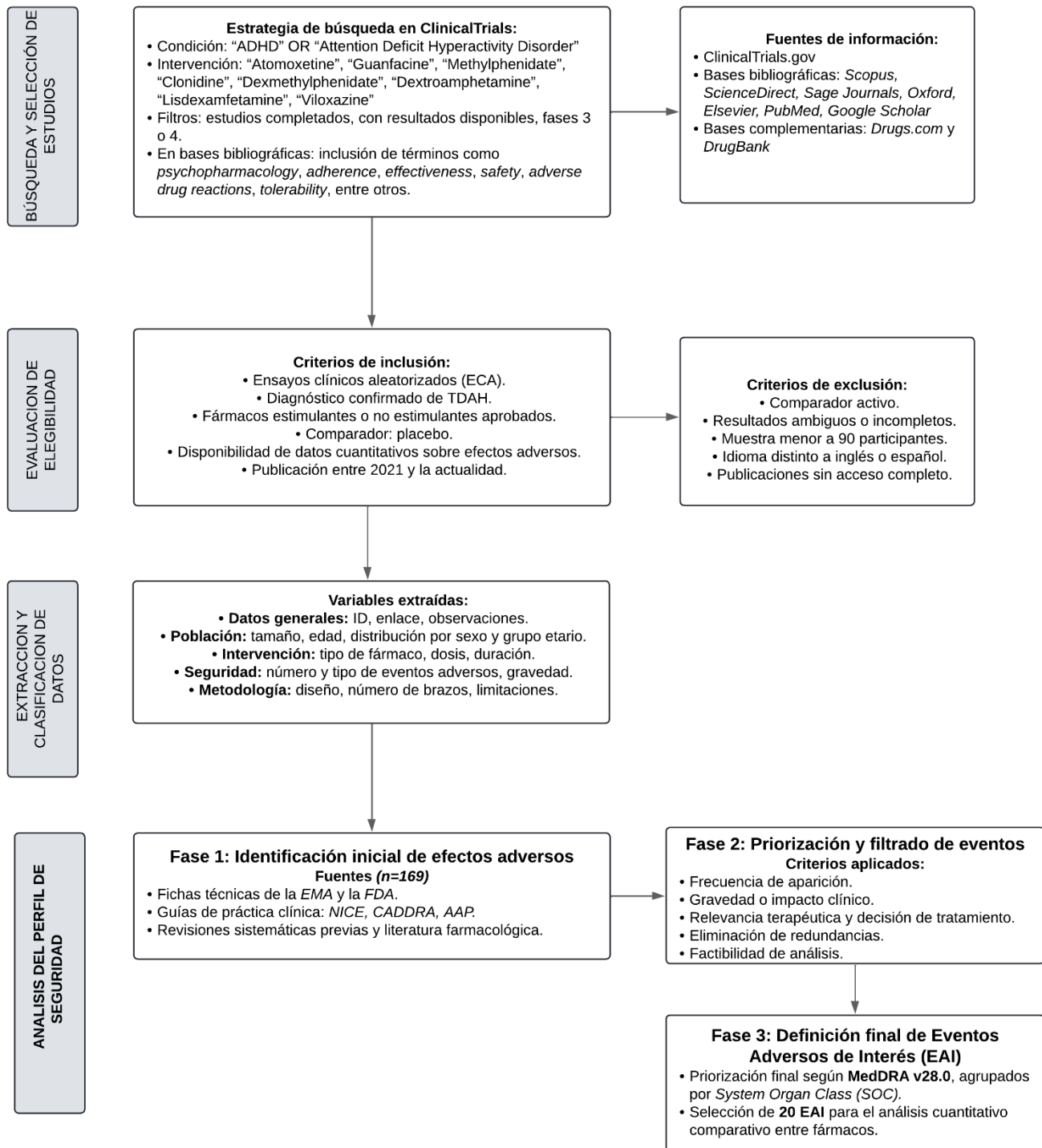


Figura 1. Diagrama de flujo de la metodología de la revisión sistemática

### 2.2.2 Análisis de los datos de seguridad

Dada la heterogeneidad clínica y metodológica esperada entre los ensayos se optó por priorizar el análisis cuantitativo a nivel de estudio individual, este enfoque permite una interpretación más directa y transparente de los resultados de seguridad, para cada evento adverso de interés (EAI) se calculó la diferencia de riesgos (RD) es la diferencia entre la proporción de pacientes que experimentaron el evento en el grupo de intervención contra la proporción en el grupo de control (placebo), para determinar la precisión estadística de la estimación se calculó el

intervalo de confianza del 95%, un intervalo de confianza que no incluye el cero se consideró estadísticamente no significativo ( $p > 0.05$ ), también se analizó el número necesario para dañar (NNH) es el inverso de RD ( $1/RD$ ), representa el número de pacientes que necesitan ser tratados con el fármaco en lugar del placebo para que uno adicional experimente el EA.

### **2.2.3 Evaluación de la calidad de la evidencia en seguridad y riesgo de sesgo**

Los criterios de calidad de la evidencia se realizó siguiendo 4 parámetros, el primero es la consistencia entre estudios, dándole un puntaje positivo cuando la consistencia sea alta ( $\geq 80\%$  de estudios en la misma dirección) y en caso de obtener inconsistencias ( $< 60\%$ ) se penalizo con puntaje negativo. En segundo lugar se analizó la precisión, se consideró la amplitud de los intervalos de confianza y las consistencias en las magnitudes de efecto (NNH), estimaciones precisas ( $IC < 0.15$ ) obteniendo puntajes positivos, mientras que imprecisiones con  $IC > 0.25$  serán penalizadas. En tercer lugar se evaluó también la integridad del reporte (si los ensayos disponibles reportaron cada efecto adverso en específico), el subreporte  $> 20\%$  recibiría penalizaciones negativas según su magnitud, por último se tuvo en cuenta la cantidad de ensayos disponibles, considerando  $\geq 3$  como positivo, mientras que aquellos con evidencia única obtendrán una penalización.

Por parte del riesgo de sesgo, se tuvo en cuenta el cegamiento teniendo un puntaje positivo los ensayos que en su diseño de estudio tengan un enmascaramiento doble ciego, triple ciego o cuádruple, mientras que los de etiqueta abierta o sin ningún enmascaramiento obtuvo un puntaje negativo, otro de los riesgos de sesgos que se tuvo en cuenta fue la integridad de los datos o la tasa de deserción en cada estudio penalizando aquellas que tengan pérdidas  $> 20\%$  que pudieran comprometer la validez de los resultados.

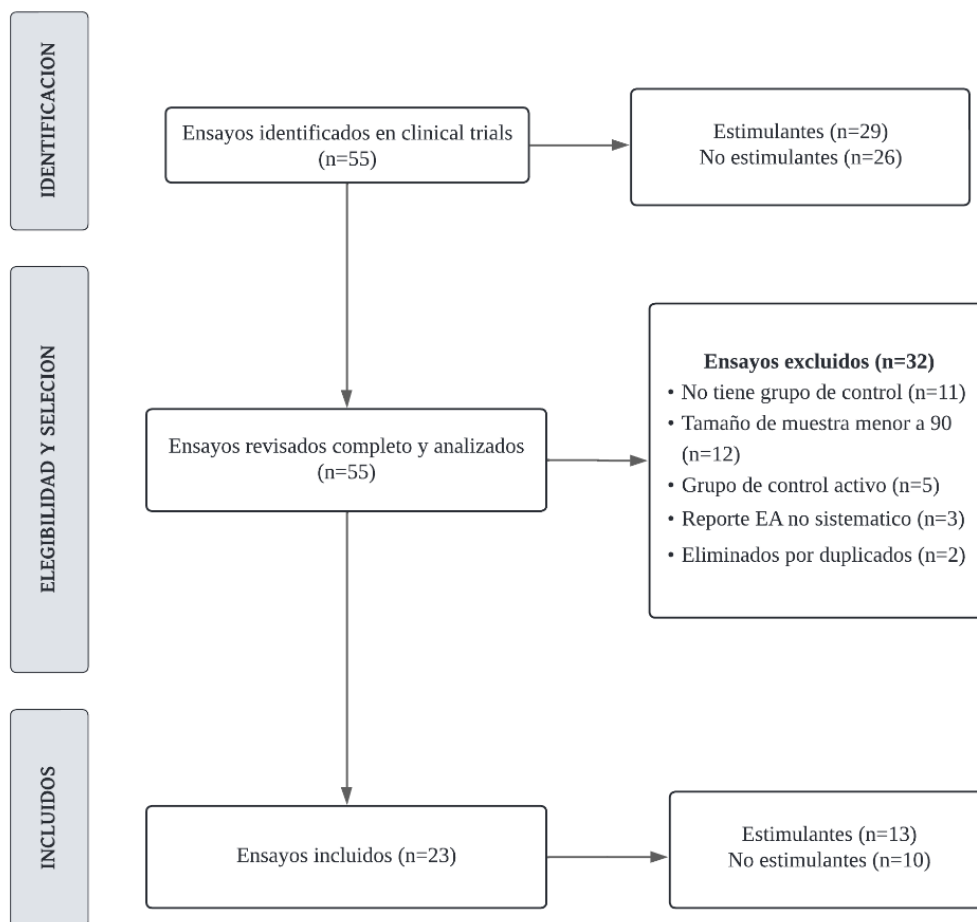
El sistema de clasificación final se determinó mediante la siguiente escala

- A (Alta):  $\geq +6$  puntos (Evidencia sólida y confiable)
- B+ (Moderada-alta):  $+3$  a  $+5$  puntos (Buena evidencia con limitaciones menores)
- B (Moderada):  $+1$  a  $+2$  puntos (Evidencia aceptable con algunas limitaciones)
- C (Moderada- baja):  $0$  a  $-2$  puntos (Evidencia limitada con problemas importantes)
- C- (Baja):  $-3$  a  $-5$  puntos (Evidencia muy limitada)
- D (Muy baja):  $\leq -6$  puntos (Evidencia extremadamente limitada o nula)

## **3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN**

### **3.1 Selección de estudios**

Se identificaron un total de 55 ensayos clínicos, los cuales se analizaron a fondo para determinar que cumplan con los criterios de elegibilidad, finalmente se excluyeron 32 ensayos para incluir un total de 23 ensayos clínicos, en la figura 1 se encuentra especificado el flujo de la revisión. En resumen, gracias a este enfoque sistemático y exhaustivo de recopilación o de análisis de la información permitió obtener una visión integral de la evidencia disponible sobre el tratamiento farmacológico del TDAH, lo cual será de gran utilidad para la elaboración de la monografía.



**Figura 2.** Diagrama prisma de la búsqueda bibliográfica (ensayos clínicos)

Los **23** ensayos incluidos evaluaron la seguridad de los siguientes fármacos, atomoxetina (n=5), clonidina (n=1), guanfacina (n=5), viloxazina (n=2), sales de amfetamina (n=3), metilfenidato (n=7) y LDX (n=5), en la tabla 2 se presenta el resumen de los fármacos en cuanto a la frecuencia y porcentaje en la población, además del resumen del mecanismo de acción en la gráfica 1 se encuentra la representación visual de la frecuencia, la población de estudio fue predominantemente pediátrica (n=17) mientras que 10 estudios fueron realizados en la población adulta. En la tabla 3 (no estimulantes) y 4 (estimulantes) se presenta las características metodológicas y poblaciones detalladas en cada ensayo incluido en la revisión.

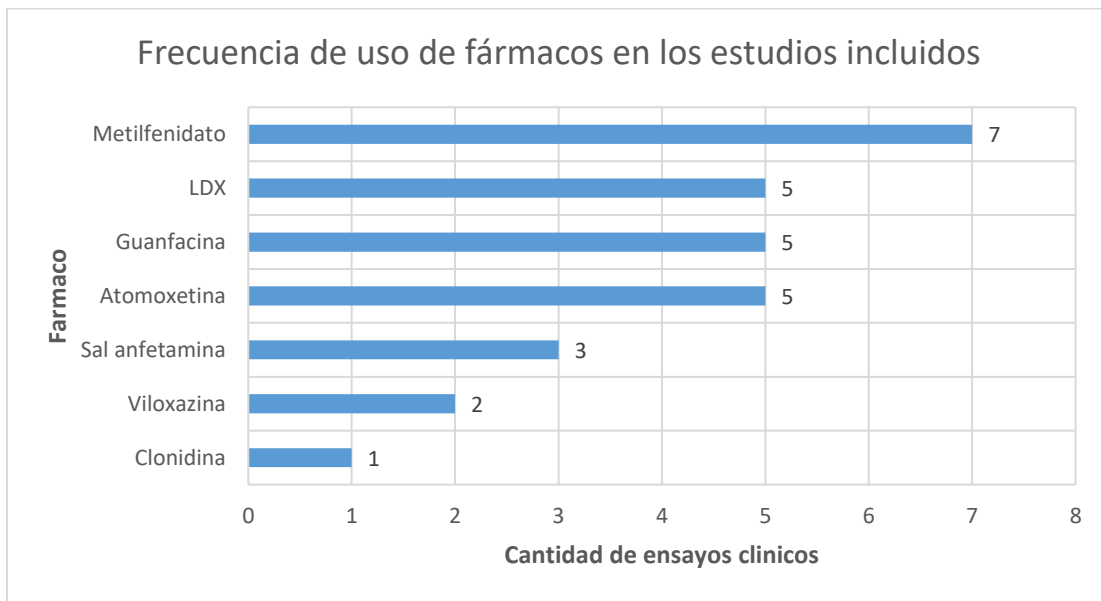
**Tabla 2.**

Resumen del mecanismo de acción y recopilación de la frecuencia del uso de fármacos para el TDAH incluidos en la revisión.

| Fármaco     | Frecuencia | Clasificación  | Mecanismo de acción   | Pediatría   | Adulto     |
|-------------|------------|----------------|---|-------------|------------|
| Atomoxetina | 5 (17,86%) | No estimulante | Inhibidor selectivo de la recaptación de NET                  | 2 (40.00%)  | 3 (60.00%) |
| Clonidina   | 1 (3,57%)  | No estimulante | Agonista de receptores adrenérgicos $\alpha$ 2                | 1 (100.00%) | 0 (0.00%)  |
| Guanfacina  | 5 (17,86%) | No estimulante | Agonista de receptores adrenérgicos $\alpha$ 2 postsinápticos | 5 (100.00%) | 0 (0.00%)  |
| Viloxazina  | 2 (7,14%)  | No estimulante | Inhibidor de la recaptación de noradrenalina                  | 1 (50.00%)  | 1 (50.00%) |

|                |            |             |   |            |            |
|----------------|------------|-------------|---|------------|------------|
| Sal anfetamina | 3 (10.71%) | Estimulante | Liberación masiva de DA/NE e inhibidor de recaptación             | 1 (33.33%) | 2 (66.70%) |
| LDX            | 5 (17.86%) | Estimulante | Profármaco, liberación masiva de DA/NE e inhibidor de recaptación | 3 (60.00%) | 2 (40.00%) |
| Metilfenidato  | 7 (25.00%) | Estimulante | Inhibidor de la recaptación de DA y NE                            | 5 (71.44%) | 2 (28.66%) |

**Nota.** Los porcentajes se obtuvieron únicamente teniendo en cuenta los registros después del análisis prisma y únicamente con los registros obtenidos en la investigación **Abreviaturas** DA: Dopamina, NE: Noradrenalina, NET: Trasportador noradrenalina.



Grafica 1. Representación gráfica de la frecuencia del uso de fármacos.

| ID | Nombre del estudio   | NCT         | Población  | Fármaco                                    | Duración del tratamiento (semanas) | Brazo   | Diseño del estudio   | Tamaño de muestra |
|----|--|-------------|------------|--|------------------------------------|---|--|-------------------|
| 29 | La seguridad y eficacia de OPC-64005 en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en adultos                 | NCT03324581 | Adulto     | OPC-64005<br>Atomoxetina<br>Placebo        | 8                                  | <b>3 BRAZOS</b><br>OPC-64005<br>VS<br>Atomoxetina<br>VS placebo | Propósito principal:<br>Tratamiento<br>Asignación: Aleatorizado<br>Modelo de intervención:<br>Asignación paralela<br>Enmascaramiento: Triple<br>(Partícipe Proveedor de cuidados Investigador)                               | 239               |
| 32 | Eficacia y seguridad de KAPVAY™ de liberación prolongada en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad  | NCT01439126 | Pediátrico | Clorhidrato de clonidina<br><br>Placebo    | 36                                 | <b>2 BRAZOS</b><br>Clonidina vs placebo                         | Propósito Primario:<br>Tratamiento<br>Asignación: Aleatorizado<br>Modelo Intervencionista:<br>Asignación Paralela<br>Enmascaramiento:<br>Cuádruple (Participante Proveedor de Cuidados investigador Evaluador de Resultados) | 135               |
| 39 | Un Estudio a Largo Plazo de un Medicamento para Adultos con Atención-Déficit/Trastorno de Hiperactividad (TDAH)                          | NCT00700427 | Adulto     | hidrocloruro de atomoxetina<br><br>Placebo | 25                                 | <b>2 BRAZOS</b><br>Atomoxetina vs placebo                       | Propósito Primario:<br>Tratamiento<br>Asignación: Aleatorizado<br>Modelo Intervencionista:<br>Asignación Paralela<br>Enmascaramiento:<br>Cuádruple (Participante Proveedor de Cuidado investigador Evaluador de Resultados)  | 524               |
| 42 | Eficacia y seguridad de la atomoxetina en niños con diagnóstico reciente de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)) | NCT00191945 | Pediátrico | Clorhidrato de atomoxetina<br>Placebo      | 52                                 | <b>2 BRAZOS</b><br>Atomoxetina vs placebo                       | Propósito Primario:<br>Tratamiento<br>Asignación: Aleatorizado<br>Modelo Intervencionista:<br>Asignación Paralela<br>Enmascaramiento:<br>Cuádruple (Participante Proveedor de Cuidado investigador Evaluador de Resultados)  | 151               |

|    |   |             |            |   |    |   |   |     |
|----|---|-------------|------------|---|----|---|---|-----|
| 45 | Una comparación aleatoria, doble ciego de placebo y clorhidrato de atomoxetina administrados una vez al día en adultos Con Atención-Déficit/Hiperactividad Trastorno (TDAH)   | NCT00190775 | Adulto     | Clorhidrato de atomoxetina<br>Placebo                                 | 24 | <b>2 BRAZOS</b><br>Atomoxetina vs placebo.                            | Propósito principal:<br>Tratamiento<br>asignación: Aleatorizado<br>Modelo de intervención:<br>Asignación paralela<br>enmascaramiento: Triple<br>(Partícipe investigador<br>Evaluador de resultados)                               | 502 |
| 46 | Eficacia y seguridad del clorhidrato de guanfacina de liberación prolongada en niños y adolescentes de 6 a 17 años Con Atención-Déficit/Hiperactividad Trastorno (TDAH)   | NCT01244490 | pediátrico | Clorhidrato de guanfacina ER<br>Clorhidrato de atomoxetina<br>placebo | 9  | <b>3 BRAZOS</b><br>Guanfacina vs atomoxetina vs placebo               | propósito principal:<br>Tratamiento<br>Asignación: Aleatorizado<br>Modelo de intervención:<br>Asignación paralela<br>Enmascaramiento: Triple<br>(Partícipe Proveedor de cuidados Investigador)                                    | 338 |
| 47 | Tolerabilidad y eficacia de la dosificación por la mañana y por la noche una vez al día con clorhidrato de guanfacina de liberación prolongada en niños de 6 a 12 años con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (The ADHD Tempo Study) | NCT00997984 | pediátrico | SPD503 ER   | 8  | <b>3 BRAZOS</b><br>SPD503 AM vs SPD503 PM vs placebo                  | Asignación: Aleatorios<br>Modelo intervencionista:<br>Asignación paralela<br>Enmascaramiento:<br>Cuádruple (participante<br>Proveedor de atención<br>investigador Evaluador de resultados)<br>Propósito principal:<br>Tratamiento | 333 |
| 48 | Seguridad, tolerabilidad y eficacia de SPD503 en el tratamiento del TDAH en niños de 6 a 17 años  | NCT00150592 | pediátrico | SPD503 (Guanfacina HCl)<br>Placebo                                    | 6  | <b>2 BRAZOS</b><br>Guanfacina vs placebo                              | Propósito principal:<br>Tratamiento<br>Asignación: Aleatorios<br>Modelo intervencionista:<br>Asignación paralela<br>Enmascaramiento: Doble<br>(Participante Investigador)   | 178 |
| 49 | Seguridad y eficacia de SPD503 en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños de 6 a 17 años  | NCT00152009 | pediátrico | SPD503 (Guanfacina HCl)<br>Placebo                                    | 5  | <b>4 BRAZOS</b><br>Guanfacina 2 mg vs Guanfacina 3 mg vs Guanfacina 4 | Asignación: Aleatorios<br>Modelo intervencionista:<br>Asignación paralela<br>Enmascaramiento: Doble<br>(Participante Investigador)<br>Propósito principal:<br>Tratamiento   | 345 |

|           |  |             |            |                    | mg vs<br>Placebo |  |  |     |
|-----------|--|-------------|------------|--------------------|------------------|--|--|-----|
|           |  |             |            |                    | <b>5 BRAZOS</b>  |  |  |     |
| <b>55</b> | Eficacia y seguridad de SPN-812 (cápsula de liberación prolongada de viloxazina) en niños con TDAH | NCT02633527 | pediátrico | SPN-812<br>Placebo | 8                | Placebo vs<br>SPN 812 100<br>mg VS<br>SPN812 200<br>mg VS<br>SPN812 300<br>mg VS<br>SPN812 400<br>mg | Propósito principal:<br>Tratamiento<br>Asignación: Aleatorios<br>Modelo intervencionista:<br>asignación paralela<br>Enmascaramiento Cuádruple<br>(Participante Proveedor de<br>atención Investigador<br>Evaluador de resultados) | 206 |

**Tabla 3.** Ensayos clínicos centrados en tratamiento no estimulan

| ID | Nombre del estudio  | NCT         | Población  | Intervención                                     | Duración del tratamiento (semanas) | Brazo   | Diseño del estudio  | Muestra |
|----|---|-------------|------------|--|------------------------------------|---|---|---------|
| 1  | Tratamiento con medicación única o combinada para niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Proyecto 1)   | NCT00429273 | Pediátrico | Guanfacina (Tenex)<br>Metilfenidato (Focalin XR) | 8                                  | <b>3 BRAZOS</b><br>Guanfacina vs MPH vs Placebo   | Asignación Aleatorizado<br>Modelo de intervención Asignación paralela<br>Enmascaramiento Cuadruplicar (Partícipe Proveedor de cuidados Investigador Evaluador de resultados)<br>Propósito principal Tratamiento     | 207     |
| 2  | Estudio de eficacia y seguridad del clorhidrato de metilfenidato de liberación prolongada en adultos con ictus de inicio en la infancia Déficit de atención/ Trastorno de hiperactividad (TDAH) | NCT01259492 | Adulto     | Placebo<br>Ritalín (MPH)                         | 40                                 | <b>3 BRAZOS</b><br>Ritalín 40 mg vs Placebo<br>Ritalín 60 mg vs Placebo<br>Ritalín 80 mg vs Placebo | Asignación: Aleatorizado<br>Modelo de intervención: Asignación paralela<br>Enmascaramiento: Triple (Partícipe Investigador Evaluador de resultados)<br>Propósito principal: Tratamiento                             | 725     |
| 6  | Evaluación de SPN-812 (cápsula de liberación prolongada de viloxazina) en adultos Con TDAH  | NCT04016779 | Adulto     | Placebo<br>SPN-812                               | 6                                  | <b>2 BRAZOS</b><br>SPN-812 200-600 mg vs placebo  | Propósito principal: Tratamiento<br>Asignación: Aleatorizado<br>Modelo de intervención: Asignación paralela<br>Enmascaramiento: Cuadruplicar (Partícipe Proveedor de cuidados Investigador Evaluador de resultados) | 354     |
| 7  | Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Study With Amphetamine Sulfate  | NCT03659929 | Adulto     | Sulfato de anfetamina<br>Placebo                 | 5                                  | <b>3 BRAZOS</b><br>20 mg/día<br>Sulfato de anfetamina   | Propósito principal: Tratamiento<br>Asignación: Aleatorizado<br>Modelo de intervención: Asignación paralela<br>Enmascaramiento: Doble (Partícipe Investigador)  | 320     |

|    |  |             |            |  |    |  |   |     |
|----|--|-------------|------------|--|----|--|---|-----|
|    |  |             |            |  |    | vs 40 mg/día Sulfato de anfetamina vs Placebo                                |   |     |
| 9  | Safety and Efficacy Study of SHP465 in Adults Aged 18-55 Years With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)                              | NCT02604407 | Adulto     | SHP465 (sulfato dextro anfetamina, sulfato de anfetamina, sacarato de dextro anfetamina y aspartato de anfetamina mono hidrato)<br><br>Placebo | 4  | 3 BRAZOS<br><br>SHP465 12,5 mg vs SHP465 37,5 mg vs placebo                  | Propósito principal: Tratamiento<br>Asignación: Aleatorizado<br>Modelo de intervención: Asignación paralela<br>Enmascaramiento: Doble (Partícipe Investigador)  | 271 |
| 12 | Eficacia de Vyvanse en comparación con Concerta en adolescentes Con Atención-déficit/Hiperactividad Trastorno                                    | NCT01552915 | Pediátrico | Dimesilato de lisdexanfetamina (LDX)<br><br>Clorhidrato de metilfenidato<br><br>Placebo  | 8  | 3 BRAZOS<br>LDX 30-70 Mg vs Clorhidrato de metilfenidato 18-72 mg vs Placebo | Propósito principal: Tratamiento<br>Asignación: Aleatorizado<br>Modelo de intervención: Asignación paralela<br>Enmascaramiento: Cuadruplicar (Partícipe Proveedor de cuidados Investigador Evaluador de resultados) | 459 |
| 15 | Eficacia y seguridad de las cápsulas de metilfenidato HCl ER en niños y adolescentes con TDAH  | NCT01239030 | Pediátrico | Cápsulas de liberación prolongada de clorhidrato de metilfenidato<br><br>Placebo   | 48 | 5 BRAZOS<br>MPH 10 mg vs 15 mg vs 20 mg vs 40 mg vs placebo                  | Asignación: Aleatorizado<br>Modelo de intervención: Asignación paralela<br>Enmascaramiento: Cuadruplicar (Partícipe Proveedor de cuidados Investigador Evaluador de resultados)                                     | 230 |
| 19 | Estudio aleatorizado, doble ciego, sobre la seguridad y eficacia del dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) en niños y adolescentes de 6 a 17 años | NCT00763971 | Pediátrico | Dimesilato de lisdexanfetamina (LDX)<br><br>Clorhidrato de metilfenidato OROS  | 7  | 3 BRAZOS<br><br>LDX 30-50-70 mg VS MPH OROS 18-36-54 mg                      | Propósito principal: Tratamiento<br>Asignación: Aleatorizado<br>Modelo de intervención: Asignación paralela<br>Enmascaramiento: Cuadruplicar (Partícipe Proveedor de cuidados Investigador Evaluador de resultados) | 332 |

|    |  |             |            | Placebo   |    | VS<br>PLACEBO   |  |     |
|----|--|-------------|------------|---|----|---|--|-----|
| 21 | Estudio en adultos/<br>Clorhidrato de<br>metilfenidato (HCL)<br>OROS (MPH) en adultos<br>Con Atención Déficit Hiperactividad Trastorno (TDAH)  | NCT00937040 | Adulto     | MPH OROS<br>Placebo   | 2  | <b>2 BRAZOS</b><br>MPH<br>OROS 18 -<br>72 mg vs<br>placebo                      | Propósito principal: Tratamiento<br>Asignación: Aleatorizado<br>Modelo de intervención:<br>Asignación paralela<br>Enmascaramiento: Doble<br>(Partícipe Investigador)   | 357 |
| 51 | Efectividad de Vyvanse<br>en comparación con<br>Concerta en<br>adolescentes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad   | NCT01552902 | Pediátrico | Dimesilato de<br>lisdexanfetamina (LDX)<br><br>Clorhidrato de<br>metilfenidato (MPH)<br><br>Placebo | 6  | <b>3 BRAZOS</b><br><br>LDX 30-70<br>mg VS<br>MPH<br>OROS 72<br>mg vs<br>placebo | Propósito principal: Tratamiento<br>Asignación: Aleatorios<br>Modelo intervencionista:<br>Asignación paralela<br>Enmascaramiento: Cuádruple<br>(Participante Proveedor de<br>atención Investigador Evaluador<br>de resultados) | 219 |
| 52 | Estudio de seguridad y<br>eficacia en el entorno<br>laboral del dimesilato de<br>lisdexanfetamina (LDX)<br>en adultos con trastorno<br>por déficit de atención<br>con hiperactividad<br>(TDAH) | NCT00697515 | Adulto     | Dimesilato de<br>lisdexanfetamina (LDX)<br><br>Placebo  | 5  | <b>2 BRAZOS</b><br><br>LDX 30-50-<br>70 mg VS<br>Placebo                        | Propósito principal: Tratamiento<br>Asignación: Aleatorios<br>Modelo intervencionista:<br>Asignación de cruce<br>Enmascaramiento: Triple<br>(Participante Proveedor de<br>atención Investigador)                               | 142 |
| 53 | Seguridad y eficacia de<br>SPD489 en los<br>comportamientos de la<br>función ejecutiva en<br>adultos con trastorno por<br>déficit de atención con hiperactividad (TDAH)                        | NCT01101022 | Adulto     | Vyvanse<br>SPD489<br><br>Placebo  | 10 | <b>2 BRAZOS</b><br><br>SPD489<br>30-50-70<br>mg vs<br>placebo                   | Propósito principal: Tratamiento<br>Asignación: Aleatorios<br>Modelo intervencionista:<br>Asignación paralela<br>Enmascaramiento: Cuádruple<br>(Participante Proveedor de<br>atención Investigador Evaluador<br>de resultados) | 159 |

|    |  |                 |            |   |   |   |  |     |
|----|--|-----------------|------------|---|---|---|--|-----|
| 54 | Estudio cruzado para evaluar la eficacia de AR11 en pacientes pediátricos con TDAH en un aula de laboratorio | NCT0198606<br>2 | Pediátrico | AR 11<br>(Sulfato<br>anfetamina)<br><br>Placebo | 8 | <b>2 BRAZOS</b><br><br>AR11 vs<br>placebo | Propósito principal: Tratamiento<br>Asignación: Aleatorios<br>Modelo intervencionista:<br>Asignación paralela<br>Enmascaramiento: Cuádruple<br>(Participante Proveedor de<br>atención Investigador Evaluador<br>de resultados) | 151 |
|----|--|-----------------|------------|---|---|---|--|-----|

**Tabla 4.** Ensayos clínicos centrados en tratamiento estimulantes

### 3.2 Resultados de los eventos/Efectos adversos de interés (EAI)

#### 3.2.1 Trastornos de tipo gastrointestinales

En relación con los trastornos gastrointestinales el análisis global de la base de datos identifico que estos efectos como era de esperar fueron más frecuentes en los grupos de intervención farmacológica (RI promedio 0.118) que en grupo de placebo (RC promedio 0.050), lo que resulta en una diferencia de riesgo (DR) absoluta de 0.068 y en número necesario para dañar (NNH) global de 70, en general el evento adverso presentado con mayor frecuencia fue Xerostomía (13.3%), seguido por nauseas (12.7%), y en tercer lugar dolor abdominal (12.6%).

Sin embargo, al priorizar los resultados por fármaco se observaron variaciones notorias en el perfil de seguridad, revelando que el riesgo específico y la solidez de la evidencia dependen críticamente del medicamento y de la población estudiada. La tabla 5 resume estos resultados presentado para cada asociación entre fármaco y efecto adverso, la diferencia de riesgo, número necesario para dañar, consistencia y la calidad de evidencia organizados por población, por ejemplo del análisis se desprende que la lisdexanfetamina presenta el mayor rango de DR para la xerostomía con una evidencia de calidad alta (A-) y moderada alta (B+) en pediatría, mientras que la atomoxetina muestra mayor DR para las náuseas aunque con una calidad de evidencia alta en adultos (A-) pero baja (C) en población pediátrica.

Tabla 5. Diferencias de riesgo de trastornos gastrointestinales seleccionados asociados a fármacos para el TDAH, por medicamento y población

| Efectos adversos de interés | Fármaco     | Población  | Estudios (n) | Rango DR     | Rango NNH            | Consistencia    | Calidad            |
|-----------------------------|-------------|------------|--------------|--------------|----------------------|-----------------|--------------------|
| Dolor abdominal             | Atomoxetina | Adulto     | 3            | 0,02 a 0,04  | 23 (evidencia única) | Inconsistente   | Moderada (B)       |
|                             |             | Pediátrica | 2            | -0,05 a 0,11 | N/A                  | Consistente     | Moderada-Baja (B-) |
|                             | Clonidina   | Adulto     | -            | -            | -                    | -               | N/A                |
|                             |             | Pediátrica | 1            | 0,00         | N/A                  | Evidencia única | Muy baja (D)       |
|                             | Guanfacina  | Adulto     | -            | -            | -                    | -               | N/A                |
|                             |             | Pediátrica | 5            | -0,01 a 0,08 | 12 (evidencia única) | Inconsistente   | Moderada-Baja (C+) |
|                             | Viloxazina  | Adulto     | -            | -            | -                    | -               | N/A                |
|                             |             | Pediátrica | 1            | 0,06         | 16 (evidencia única) | Evidencia única | Muy baja (D)       |

|                         |            |   |              |                      |                 |                    |
|-------------------------|------------|---|--------------|----------------------|-----------------|--------------------|
| <b>Metilfenidato</b>    | Adulto     | 1 | 0,01         | N/A                  | Evidencia única | Muy baja (D)       |
|                         | Pediátrica | 5 | -0,03 a 0,10 | 11 (evidencia única) | Inconsistente   | Moderada-Baja (C+) |
| <b>Lisdexanfetamina</b> | Adulto     | - | -            | -                    | -               | N/A                |
|                         | Pediátrica | 3 | 0,02 a 0,07  | N/A                  | Consistente     | Moderada-Alta (B+) |
| <b>Anfetamina</b>       | Adulto     | - | -            | -                    | -               | N/A                |
|                         | Pediátrica | 1 | 0,03         | N/A                  | Evidencia única | Muy baja (D)       |
| <b>Atomoxetina</b>      | Adulto     | 3 | 0,09 a 0,30  | 4 a 11               | Consistente     | Alta (A)           |
|                         | Pediátrica | 2 | 0,01 a 0,17  | 6 (evidencia única)  | Inconsistente   | Baja (C)           |
| <b>Guanfacina</b>       | Adulto     | - | -            | -                    | -               | N/A                |
|                         | Pediátrica | 3 | 0,04 a 0,06  | 22 (Evidencia única) | Inconsistente   | Baja (C-)          |
| <b>Viloxazina</b>       | Adulto     | 1 | 0,09         | 11 (7 a 24)          | Evidencia única | Muy baja (D)       |
|                         | Pediátrica | 1 | 0,05         | 25 (13 a 49)         | Evidencia única | Muy baja (D)       |
| <b>Metilfenidato</b>    | Adulto     | 2 | 0,01 a 0,10  | 10 (Evidencia única) | Inconsistente   | Baja (C-)          |

Nauseas

|                                 |            |   |                       |                         |                    |                            |
|---------------------------------|------------|---|-----------------------|-------------------------|--------------------|----------------------------|
|                                 | Pediátrica | 3 | 0,02 a 0,04           | N/A                     | Consistente        | Moderad<br>a-Baja (B-<br>) |
| <b>Lisdexanfetamina</b>         | Adulto     | 2 | 0,03 a 0,08           | 13 (evidencia<br>única) | Inconsistente      | Baja (C-)                  |
|                                 | Pediátrica | 3 | 0,02 a 0,08           | 13 (evidencia<br>única) | Inconsistente      | Moderad<br>a-Baja (B-<br>) |
| <b>Atomoxetina</b>              | Adulto     | 3 | 0,06 a 0,21           | 5 a 16                  | Consistente        | Alta (A)                   |
|                                 | Pediátrica | - | -                     | -                       | -                  | N/A                        |
| <b>Guanfacina</b>               | Adulto     | - | -                     | -                       | -                  | N/A                        |
|                                 | Pediátrica | 2 | 0,02 a 0,05           | 22 (Evidencia<br>única) | Inconsistente      | Muy Baja<br>(D)            |
| xerostomía<br><b>Viloxazina</b> | Adulto     | 1 | 0,07 (0,03 a<br>0,12) | 14 (9 a 38)             | Evidencia<br>única | Muy baja<br>(D)            |
|                                 | Pediátrica | - | -                     | -                       | -                  | N/A                        |
| <b>Metilfenidato</b>            | Adulto     | 2 | 0,14 a 0,19           | 6 a 8                   | Consistente        | Alta (A-)                  |
|                                 | Pediátrica | 2 | 0,02 a 0,05           | 21 (evidencia<br>única) | Inconsistente      | Muy Baja<br>(D)            |
| <b>Lisdexanfetamina</b>         | Adulto     | 2 | 0,30 a 0,32           | 4                       | Consistente        | Alta (A-)                  |

|                   |            |   |             |                     |               |                    |
|-------------------|------------|---|-------------|---------------------|---------------|--------------------|
|                   | Pediátrica | 2 | 0,06 a 0,07 | 15 a 16             | Consistente   | Moderada-Alta (B+) |
| <b>Anfetamina</b> | Adulto     | 2 | 0,05 a 0,14 | 8 (Evidencia única) | Inconsistente | Baja (C-)          |
|                   | Pediátrica | - | -           | -                   | -             | N/A                |

Nota: DR: Diferencia de Riesgo. NNH: Número Necesario para Dañar (Number Needed to Harm). Cuando el rango de DR incluía cero o no era significativo, se indica "N/A". Calidad de la evidencia: Se evaluó según la escala GRADE (A: alta; B: moderada; C: baja; D: muy baja).

### 3.2.2 Trastornos de tipo metabolismo y nutrición

Otro de los trastornos o sistema afectado son los de metabolismo y nutrición, en especial la disminución de apetito o anorexia, en nuestro análisis fue uno de los síntomas más frecuentes, pero con un perfil diferente entre poblaciones.

Un análisis global preliminar demuestra como la frecuencia de RI fue mayor en la población pediátrica (0.243) que la adulta (0.209), el incremento de riesgos atribuible al fármaco o DR fue mayor en adultos (0.170) que en los niños (0.134), esta diferencia se explica porque la frecuencia de riesgo control o placebo fue notablemente más alta en el grupo pediátrico (0.109) que en el adulto (0.039) entre los fármacos individuales, la lisdexanfetamina (LDX) presento los riesgos más elevados en ambas poblaciones con los NNH más bajos (pediatría 3, adultos 2), la atomoxetina (ATX) y el metilfenidato (MPH) también mostraron riesgos significativos.

Para caracterizar con mayor precisión este riesgo, teniendo en cuenta la consistencia y la calidad de evidencia de cada estudio primario, la tabla 6 presenta la recopilación por fármaco y población, este análisis permite evaluar la solidez de los hallazgos.

Tabla 6. Diferencias de riesgo de trastornos del metabolismo y nutrición seleccionados asociados a fármacos para el TDAH, por medicamento y población

| Efectos adversos de interés | Fármaco           | Población  | Estudios (n) | Rango DR     | Rango NNH | Consistencia | Calidad      |
|-----------------------------|-------------------|------------|--------------|--------------|-----------|--------------|--------------|
| <b>Atomoxetina</b>          |                   | Adulto     | 3            | 0,10 a 0,16  | 7 a 10    | Consistente  | Alta (A)     |
|                             |                   | Pediátrica | 2            | 0,17 a 0,23  | 5 a 6     | Consistente  | Alta (A-)    |
| <b>Anorexia</b>             | <b>Guanfacina</b> | Adulto     | -            | -            | -         | -            | N/A          |
|                             |                   | Pediátrica | 4            | -0,23 a 0,05 | N/A       | Consistente  | Moderada (B) |

|                         |            |   |                    |                      |                 |                    |
|-------------------------|------------|---|--------------------|----------------------|-----------------|--------------------|
| <b>Viloxazina</b>       | Adulto     | 1 | 0,07               | 14 (9 a 42)          | Evidencia única | Baja (C)           |
|                         | Pediátrica | 1 | 0,42               | 3 (2 a 5)            | Evidencia única | Baja (C)           |
| <b>Metilfenidato</b>    | Adulto     | 2 | 0,10 a 0,23        | 4 a 10               | Consistente     | Moderada-Alta (B+) |
|                         | Pediátrica | 5 | -0,09 a 0,34       | 3 a 8                | Inconsistente   | Moderada-Baja (C+) |
| <b>Lisdexanfetamina</b> | Adulto     | 2 | 0,32 a 0,37        | 3 a 4                | Consistente     | Alta (A-)          |
|                         | Pediátrica | 3 | 0,22 a 0,46        | 3 a 5                | Consistente     | Alta (A)           |
| <b>Anfetamina</b>       | Adulto     | 2 | 0,07 a 0,16        | 7 a 15               | Consistente     | Moderada-Alta (B+) |
|                         | Pediátrica | 1 | 0,04 (0,00 a 0,08) | 25 (evidencia única) | Evidencia única | Baja (C)           |

Nota: DR: Diferencia de Riesgo. NNH: Número Necesario para Dañar (Number Needed to Harm). Cuando el rango de DR incluía cero o no era significativo, se indica "N/A". Calidad de la evidencia: Se evaluó según la escala GRADE (A: alta; B: moderada; C: baja; D: muy baja).

### 3.2.3 Trastornos de tipo sistema nervioso

En cuanto a los efectos adversos de tipo sistema nervioso central se incluyeron síntomas como cefalea, somnolencia o mareos, el análisis mostro que la frecuencia global fue mayor en la población pediátrica (RI:0.159) que en adultos (RI:0.127), sin embargo la diferencia de riesgo (DR) fue similar en ambos grupos (Ped:0.077-Adultos:0.072), la diferencia más relevante se presenta en el número necesario para dañar (NNH) el valor global en adultos (NNH:28) fue la mitad que en pediatría (NNH: 57), lo que indica que los efectos fueron notablemente más frecuente en la población adulta. Al analizar por fármacos, en adultos la lisdexanfetamina (LDX) presento el mayor riesgo (RI:0.215-DR:0.184-NNH:4) aunque la viloxazina (VLX) mostro un NNH más bajo (2) a pesar de un RI menor (0.140), la VLX repitió un NNH muy bajo de 2 con un RI de 0.168, la tabla 7 presenta el detalle completo de DR, NNH, la consistencia y calidad de evidencia para cada fármaco y población.

Tabla 7. Diferencias de riesgo de trastornos del sistema nervioso seleccionados asociados a fármacos para el TDAH, por medicamento y población

| Efectos adversos de interés | Fármaco            | Población | Estudios (n) | Rango DR     | Rango NNH | Consistencia | Calidad   |
|-----------------------------|--------------------|-----------|--------------|--------------|-----------|--------------|-----------|
| Cefalea                     | <b>Atomoxetina</b> | Adulto    | 3            | -0,05 a 0,04 | N/A       | Consistente  | Alta (A-) |

|        |                         |            |   |                      |                     |                 |                    |
|--------|-------------------------|------------|---|----------------------|---------------------|-----------------|--------------------|
|        |                         | pediátrica | 2 | -0,05 a 0,10         | N/A                 | Consistente     | Moderada-Alta (B+) |
|        | <b>Clonidina</b>        | Adulto     | - | -                    | -                   | -               | N/A                |
|        |                         | pediátrica | 1 | -0,02 (-0,08 a 0,05) | N/A                 | Evidencia única | Muy baja (D)       |
|        | <b>Guanfacina</b>       | Adulto     | - | -                    | -                   | -               | N/A                |
|        |                         | pediátrica | 5 | 0,02 a 0,17          | N/A                 | Consistente     | Moderada (B)       |
|        | <b>Viloxazina</b>       | Adulto     | 1 | 0,06 (0,00 a 0,11)   | N/A                 | Evidencia única | Baja (C)           |
|        |                         | pediátrica | 1 | 0,09 (-0,01 a 0,18)  | N/A                 | Evidencia única | Baja (C-)          |
|        | <b>Metilfenidato</b>    | Adulto     | 2 | 0,08 a 0,11          | 9 (Evidencia única) | Inconsistente   | Baja (C-)          |
|        |                         | pediátrica | 5 | 0,00 a 0,20          | 6 a 13              | Inconsistente   | Moderada-Baja (C+) |
|        | <b>Lisdexanfetamina</b> | Adulto     | 2 | 0,20-0,23            | 5 a 6               | Consistente     | Alta (A-)          |
|        |                         | pediátrica | 3 | -0,06 a 0,08         | N/A                 | Consistente     | Alta (A-)          |
|        | <b>Anfetamina</b>       | Adulto     | 2 | 0,00 a 0,05          | N/A                 | Consistente     | Moderada-Alta (B+) |
|        |                         | pediátrica | - | -                    | -                   | -               | N/A                |
| Mareos | <b>Atomoxetina</b>      | Adulto     | 3 | 0,04 a 0,07          | 16 a 28             | Inconsistente   | Moderada-Baja (C+) |

|             |                         |   |                    |                         |                 |                    |
|-------------|-------------------------|---|--------------------|-------------------------|-----------------|--------------------|
|             | pediátrica              | 2 | 0,03 a 0,07        | N/A                     | Consistente     | Moderada-Alta (B+) |
|             | Adulto                  | - | -                  | -                       | -               | N/A                |
|             | <b>Guanfacina</b>       |   |                    |                         |                 |                    |
|             | pediátrica              | 4 | 0,03 a 0,08        | 13<br>(evidencia única) | Inconsistente   | Moderada-Baja (C+) |
|             | Adulto                  | 1 | 0,01 a 0,05        | 20<br>(Evidencia única) | Evidencia única | Muy baja (D)       |
|             | <b>Metilfenidato</b>    |   |                    |                         |                 |                    |
|             | pediátrica              | 4 | 0,06 (0,04 a 0,09) | 17 (12 a 29)            | Inconsistente   | Moderada-Baja (C+) |
|             | Adulto                  | - | -                  | -                       | -               | N/A                |
|             | <b>Lisdexanfetamina</b> |   |                    |                         |                 |                    |
|             | pediátrica              | 3 | 0,03 a 0,06        | 19                      | Inconsistente   | Moderada (B)       |
|             | Adulto                  | 3 | 0,01 a 0,05        | 21<br>(Evidencia única) | Inconsistente   | Moderada-Baja (C+) |
|             | <b>Atomoxetina</b>      |   |                    |                         |                 |                    |
|             | pediátrica              | 2 | 0,03 a 0,19        | 6<br>(Evidencia única)  | Inconsistente   | Baja (C-)          |
|             | Adulto                  | - | -                  | -                       | -               | N/A                |
|             | <b>Clonidina</b>        |   |                    |                         |                 |                    |
| Somnolencia | pediátrica              | 1 | 0,04 (0,00 a 0,09) | N/A                     | Evidencia única | Muy baja (D)       |
|             | Adulto                  | - | -                  | -                       | -               | N/A                |
|             | <b>Guanfacina</b>       |   |                    |                         |                 |                    |
|             | pediátrica              | 5 | 0,19 a 0,32        | 4 a 6                   | Consistente     | Moderada-Alta (B+) |
|             | <b>Viloxazina</b>       |   |                    |                         |                 |                    |
|             | Adulto                  | - | -                  | -                       | -               | N/A                |

|                         |            |   |                      |              |                 |                    |
|-------------------------|------------|---|----------------------|--------------|-----------------|--------------------|
|                         | pediátrica | 1 | 0,17 (0,07 a 0,26)   | 7 (4 a 15)   | Evidencia única | Muy baja (D)       |
| <b>Metilfenidato</b>    | Adulto     | 1 | -0,01 (-0,03 a 0,01) | N/A          | Evidencia única | Muy baja (D)       |
|                         | pediátrica | 2 | 0,03 a 0,17          | 6 a 31       | Consistente     | Baja (C-)          |
| <b>Lisdexanfetamina</b> | Adulto     | - | -                    | -            | -               | N/A                |
|                         | pediátrica | 1 | 0,05 (0,02 a 0,09)   | 19 (12 a 47) | Evidencia única | Muy baja (D)       |
| <b>Atomoxetina</b>      | Adulto     | 3 | 0,06 a 0,08          | 12 a 17      | Consistente     | Alta (A)           |
|                         | pediátrica | 1 | 0,01 (-0,06 a 0,07)  | N/A          | Evidencia única | Muy baja (D)       |
| <b>Guanfacina</b>       | Adulto     | - | -                    | -            | -               | N/A                |
|                         | pediátrica | 5 | -0,03 a 0,05         | N/A          | Consistente     | Alta (A)           |
| Insomnio                | Adulto     | 1 | 0,11 (0,05 a 0,17)   | 10 (6 a 21)  | Evidencia única | Muy baja (D)       |
|                         | pediátrica | - | -                    | -            | -               | N/A                |
| <b>Viloxazina</b>       | Adulto     | 2 | 0,08 a 0,12          | 9 a 13       | Consistente     | Alta (A-)          |
|                         | pediátrica | 5 | 0,05 a 0,14          | 8 a 20       | Inconsistente   | Moderada-Alta (B+) |
| <b>Lisdexanfetamina</b> | Adulto     | 2 | 0,13 a 0,18          | 6 a 8        | Consistente     | Alta (A-)          |

|                   |            |   |                    |                        |                 |           |
|-------------------|------------|---|--------------------|------------------------|-----------------|-----------|
|                   | pediátrica | 3 | 0,05 a 0,16        | 7 a 20                 | Consistente     | Alta (A-) |
| <b>Anfetamina</b> | Adulto     | 2 | 0,05 a 0,14        | 8<br>(Evidencia única) | Inconsistente   | Baja (C-) |
|                   | pediátrica | 1 | 0,03 (0,00 a 0,07) | N/A                    | Evidencia única | Baja (c)  |

### 3.2.4 Trastornos de tipo psiquiátrico

Otro de los sistemas o trastornos afectados son los psiquiátricos, los síntomas que pertenecen a este grupo son la irritabilidad, labilidad afectiva, intento suicida y alucinaciones, sin embargo en nuestro estudio ningún de los ensayos seleccionados presentaban alucinaciones como efecto adverso a algún medicamento, en el análisis general los adultos presentaron mayor riesgo (RI: 0.062- DR:0.039- NNH: 8) a comparación de pediatría con (RI:0.81-DR: 0.020- NNH:19) en ambas poblaciones el síntoma con mayor prevalencia fue irritabilidad, sin embargo labilidad afectiva fue exclusivo de la población pediátrica y curiosamente tanto como el metilfenidato (MPH), guanfacina (GFC), clonidina (CLN) presentaron un NNH de 1, mientras que en irritabilidad la atomoxetina (ATX) y viloxazina (VLX) presentaron también un NNH de 1. En adultos el perfil cambia pasando a MPH y sales de anfetamina con un NNH de 1. En la tabla 8 se complementa la información presentada comparando la diferencia de riesgo entre los fármacos y población.

Tabla 8. Diferencias de riesgo de trastornos de tipo psiquiátrico seleccionados asociados a fármacos para el TDAH, por medicamento y población

| Efectos adversos de interés | Fármaco            | Población  | Estudios (n) | Rango DR            | Rango NNH               | Consistencia    | Calidad            |
|-----------------------------|--------------------|------------|--------------|---------------------|-------------------------|-----------------|--------------------|
| Irritabilidad               | <b>Atomoxetina</b> | Adulto     | 3            | 0,00 a 0,04         | 28<br>(Evidencia única) | Inconsistente   | Moderada-Baja (C+) |
|                             |                    | pediátrica | 1            | 0,04 (-0,06 a 0,15) | N/A                     | Evidencia única | Muy baja (D)       |
|                             | <b>Guanfacina</b>  | Adulto     | -            | -                   | -                       | -               | N/A                |
|                             |                    | pediátrica | 4            | 0,03 a 0,05         | 21 a 22                 | Inconsistente   | Moderada-Baja (C+) |
|                             | <b>Viloxazina</b>  | Adulto     | -            | -                   | -                       | -               | N/A                |
|                             |                    | pediátrica | 1            | 0,04 (0,01 a 0,07)  | 25 (15 a 76)            | Evidencia única | Muy baja (D)       |

|  |                         |            |   |                         |                            |                    |                        |
|--|-------------------------|------------|---|-------------------------|----------------------------|--------------------|------------------------|
|  |                         | Adulto     | 2 | 0,03 a 0,04             | 26<br>(evidencia<br>única) | Inconsistente      | Baja (C-)              |
|  | <b>Metilfenidato</b>    | pediátrica | 5 | -0,02 a 0,08            | 21 a 28                    | Inconsistente      | Baja (C-)              |
|  |                         | Adulto     | 2 | 0,08 a 0,10             | 10 a 12                    | Consistente        | Alta (A-)              |
|  | <b>Lisdexanfetamina</b> | pediátrica | 3 | -0,01 a 0,10            | 10 a 28                    | Inconsistente      | Moderada-<br>Baja (C+) |
|  |                         | Adulto     | 1 | 0,04 (0,01 a<br>0,07)   | 23 (14 a 71)               | Evidencia<br>única | Muy baja<br>(D)        |
|  | <b>Anfetamina</b>       | pediátrica | - | -                       | -                          | -                  | N/A                    |
|  |                         | Adulto     | - | -                       | -                          | -                  | N/A                    |
|  | <b>Clonidina</b>        | pediátrica | 1 | 0,01 (-0,01 a<br>0,04)  | N/A                        | Evidencia<br>única | Baja (c)               |
|  |                         | Adulto     | - | -                       | -                          | -                  | N/A                    |
|  | <b>Guanfacina</b>       | pediátrica | 1 | -0,10 (-0,22 a<br>0,02) | N/A                        | Evidencia<br>única | Muy baja<br>(D)        |
|  |                         | Adulto     | - | -                       | -                          | -                  | N/A                    |
|  | <b>Metilfenidato</b>    | pediátrica | 1 | -0,09 (-0,21 a<br>0,03) | N/A                        | Evidencia<br>única | Muy baja<br>(D)        |
|  |                         | Adulto     | - | -                       | -                          | -                  | N/A                    |
|  | <b>Guanfacina</b>       | pediátrica | 1 | 0,01 (-0,01 a<br>0,03)  | N/A                        | Evidencia<br>única | Baja (C-)              |

|                         |            |   |                    |     |                 |              |
|-------------------------|------------|---|--------------------|-----|-----------------|--------------|
|                         | Adulto     | - | -                  | -   | -               | N/A          |
| <b>Lisdexanfetamina</b> | pediátrica | 2 | 0,00 a 0,01        | N/A | Consistente     | Moderada (B) |
|                         | Adulto     | 1 | 0,00 (0,00 a 0,00) | N/A | Evidencia única | Baja (C-)    |
| <b>Metilfenidato</b>    | Pediátrica | - | -                  | -   | -               | N/A          |

### 3.2.5 Trastorno de tipo generales

Los trastornos de tipo generales que se analizaron incluyeron fatiga y pirexia, cabe destacar que no se reportaron muertes en los ensayos clínicos incluidos por lo que ese evento no pudo ser analizado, en el análisis global se mostró una clara diferencia entre poblaciones, el riesgo de presentar efectos fue notablemente mayor en adultos (NNH de 6), en comparación a la población pediátrica, que mostro un NNH de 22, esto nos indica que los eventos generales son aproximadamente cuatro veces más frecuentes en los pacientes adultos tratados. El análisis individual por fármaco nos muestra un riesgo particularmente alto con la viloxazina (VLX), el metilfenidato (MPH) y lisdexanfetamina (LDX) con un NNH de 1, mientras que los niños, la pirexia se presentó como un efecto exclusivo de dicho grupo, con el MPH y LDX como fármacos con el mayor riesgo de provocarla, respecto a la fatiga los fármacos no estimulantes VLX y clonidina (CLN) se identificaron como las de mayor riesgo. En la tabla X se presenta el desglose completo de dichos hallazgos detallando la diferencia de riesgo (DR), NNH, consistencia y calidad

**Tabla 9.** Diferencias de riesgo de trastornos del sistema general seleccionados asociados a fármacos para el TDAH, por medicamento y población

| Efectos adversos de interés | Fármaco            | Población  | Estudios (n) | Rango DR            | Rango NNH            | Consistencia    | Calidad      |
|-----------------------------|--------------------|------------|--------------|---------------------|----------------------|-----------------|--------------|
|                             | <b>Atomoxetina</b> | Adulto     | 3            | 0,00 a 0,10         | 10 (evidencia única) | Inconsistente   | Baja (C-)    |
|                             |                    | pediátrica | 2            | 0,03 a 0,08         | 13 (evidencia única) | Inconsistente   | Muy baja (D) |
| Fatiga                      | <b>Clonidina</b>   | Adulto     | -            | -                   | -                    | -               | N/A          |
|                             |                    | pediátrica | 1            | 0,01 (-0,01 a 0,04) | N/A                  | Evidencia única | Muy baja (D) |
|                             | <b>Guanfacina</b>  | Adulto     | -            | -                   | -                    | -               | N/A          |

|                         |            |   |                     |                      |                 |                    |
|-------------------------|------------|---|---------------------|----------------------|-----------------|--------------------|
|                         | pediátrica | 5 | 0,05 a 0,25         | 4 a 21               | Inconsistente   | Moderada (B)       |
| <b>Viloxazina</b>       | Adulto     | 1 | 0,09 (0,04 a 0,14)  | 12 (8 a 29)          | Evidencia única | Muy baja (D)       |
|                         | pediátrica | 1 | 0,05 (0,02 a 0,08)  | 20 (13 a 49)         | Evidencia única | Muy baja (D)       |
| <b>Metilfenidato</b>    | Adulto     | 1 | 0,04 (0,01 a 0,07)  | 25 (Evidencia única) | Evidencia única | Muy baja (D)       |
|                         | pediátrica | 4 | -0,01 a 0,10        | N/A                  | Consistente     | Moderada (B)       |
| <b>Lisdexanfetamina</b> | Adulto     | 1 | 0,08 (0,02 a 0,13)  | 14 (8 a 58)          | Evidencia única | Muy baja (D)       |
|                         | pediátrica | 2 | 0,02 (-0,03 a 0,07) | N/A                  | Consistente     | Moderada (B)       |
| <b>Atomoxetina</b>      | Adulto     | - | -                   | -                    | -               | N/A                |
|                         | pediátrica | 2 | -0,01 a 0,01        | 13 (evidencia única) | Consistente     | Moderada (B)       |
| <b>Guanfacina</b>       | Adulto     | - | -                   | -                    | -               | N/A                |
|                         | pediátrica | 3 | 0,01 a 0,03         | N/A                  | Consistente     | Moderada-Alta (B+) |
| <b>Metilfenidato</b>    | Adulto     | - | -                   | -                    | -               | N/A                |
|                         | pediátrica | 1 | 0,05 (0,01 a 0,08)  | 23 (12 a 155)        | Evidencia única | Muy baja (D)       |
| <b>Lisdexanfetamina</b> | Adulto     | - | -                   | -                    | -               |                    |

|            |   |                    |     |                 |              |
|------------|---|--------------------|-----|-----------------|--------------|
| pediátrica | 1 | 0,03 (0,00 a 0,06) | N/A | Evidencia única | Muy baja (D) |
|------------|---|--------------------|-----|-----------------|--------------|

### 3.2.6 Trastornos de tipo cardiacos

Por ultimo tenemos los trastornos tipo cardiacos, los síntomas analizados en este grupo, fueron taquicardia, palpitaciones e hipertensión, en adultos las palpitaciones fueron el efecto adverso con mayor frecuencia la sales de anfetamina y atomoxetina (ATX) presentaron el NNH más bajo (1), en segundo lugar taquicardia con metilfenidato (MPH), lisdexanfetamina (LDX) y sal de anfetamina nuevamente con un NNH de 1, en nuestro estudio únicamente MPH y ATX reportaron hipertensión también con un NNH 1. Por parte de los niños el perfil de seguridad varia ya que únicamente se reportó taquicardia en esta población, los fármacos con mayor exposición fueron LDX, ATX y sales de anfetamina. En la tabla 10 se presentan los hallazgos completos.

**Tabla 10.** Diferencias de riesgo de trastornos del sistema general seleccionados asociados a fármacos para el TDAH, por medicamento y población

| Efectos adversos de interés | Fármaco                 | Población  | Estudios (n) | Rango DR             | Rango NNH            | Consistencia    | Calidad      |
|-----------------------------|-------------------------|------------|--------------|----------------------|----------------------|-----------------|--------------|
| Taquicardia                 | <b>Atomoxetina</b>      | Adulto     | 2            | 0                    | N/A                  | Inconsistente   | Baja (C-)    |
|                             |                         | Pediátrica | 1            | -0,02 (-0,09 a 0,06) | N/A                  | Evidencia única | Muy baja (D) |
|                             | <b>Metilfenidato</b>    | Adulto     | 1            | 0,09 (0,04 a 0,14)   | 12 (8 a 29)          | Evidencia única | Muy baja (D) |
|                             |                         | Pediátrica | 1            | 0,05 (0,02 a 0,08)   | 20 (13 a 49)         | Evidencia única | Muy baja (D) |
|                             | <b>Lisdexanfetamina</b> | Adulto     | 1            | 0,03 (-0,03 a 0,08)  | N/A                  | Evidencia única | Muy baja (D) |
|                             |                         | Pediátrica | 1            | 0,04 (0,01 a 0,07)   | 23 (evidencia única) | Evidencia única | Muy baja (D) |
|                             | <b>Anfetamina</b>       | Adulto     | 1            | 0,05 (0,02 a 0,08)   | 22 (14 a 55)         | Evidencia única | Muy baja (D) |
|                             |                         | Pediátrica | 1            | -0,01 (-0,05 a 0,03) | N/A                  | Evidencia única | Muy baja (D) |
| Palpitaciones               | <b>Atomoxetina</b>      | Adulto     | 1            | 0,00 (-0,03 a 0,03)  | N/A                  | Evidencia única | Muy baja (D) |

|                      |            |   |                     |               |                 |                    |
|----------------------|------------|---|---------------------|---------------|-----------------|--------------------|
|                      | Pediátrica | - | -                   | -             | -               | N/A                |
| <b>Metilfenidato</b> | Adulto     | 2 | 0,06 a 0,08         | 12 a 18       | Consistente     | Moderada-Alta (B+) |
|                      | Pediátrica | - | -                   | -             | -               | N/A                |
| <b>Anfetamina</b>    | Adulto     | 1 | 0,02 (-0,1 a 0,06)  | N/A           | Evidencia única | Muy baja (D)       |
|                      | Pediátrica | - | -                   | -             | -               |                    |
| <b>Atomoxetina</b>   | Adulto     | 1 | 0,03 (-0,01 a 0,06) | N/A           | Evidencia única | Muy baja (D)       |
|                      | Pediátrica | - | -                   | -             | -               | N/A                |
| <b>Metilfenidato</b> | Adulto     | 2 | 0,02 (0,00 a 0,04)  | 49 (26 a 351) | Evidencia única | Muy baja (D)       |
|                      | Pediátrica | - | -                   | -             | -               | N/A                |

### 3.3 Discusión de resultados

Esta revisión sistemática evaluó el perfil de seguridad de los principales fármacos utilizados para el tratamiento farmacológico para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) a través de 23 ensayos clínicos, con el propósito de comparar la incidencia, gravedad y variaciones poblacionales de los efectos adversos de interés (EAI) reportados.

#### 3.3.1 Efectos adversos tipo metabolismo y nutrición.

La anorexia o disminución del apetito hace parte de los efectos adversos que afectan el metabolismo y nutrición, se manifiesta como una reducción del deseo de comer, en nuestro estudio los medicamentos estimulantes fueron los que reportaron con mayor frecuencia, un resultado consistente con la literatura reportada por Silczuk et al., (2025); Zheng et al., (2025); Zhang et al., (2024).

Particularmente la lisdexanfetamina presentó los valores más altos de diferencia de riesgos (DR: 0.22-0.46) y los números necesarios para dañar (NNH:3-5) en pediatría, en adultos tuvo un comportamiento similar (DR 0.32 a 0.37-NNH 3 a 4), además se encuentran respaldado por evidencia de alta calidad en cada población este efecto se explica debido al mecanismo de acción de los estimulantes, al aumentar los niveles de dopamina (DA) y noradrenalina (NE) en el hipotálamo inhiben directamente las neuronas orexigénicas encargadas de promover el hambre y estimula las neuronas anorexigénicas encargadas de suprimir el hambre, sin embargo, el LDX al ser un profármaco podría ejercer ese efecto supresor más pronunciado que las anfetaminas, es visible un riesgo significativo en ambas poblaciones con tendencia a mayor frecuencia en adultos, los NNH más bajos en adultos

(3 a 5 en niños vs. 3 a 4 en adultos) sugieren una posible mayor vulnerabilidad, aunque la diferencia cuantitativa es moderada.

El metilfenidato mostro un patrón similar en la población adulta, con un perfil de seguridad (DR 0.10 a 0.23- NNH 4 a 10), consistente entre ensayos con una calidad moderada alta, sin embargo su perfil en pediatría presento inconsistencias (ver tabla 6) esto indica que los adultos muestran uniformidad en el riesgo significativo (aumento del riesgo), la población pediatría presenta alta variabilidad inter estudio, imposibilitando conclusiones firmes para este grupo, caso similar con las sales de anfetamina en donde en población adulta, los dos estudios disponibles mostraron aumentos estadísticamente significativos y consistentes en el riesgo de anorexia con anfetamina (DR: 0.07 a 0.16; NNH: 7-15), pero en contraste, la población pediátrica solo existe un estudio que mostró un riesgo no significativo (DR: 0.04; IC 95%: 0,00 a 0.08; NNH: 25). Esta diferencia sugiere un posible mayor riesgo en adultos, aunque la evidencia pediátrica es limitada por basarse en un único estudio, se requiere más investigación en población pediátrica para confirmar esta diferencia

Los no estimulantes presentaron un perfil similar, la atomoxetina presentan el mayor riesgo en ambas poblaciones (adultos DR 0.10 a 0.16 – NNH 7 a 10, pediatría DR 0.1 a 0.23- NNH 5 a 6) todos los estudios fueron consistentes y con evidencia de alta calidad indicando un riesgo significativo en ambas poblaciones con tendencia a mayor frecuencia en pediatría - Los NNH más bajos en niños (5 a 6 vs. 7 a 10 en adultos) sugieren una posible mayor vulnerabilidad, aunque la diferencia cuantitativa es moderada, este riesgo se explica debido a que ATX tiene un efecto noradrenérgico(ver sección 1.3) y la viloxazina con un único estudio en población adulta mostró un aumento estadísticamente significativo del riesgo de anorexia con SPN-812 (DR: 0,07; NNH: 14). De manera similar, un único estudio en población pediátrica también mostró riesgo significativo (DR: 0,42; NNH: 3). Si bien ambos resultados son significativos, la evidencia se considera limitada por basarse en un solo estudio por población, en este caso el causante sería su mecanismo serotoninérgico (agonista 5 HT2C) lo que puede causar una mayor variabilidad interindividual, lo que concuerdan con ensayos previos como los Zhang et al., (2024) y Kasar et al., (2021), Contrariamente la clonidina y guanfacina al ser agonistas  $\alpha$ 2A no presenta una asociación obvia relacionada a la anorexia, la guanfacina por su parte mostro un DR -0.23 a 0.05 con una calidad moderada alta, los resultados son consistentes pero son altamente variables, un estudio mostró una reducción significativa del riesgo de anorexia (DR: -0,23), mientras los otros tres mostraron pequeños aumentos no significativos (DR: 0,02 a 0,05). Esta disparidad inter-estudios impide conclusiones firmes sobre el efecto real del tratamiento, sin embargo como era de esperarse ninguno de los resultados presentan un aumento significativo del riesgo, por parte de la clonidina ningún ensayo reporto síntomas, Flores et al., (2021) ha asociado la clonidina con casos de aumento del apetito mientras que guanfacina es neutro en ese aspecto.

Es importante reconocer el impacto clínico es potencialmente mayor en niños, esto causado por los requerimientos nutricionales para el crecimiento y desarrollo de ellos, convirtiendo el monitoreo de peso y talla en una práctica esencial para este grupo. (Freire, J., & García, A., 2023) esta diferencia poblacional se puede explicar debido a las diferencias farmacocinéticas y de dosificación, también ya que los niños tienen mayor sensibilidad central a las monoaminas. Por parte de los adultos Vedrenne-Gutiérrez et al., (2024) investigo como el MPH podría ser usado como medicamento para disminuir de peso, mencionado que parece afectar más a las mujeres adultas que a los hombres sin embargo se recomienda continuar con la investigación para evaluar su comportamiento y las diferencias de género.

Según estudios y fichas técnicas de medicamentos como Elvium Life Sciences. (2024a) y Elvium Life Sciences. (2024b) mencionan como este síntoma suele ser dosis dependiente, desde las primeras semanas del tratamiento suele ser de los primeros EA en aparecer suceso que ocurrió en los estudios de Childress., et al (2021) y Huang et al., (2021) y en tratamientos larga duración puede llegar a tener mayor incidencia como Kaalund-Brok et al., (2024) afirma, cabe resaltar que entre los estimulantes la lisdexanfetamina (LDX) en especial parecen tener una incidencia mayor en comparación con el MPH como menciona la USP CII. (2024), lo que sugiere que no todos los estimulantes tienen el mismo impacto e intensidad en el apetito.

Un síntoma relacionado y consecuencia directa es la disminución de peso, aunque se presenta en menor frecuencia, sigue siendo bastante recurrente en la población pediátrica como el resultado de la reducción en la ingesta calórica. En la práctica clínica, cuando un paciente presenta alto riesgo de nutrición, preocupación por el peso, los agonistas alfa-2 (clonidina/guanfacina) surgen como la opción de primera línea al tener un perfil más favorable, si la elección debe ser de un estimulante la alternativa preferible sería la lisdexanfetamina en lugar del

metilfenidato. Otras formas de mitigación clínica serían realizar el ajuste en la formulación cambiar a una fórmula ER (si hay disponibilidad) para suavizar los picos plasmáticos, realizar una mayor ingesta calórica previo al efecto máximo, como concluyo Lange et al., (2023) en algunos casos la personalización de dieta puede ser beneficioso, sin embargo, es necesario más investigación.

### 3.3.2 Efectos adversos tipo sistema nervioso

El análisis de los efectos adversos tipo sistema nervioso asociados al tratamiento farmacológico, reveló la identificación de patrones de riesgos distintivos para la somnolencia, la cefalea, los mareos y el insomnio, que permiten una interpretación mediante su mecanismo de acción como justificación fisiopatológica para intentar explicar el origen de la sintomatología los resultados presentan una dualidad en su perfil de seguridad

La somnolencia como un efecto adverso predecible y de alta frecuencia, particularmente se encuentra asociado a los fármacos no estimulantes, los datos cuantitativos para la guanfacina en población pediatría (NNH: 4 a 6) respaldados por evidencia de calidad moderada-alta, lo ubican como el fármaco con mayor riesgo, farmacológicamente este hallazgo es esperable, dado que los agonistas  $\alpha 2$ -adrenérgicos reducen la liberación de noradrenalina en el locus coeruleus, núcleo esencial para el mantenimiento de la vigilia Machado et al.,(2024), la consecuencia clínica de esta supresión es tan significativa que la somnolencia se presenta como una causa frecuente en la interrupción temprana del tratamiento Doi et al.,(2024). En nuestro estudio la clonidina no reportó este síntoma, sin embargo Neuchat et al., (2023) & Pattamin et al., (2024) menciona las diferencias entre dos agonistas, ya que la guanfacina presenta mayor selectividad por el receptor  $\alpha 2A$  puede presentar variaciones en su perfil de efectos adversos en comparación con la clonidina, en nuestra investigación fue un efecto consistente, destacándose dentro del análisis, ya que el resto de evidencia ronda entre calidad baja y muy baja por lo que es evidencia limitada que no permitiría realizar el análisis correspondiente entre poblaciones. Igualmente es importante destacar que, aunque la evidencia de riesgo es significativa presentó una baja precisión (IC amplios reflejan incertidumbre sustancial) sobre la verdadera magnitud del efecto, posiblemente debido a tamaños muestrales insuficientes o alta variabilidad

En el caso de la cefalea, se identifica un patrón completamente diferente, el análisis reveló un hallazgo particularmente llamativo el cual fue el marcado contraste poblacional observado con la lisdexanfetamina, los adultos mostraron un riesgo elevado y consistente (DR 0.20 a 0.23- NNH 5 a 6) pero la población pediátrica no evidenció ningún riesgo significativo, la calidad de evidencia es alta en ambas poblaciones, es decir que los adultos muestran riesgo consistente y significativo de cefalea, mientras que en pediatría existe evidencia consistente de ausencia de riesgo significativo, indicando que la cefalea como efecto adverso es específica de la población adulta, este comportamiento podría ser debido a las diferencias de vascularización cerebral, o por variaciones en el metabolismo del profármaco entre adultos y niños. Pan et al., (2022) explica cómo se relaciona con los cambios del flujo sanguíneo cerebral mediados por la modulación de los neurotransmisores catecolaminérgicos (dopamina (DA) y noradrenalina (NE)) y serotoninérgicos que todos los fármacos modulan directa o indirectamente. Una disregulación de esos neurotransmisores puede provocar vasodilatación lo cual se ha vinculado a la migraña, por lo que el uso de estos tipos de fármacos puede potenciar la migraña como Wang et al., 2024 explica El metilfenidato en población adulta, los 2 estudios mostraron direcciones similares (DR: 0,08 a 0,11 NNH 9 (ev única)) pero inconsistencia en la significatividad estadística (1 significativo, 1 no significativo), en población pediátrica, los 5 estudios mostraron alta inconsistencia 3 significativos (DR: 0,08 a 0,20; NNH: 6- a 3) y 2 no significativos (DR: 0,00 a 0,08), esta evidencia es conflictiva en ambas poblaciones, pero sugiere que puede existir riesgo, especialmente en pediatría donde la mayoría de los estudios son significativos, por otro lado las anfetaminas tradicionales mostraron un perfil favorable respecto a la cefalea con ausencia de riesgo significativo y una calidad de evidencia alta pero únicamente en la población adulta, ya que pediatría no presentaron reportes de este síntoma, las sales de anfetamina en los dos estudios disponibles en población adulta mostraron ausencia de evidencia de aumento significativo del riesgo de cefalea. el primer estudio mostró un efecto nulo (DR: 0,00 (-0,08 a 0,08) y el segundo un pequeño aumento no significativo (DR: 0,05 (-0,01 a 0,11) ambos intervalos de confianza incluyeron el cero, indicando falta de significatividad estadística, reforzando, así como el mecanismo y farmacocinética del profármaco LDX causa una diferencia en el perfil de riesgos

Entre los no estimulantes, la ATX demostró consistentemente y con evidencia de alta calidad la ausencia de riesgo en todas sus poblaciones (adultos DR -0,05 a 0,04, pediatría DR -0,05 a 0,10), respaldada por evidencia de alta calidad, este hallazgo sugiere que su mecanismo de acción selectivo podría no tener relación con los efectos vasoactivos directos de los estimulantes, lo que sugiere que este medicamento tendría una ventaja en pacientes

propensos a la cefalea. Ezard et al., 2025; Johnson et al., (2021), el análisis poblacional nos muestra una mayor incidencia en los niños, un hallazgo que concuerdan con la literatura, en el artículo de Pan et al., (2022) e indica que los pacientes pediátricos con TDAH existen un riesgo duplicado en comparación con aquellos sin TDAH además de comentar acerca de la deficiencia de hierro como posible causa de este síntoma. Finalmente, este perfil de seguridad debe enmarcarse en el contexto de la comorbilidad TDAH-migraña, que puede actuar como un confusor crítico o un potenciador de la vulnerabilidad basal (Merrill & Gibbons, 2023; Soltan et al., 2023). Esto refuerza la necesidad de un enfoque diagnóstico riguroso que disocie el efecto adverso farmacológico de la exacerbación de una condición preexistente, idealmente dentro de un modelo de atención multidisciplinario.

El mareo un efecto adverso cuya etiología puede variar entre vasovagal, hipotensivo o por efectos centrales (Johkura K., (2021), y cuyo perfil de riesgo entre fármacos para TDAH resultan particularmente heterogéneo y difícil de caracterizar, la inconsistencia es un hallazgo predominante en la investigación.

Por ejemplo, la atomoxetina, presenta una discrepancia entre las poblaciones los adultos (2/3 estudios significativos) y pediatría (consistentemente no significativa) podría reflejar diferencias poblacionales en la sensibilidad al efecto noradrenérgico  $\alpha_1$ , el cual se encuentra implicado en la regulación del tono vascular y la presión arterial (hipotensión ortostática), el MPH en población pediátrica, de 5 estudios disponibles, 4 reportaron mareo 1 mostró aumento significativo (DR: 0,05; NNH: 20) y 3 mostraron tendencias no significativas (DR: 0,01-0,03), en adultos, de 2 estudios disponibles, 1 reportó aumento significativo (DR: 0,06; NNH: 17) y 1 no reportó el síntoma, la evidencia sugiere riesgo significativo en el único estudio adulto disponible y en 1 de 4 estudios pediátricos, pero con reporte incompleto en ambas poblaciones, sin embargo, en la revisión de Storebø et al., (2023) se menciona el mareo como un síntoma no recurrente, por su parte la guanfacina los datos recopilados fueron inconsistentes ya que tres estudios no mostraron diferencia significativa, pero un estudio (NCT00152009) encontró un aumento pequeño pero significativo del riesgo 0,08 (0,01 a 0,15), sugiriendo que si existe un efecto pero su magnitud podría no manifestarse de manera detectable en todos los contextos, aun así la evidencia no es concluyente y no se logra realizar una comparación poblacional, en los estimulantes, LDX presento un perfil similar los hallazgos fueron inconsistente y con una calidad de evidencia moderada, 2 de 3 estudios mostraron aumentos estadísticamente significativos del riesgo de mareo (DR: 0,05-0,06; NNH: 19), mientras 1 estudio mostró una tendencia no significativa, esta inconsistencia podría atribuirse a factores metodológicos como diferencia de definiciones de mareo entre ensayos o factores clínicos como dosis, tiempo de titulación o comorbilidades de la población de estudio.

Esta falta de señal clara y consistente es de hecho un resultado clínicamente relevante, ya que, a diferencia de efectos como la anorexia, el mareo no es un efecto adverso característico o frecuentes en el tratamiento para el TDAH, su apareció parece depender fuertemente de factores externos, nuestros hallazgos estuvieron a la par de las investigaciones previas realizadas por Storebø et al., (2023) y Temeltürk et al., (2023)

La atomoxetina generalmente produce mareos al iniciar con el tratamiento o al aumentar la dosis como lo indica el Consejo General de Colegios Farmacéuticos, (2024), el aumento de NE puede producir una sensación subjetiva de mareo por los efectos centrales (activación/sobreexcitación) o por un cambio brusco de la presión arterial similar a lo que ocurre con los agonistas, también podría ser causado por un factor farmacocinético, que sería el polimorfismo del CYP2D6 afectado directamente el metabolismo del medicamento, causando una mayor exposición y por ende un mayor riesgo de mareos, importante destacar que esta hipótesis necesita mayor investigación, ya que la evidencia es limitada (Jung et al., 2023; Mwesigwa et al., 2024; Fu et al., 2021). Por último, el metilfenidato, este síntoma se puede inducir como parte de una sobreestimulación del sistema nervioso central (SNC) provocando una sensación de vértigo o mareo como Nishiike et al., (2001) se debe resaltar que no hay suficiente evidencia que mencione por qué sucede, únicamente se cuenta los reportes de efectos adversos en la ficha de información del medicamento o en revisiones, el perfil más favorable por parte de los adultos podría deberse a la farmacodinamia, ya que principalmente es metabolizados por carboxilesterasa 1 (CES1), por parte de la atomoxetina CYP2D6 ya que la capacidad metabólica difieren de la edad. Londoño Gonzales, (2024)

El análisis de riesgo de insomnio revelo patrones distintivos entre clases farmacológicas, en los no estimulantes, la atomoxetina mostro un riesgo consistente y significativo en adultos (DR 0.06 a 0.08- NNH 12 a 17), respaldado por evidencia de alta calidad, en contraste la guanfacina en pediatría mostro consistentemente ausencia de riesgo significativo con estimaciones precisas que descartan un efecto clínicamente relevante Por su lado, los estimulantes como era de esperar por su mecanismo de acción presentaron riesgos más elevados, la

lisdexanfetamina mostro un aumento significativo del riesgo en ambas poblaciones, siendo más pronunciado en adultos con NNH 6 a 8 que en niños con NNH 7 a 20, el metilfenidato confirmo este patrón con evidencia solida de riesgo en adultos y evidencia conflictiva pero predominantemente significativa en pediatría. Los fármacos psicoestimulantes por su mecanismo de acción (sección 1.2) impiden la recaptación de los neurotransmisores dopamina (DA) y noradrenalina (NE) genera el aumento de estos, que por diferentes vías promueve la vigilia, por ejemplo, la dopamina tiene acción en el núcleo accumbens sin embargo su función es algo compleja las neuronas D1 aumenta la vigilia, mientras que la neurona D2 aumenta el sueño como menciona Espinoza-Abad et al., (2024) y Sardi et al.,(2024), por parte de la noradrenalina que actúa sobre los receptores adrenérgicos  $\alpha$ 1 y  $\beta$  en el núcleo prefrontal provocando un estado de vigilia, que se puede manifestar incluso en medio del sueño, este estado de activación es el causante de la somnolencia. (Lewis et al., 2023; Marten et al.,2023).

La mayor magnitud del riesgo en adultos evidenciada por NNH más bajos, pueden atribuirse una mayor prevalencia de comorbilidades como ansiedad, depresión, trastorno por uso de sustancias, trastorno de personalidad e incluso estrés postraumático que afectan el sueño (Dermikan et al., 2025; Fadeuilhe et al., 2021; Van der Ham. et al., 2024). Esto sugiere que el insomnio por estimulantes no es un fenómeno aislado, sino que se puede potencialmente causar por alteraciones preexistentes del sueño en la población con TDAH.

### **3.3.3 Efectos adversos tipo gastrointestinales**

El perfil de riesgo para el dolor abdominal se caracteriza por una evidencia de calidad variable, que ronda entre modera y muy baja, para la atomoxetina se observó un comportamiento diferencial entre poblaciones, en adultos los resultados fueron inconsistentes con una diferencia de riesgo baja de 0.02 a 0.04 con un NNH de 23, sin embargo esta evidencia no permite establecer una asociación concluyente, en la población pediatría si bien los estudios no alcanzaron significación estadística el rango DR -0.05 a 0.11 tan amplio impiden descartar un riesgo clínicamente relevante, la guanfacina también mostro hallazgos inconsistentes aunque cuatro de ellos no reflejaron diferencias significativas, uno de ellos registro un aumento pequeño pero significativo de riesgo (DR 0.08), lo que nuevamente impiden llegar a una conclusión firme. Entre los estimulantes la lisdexanfetamina en pediatría mostro un DR no significativo (0.02 a 0.07) por lo que no se le puede asociar al causar el efecto

Respecto a los mecanismo fisiopatológicos no existe uno establecido, sin embargo se cree que los estimulantes causa una estimulación simpática afectando la vasoconstricción mesentérica alterando la motilidad (Ugarte, 2021), por parte de los no estimulantes, en particular la guanfacina puede irritar la mucosa gastrointestinal cuando se toma acompañado de alimentos especialmente alimentos grasos (Takeda Pharmaceuticals América, Inc. 2025), la atomoxetina tiene una explicación similar, debido a los receptores adrenérgicos periféricos  $\alpha$  y posiblemente  $\beta$  en intestino, que regulan motilidad, secreciones y tono vascular (Fedder et al., 2023)

El análisis sistemático de nauseas como efecto adverso revela patrones diferenciados según el fármaco y la población, particularmente la atomoxetina presenta el contraste más marcado, en adultos muestran un riesgo elevado y consistente (DR 0.09 a 0.30, con NNH 4 a 11) con evidencia de alta calidad mientras que pediatría es inconsistente y de baja calidad, esta diferencia sugiere un mecanismo dependiente de la madurez del sistema noradrenérgico gastrointestinal, los estimulantes muestran perfiles variables, la lisdexanfetamina mantiene un NNH consistente de 13 en ambos grupos cuando es significativa pero con inconsistencia interestudios complicando su comparación, mientras que el metilfenidato en cambio muestra un perfil favorable en pediatría con ausencia de riesgo significativo

La explicación para el MPH es debido al aumento de DA y NE que puede afectar el centro del vomito llamado zona postrema (Lang, 2023), mientras que los no estimulantes al actuar como modulador noradrenérgico afecta a la motilidad intestinal y en la inducción del reflejo de náuseas y vomito como menciona (Santosa et al., 2024).En la investigación de (Nanda et al.,2023) señala como las formas de MPH de liberación inmediata tanto como las de liberación prolongada tienen un perfil de riesgos similares, la población con mayor incidencia varía según la sintomatología, por lo menos las náuseas fueron más recurrentes en adultos (Nanda et al.,2023; Wang et al., 2025) como con las fichas técnicas de los fármacos (Fedder et al., 2023;Takeda Pharmaceuticals America, Inc. 2025; Verghese et al., 2024), un posible motivo de esta diferencia poblacional es debido a las diferencias farmacocinéticas, por lo menos metabólicamente, los niños tienen un metabolismo proporcionalmente más rápido además de una mayor sensibilidad en cuanto a la motilidad debido a que aun presentan un SNC inmaduro que se relaciona también con el tracto gastrointestinal. (Brown, 2022; Fu et al., 2023; Palmer & Jensen., 2022; Watanabe et al.,2024)

El análisis de xerostomía como efecto adverso revela patrones consistentes que trascienden las clases farmacológicas, destacando particularmente la vulnerabilidad de la población adulta y los notorios efectos de los estimulantes. Los estimulantes demuestran el perfil de riesgo más elevado con la lisdexanfetamina como principal causante, en adultos presenta una frecuencia excepcionalmente alta (NNH 4) indicando que uno de cada cuatro paciente experimentara xerostomía, el metilfenidato mantiene un patrón similar en adultos (NNH 6 a 8) aunque con menor magnitud, esta consistencia en estimulantes sugiere un mecanismo común relacionado con su actividad simpaticomimética sobre las glándulas salivales, entre los no estimulantes la atomoxetina en adultos muestra riesgo significativo (NNH 5 a 16) respaldado por evidencia de alta calidad, mientras que la guanfacina y viloxazina presentan evidencia limitada o de baja calidad lo que impide conclusiones firmes.

Se identifica una tendencia poblacional consistentes, los adultos muestran sistemáticamente mayor riesgo y frecuencia en especial en la LDX esta diferencia es particularmente marcada (NNH 4 en adultos vs 14-16 en pediatría), el metilfenidato repite este patrón con evidencia solida en adultos frente a datos limitados e inconsistentes en niños, el subreporte es una limitación principal para esta población, MPH solo 2 de 5 estudios y LDX 1 de 3 estudios no reportaron el síntoma, esto sugiere una potencial subestimación del riesgo real.

Es importante conocer la fisiología de este síntoma, la secreción salivar se encuentra controlada por el sistema parasimpático (colinérgica muscarínica M3) encargada de producir secreción acuosa mientras que la simpática modula la composición. (Alhaji, & Dongari-Bagtzoglou., 2023). Para los medicamentos que aumentan la noradrenalina se genera la activación de los receptores adrenérgicos (especialmente  $\alpha$ ) estos pueden modular negativamente la transducción colinérgica en las glándulas salivales provocando la disminución del flujo salival y sensación de boca seca, es un síntoma recurrente en estudios clínicos y revisiones de seguridad especialmente en los medicamentos estimulantes, sin embargo, también se pueden presentar en los fármacos no estimulantes. (Docherty, & Alsufyani., 2021; Kalyoncu et al 2021)

Por parte de los agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos reduce la salida simpática (disminuyes NE en algunas terminales) la inhibición de las vías secretoras (central y glandular) producen sequedad oral, en pruebas experimentales clonidina inhibe la secreción salival mediada por muscarina y por sustancias como la sustancia P. (Mhatre et al., 2024). La evidencia clínica sugiere que a la dopamina no se le atribuye directamente actuando como secundario, mientras que los efectos sobre NE ya sea liberación o inhibición son determinantes, otro punto a resaltar es la LDX al ser un profármaco la liberación sostenida podría producir sequedad en el transcurso del día, esto debido a los picos de NE, aun así, esto sería una hipótesis ya que no hay ensayos clínicos que cuantifiquen el flujo salival, en nuestro ensayo LDX (Anbarasan et al., 2022).

#### **3.3.4 Efectos adversos tipo psiquiátricos**

El análisis de irritabilidad como EA revela patrones heterogéneos que varían significativamente según el fármaco y la población, mientras que la lisdexanfetamina presenta el perfil de riesgo más definido en adultos con evidencia consistente y de alta calidad (NNH 10-12), en pediatría los resultados son inconsistente sin embargo los significativos reportaron un NNH (10-28). Por su parte el metilfenidato, muestra evidencia conflictiva en ambas poblaciones sin un patrón claro, la anfetamina solo reporta evidencia en adultos en un único estudio, por parte de los no estimulantes, la atomoxetina también refleja inconsistencia en adultos y evidencia muy limitada en pediatría con un subreporte del 50%, la guanfacina solo cuenta con datos pediátricos inconsistentes y la viloxazina se limita a un único estudio en niños, en un marcado contraste la labilidad afectiva fue un síntoma exclusivo de la población pediátrica, aunque con una calidad de evidencia muy pobre basada en reportes únicos, por lo que no se logra concluir se recomienda analizar este síntoma con una investigación más a fondo para lograr establecer una relación entre el síntoma y los fármacos.

Desde una perspectiva fisiopatológica, la irritabilidad asociada a los estimulantes se explica comúnmente por el efecto reporte al disminuir concentraciones plasmáticas y por la hiperactivación de la dopamina en áreas como el núcleo accumbens y la amígdala lo que puede causar nerviosismo e irritabilidad, la hiperactivación noradrenérgica también contribuyen a una respuesta de alerta exagerada tipo lucha o huida (Brancati et al., 2023; Childress et al., 2022; Correia et al., 2023; Griffiths et al., 2024; Mukherjee et al., 2024)

En cambio, los no estimulantes como guanfacina, al inicio del tratamiento pueden provocar este síntoma relacionado con las fluctuaciones de noradrenalina por los receptores presinápticos  $\alpha$ 2 en el locus coeruleus, este

efecto es curioso, ya que el efecto principal del fármaco es calmante como se explica en la monografía de Yasaei, R., & Saadabadi, A. (2023) la teoría de la curva de respuesta en U invertida para la estimulación de los receptores de dopamina y norepinefrina, en donde se explica cómo un nivel bajo como un nivel excesivamente alto de activación de estos neurotransmisores en la corteza prefrontal pueden perjudicar su función óptima que incluye la regulación de las emociones (Aguglia, & Fusar-Poli., 2024) tienen evidencia mixta respecto a los síntomas en algunos casos la reducen y en otros la inducen. (Breaux et., 2022)

Bellaert et al., (2024) y Komijani et al., (2025) explora como el entorno social negativo como rechazo o acoso podría contribuir a potenciar todos los síntomas llegando a complicar el manejo de emociones, este hallazgo se debería tener en cuenta, ya que los ensayos no especifican el entorno del participante para conocer si esto es un factor presente, por lo que diferenciar si los reportes de los síntomas proviene de la enfermedad de base o del tratamiento farmacológico (Bob et al., 2025; Galera et al., 2021), se debe de considerar que titulaciones rápidas o suspensión abrupta pueden potenciar estos síntomas, aun así generalmente este síntoma cuando es provocado por el fármaco suele ser dosis-dependiente, los niños son más propensos a presentar ambos síntomas debido a que su SNC no se encuentra completamente madurado lo que causa una mayor susceptibilidad para el manejo de emociones además de manifestarlo mediante llanto u otras expresiones, en cambio los adultos manejan una consciencia mayor (Galera et al., 2021; Pehlivanidis et al., 2025) sin embargo se debe tener en cuenta que debido que la ansiedad es una comórbida con una altísima prevalencia con tasas de entre el 25% y el 50% (Gair et al., 2024), entonces el tratamiento farmacológico pueden aumentar en una condición de ansiedad preexistente causando cambios en la irritabilidad o labilidad afectiva (Koyuncu et al., 2024; Leon-Barriera et al., 2023)

Si bien en los ensayos clínicos analizados en esta revisión no se reportaron eventos de ideación o conducta suicida, este hallazgo se debe interpretar con cautela, ya que la ausencia de reporte no equivale necesariamente a la ausencia de riesgos, es probable que esto se deba a que los estudios incluidos en su mayoría fueron de corta duración y con criterios de exclusión pensados para excluir a paciente con riesgo suicida activo o comorbilidades psiquiátricas, por lo que podría significar que no estuvieran diseñados para detectar eventos adversos raros pero graves como la conducta suicida, investigaciones específicas de farmacovigilancia y meta análisis como el de Wu et al., (2025) examinó los efectos adversos graves, uno de ellos fue el comportamiento suicida o intento suicida, Wu et al. identificó como el uso de los fármacos aumentaron la tasa de incidencia (31%) en los eventos relacionados entre pacientes tratados y no tratados, sin embargo en un pequeño número de estudios no se ha encontrado una asociación significativa entre la atomoxetina y los síntomas, aun así por razones de seguridad los pacientes que usan medicamentos deben estar bajo supervisión médica especialmente los que tengan antecedentes de problemas de salud mental o riesgos de suicidio (Kim et al., 2023). Sin embargo como mención importante la explicación fisiopatológica no es exclusiva de algún mecanismo de acción, probablemente es el resultado de interacciones farmacológicas complejas en un individuo vulnerable (comorbilidades psiquiátricas), actúa como factor estresante junto al aumento noradrenérgico en la corteza prefrontal proporciona la agitación o motivación necesaria para que el individuo actúe de forma impulsiva, esto es respaldado por el perfil temporal de riesgos especialmente durante las primeras semanas de tratamiento o tras realizar un ajuste de dosis es aún mayor. (Biderman et al., 2022; Dong et al., 2023).

Las alucinaciones en nuestro estudio no se reportaron sin embargo Harrer-Haag, & Voran, (2024) reporta un caso de un niño de 9 años que presentó alucinaciones visuales y acústicas inicialmente en la noche sin embargo más tarde también en el día la duración de en promedio duraron entre un par de minutos a una hora al inicio ocurrió al utilizar metilfenidato (15 mg) y guanfacina (1 mg), se suspendió el MPH continuando únicamente con la guanfacina sin embargo se continuó con las alucinaciones, este caso es uno de muy pocos ya que las anfetaminas son las que muestran una prevalencia mayor (Azad et al., 2024; Hamard et al., 2024). Se explica este síntoma por parte de los estimulantes debido a que causan un aumento masivo de dopamina en la hendidura sináptica más que todo en la vía mesolímbica lo que lleva a una sobreestimulación de los receptores dopaminérgicos D2 presentes en el núcleo accumbens alterando el procesamiento sensorial Pasha et al., (2023), las dosis más altas de MPH son más propensas a los efectos secundarios, otro factor importante es el insomnio porque la privación de sueño promueve la aparición de alucinaciones, en el estudio de Hamard et al., (2024) concluye que con la atomoxetina no se presenta una asociación significativa ni un riesgo mayor de informes de este síntoma, sin embargo resalta que es necesario comparar esos resultados con otros estudios, esta conclusión parece correcta, tanto como Gupta et al., 2025 y Wu et al., (2025) no reportaron dicho síntoma, contrariamente en su análisis se reportó como el MPH provocó alucinaciones.

### 3.3.5 Efectos adversos tipo generales

El análisis comparativo de los efectos adversos como la fatiga y pirexia presentaron perfiles diferentes, la fatiga se presenta como efecto adverso frecuente especialmente en la población adulta, sin embargo se presenta con variaciones notables entre principios activos, los estimulantes como LDX muestran una clara diferencia poblacional, en adultos (NNH 14) frente a la ausencia de riesgo en pediatría, lo que sugiere una mayor vulnerabilidad en adultos, mientras que MPH presenta evidencia limitada en adultos aunque el único estudio disponible indica riesgo significativo (NNH 25), mientras que en pediatría múltiples estudios demuestran consistencia en ausencia de riesgo, por parte de los no estimulantes la atomoxetina muestra inconsistencias en ambas poblaciones aunque el riesgo parece más frecuente en adulto (NNH 10) que en niño (NNH 13), la guanfacina cuenta con evidencia sólida solo en pediatría donde se asocia consistentemente (NNH 4 a 21), la viloxazina aunque basada en evidencia única sugiere que nuevamente el riesgo más frecuente en adultos (NNH 12) que en niños (NNH 20). En contraste la pirexia no muestra una señal clara de asociación con la mayoría de los fármacos, la atomoxetina y guanfacina muestran ausencia consistente de riesgos significativos con diferencias de riesgo mínimas (DR -0.01 a 0.03) e intervalos de confianza que incluyen el cero, mientras que los estimulantes como MPH y LDX presenta evidencia única y de baja calidad con estimaciones imprecisas, por ejemplo el MPH presentó un NNH 23 con un IC de 12 a 155 que impiden obtener conclusiones firmes, suele ser un efecto secundario o idiosincrásica (reacción impredecible y aparentemente anormal), (Balli et al., 2023), se puede asociar con tres mecanismos de origen, el primero es inducir un proceso febril ya sea por reacción inmunoalérgica o por la liberación de citocinas aumentando la temperatura de ajuste en el hipotálamo), segundo es provocar hipertermia/hiperactividad metabólica (aumento del calor corporal por estimulación simpática), y por último mediante la alteración de termorregulación central por los neurotransmisores hipotalámicos) (Osilla et al., 2023)

Los medicamentos estimulantes y atomoxetina, incrementan las monoaminas mediante bloqueo de transportadores, produce activación simpática que aumentan el consumo metabólico (incremento de producción de calor) puede generar hipertermia, clínicamente es un factor importante ya que puede terminar en rhabdomiólisis o fallo multiorgánico (Boesen et al., 2022; Vasan et al., 2024), igualmente es importante destacar que con dosis terapéuticas el riesgo es menor y suele relacionarse con factores externos, los ensayos no comentan mayor información acerca del síntoma factor importante para determinar su origen (febril, sobredosis, hipertermia o idiosincrásicas), los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos surge una contradicción en cuanto a la incidencia, ya que los reportes lo categorizan como un efecto adverso no común, por ende conviene analizar causas alternativas para la presencia de esa incidencia, por ejemplo infecciones, interacciones, reacciones idiosincrásicas, retirada brusca incluso fiebre inducida por fármaco. (Zinabu et al., 2024) La fatiga constituye un EA relevante y con diferencias poblacionales consistentes en el tratamiento del TDAH, mientras que la pirexia no muestra una señal de riesgo clara con los datos disponibles, se recomienda vigilancia activa de la fatiga en adultos tratados con estimulantes y en niños tratados con guanfacina, así como fomentar el reporte sistemático de síntomas en futuros estudios para reducir brecha de evidencia

### 3.3.6 Efectos adversos tipo cardiacos

El análisis de efectos adversos cardiovasculares (taquicardia, palpitaciones e hipertensión) revela un panorama heterogéneo marcado por limitaciones metodológicas significativas y diferencias poblacionales emergentes

La evaluación de taquicardia como efecto adverso se ve limitada por un alto nivel de subreporte, el metilfenidato muestra una señal consistente de riesgo en ambas poblaciones, aunque con evidencia única y de muy baja calidad, los datos sugieren una mayor frecuencia en adultos (NNH 12) que en pediatría (NNH 20), lo que podría indicar una vulnerabilidad aumentada en los adultos, LDX y sales de anfetamina presentan patrones contradictorios o basados en un único estudio con un subreporte del 50 y 67%, lo que impide establecer conclusiones firmes, la atomoxetina no mostró señales de riesgo en los estudios disponibles aunque también se ve afectada por subreporte, la taquicardia por otro lado se explica como el aumento de la frecuencia cardiaca por encima de la frecuencia cardiaca normal en reposo, esta última depende de la edad, en los adultos y niños mayores de 10 años (>100 lpm) en cambio para niños 2-10 años (>140 lpm) (Casado., 2009),

Las palpitaciones por su parte es el único efecto cardiovascular con evidencia de calidad moderada alta por parte del metilfenidato mostrando un aumento significativo y consistente del riesgo de palpitaciones (DR 0.06 a 0.08-NNH 12 a 18) respaldados por dos estudios con intervalos de confianza estrechos, para el resto de los fármacos y en población pediátrica la evidencia es inexistente o de muy baja calidad, representando una limitación

importante, clínicamente se presenta como la percepción subjetiva de los latidos cardiacos pueden sentirse fuerte, rápido e irregulares.

Es evidente la prevalencia de los medicamentos estimulantes (MPH) el bloqueo de NET genera un aumento de los niveles de NE que se une a los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  en el nodo sinusal y el miocardio (Álvarez et al., 2024) produce un efecto cronotrópico (aumento de la frecuencia cardiaca) e inotrópico (aumento contractilidad). Es común que la taquicardia y las palpitaciones iniciales se atenúen tras las primeras semanas de tratamiento a medida que el organismo desarrolla cierta tolerancia al efecto simpático, particularmente los adultos, en especial aquellos con comorbilidades cardiovasculares subclínicas (hipertensión, enfermedad arterial coronaria) estos síntomas pueden ser más persistente y clínicamente significativos (Dominic et al., 2022; Pérez-Lescure et al., 2020)

A pesar de las limitaciones se presenta una tendencia de mayor riesgo de taquicardia con estimulantes (en especial el MPH) en adultos, mientras que los datos en pediatría son demasiados fragmentarios para establecer un patrón claro, las palpitaciones constituyen un efecto adverso real y relevante para adultos en especial con MPH.

La evaluación de hipertensión es la más afectada por las limitaciones metodológicas, tanto como la atomoxetina como el metilfenidato solo cuentan con un estudio reportando este síntoma en adultos mostro en ambos casos ausencia de significatividad estadística, por parte de pediatría no hay reporte del síntoma. La hipertensión es la elevación sostenida de los valores de presión arterial sistólica (PAS) o diastólica (PAD) por encima del valor normal adecuado a la edad, sexo y talla (Lang et al., 2021), su explicación fisiopatológica es debido a su acción en la inhibición de NET aumenta los niveles de NE activando los receptores  $\alpha_1$  y  $\beta_1$  adrenérgicos, es un síntoma muy recurrente en adultos, especialmente en aquellos con hipertensión preexisten, nuestros resultados fueron particulares, ya que se suele asociar la LDX con mayor riesgo, debido a que es un agente liberador (fuerza salida de neurotransmisores) de una manera menos controlada (Faraone et al., 2023). Concretamente nuestros resultados no son inesperado, ya que por su mecanismo de acción se explica por qué sucede, sin embargo un criterio de exclusión de todos los ensayos de LDX es que los participantes no tengan antecedentes cardiovasculares familiares o personales

Desde un punto de vista cardiovascular, la clonidina y guanfacina presenta un mejor perfil de seguridad a comparación de los otros fármacos, la viloxazina podría ser una alternativa sin embargo existe evidencia limitada, Olivia et al., (2025) en su análisis determina que, aunque los medicamentos estimulantes no causan efectos cardiacos clínicamente significativos, sin embargo Wei et al., (2023) realizo un estudio de farmacovigilancia donde se recolecto informes durante 8 años, encontró que el metilfenidato podría estar asociado con hipertensión e infarto de miocardio, y la anfetamina podría estar asociada con cardiopatía isquémica, sin embargo no fue posible demostrar la causalidad y si los resultados se encuentran directamente relacionados con los estimulantes, debido a que los datos usados fueron del sistema de notificación de eventos adversos de la FDA, Zhang et al., (2024) indica que el mayor aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) asociado con el uso de medicamentos para el TDAH se observa en los primeros 3 años de uso acumulado, sin embargo el riesgo se estabiliza después de esos primeros años, en caso de la atomoxetina es durante el primer año de uso que se le asocia mayor riesgo.

### **3.4 Limitaciones y direcciones futuras**

Esta investigación presenta varias limitaciones inherentes a su diseño como revisión sistemática, en primer lugar, el análisis se basó exclusivamente en ensayos clínicos, lo que causo una heterogeneidad metodológica significativa debido a diferencias entre estudios en cuanto a diseño y poblaciones, para mitigar este sesgo se implementó una subdivisión y categorización de los ensayos según características comunes como población, tipo de fármaco y en el análisis se agruparon los síntomas en la clase de sistema o trastornos afectados.

En segundo lugar, la corta duración de la mayoría de los estudios limita la evaluación de la seguridad a largo plazo generando así un vacío crítico, asimismo no se puede descartar un sesgo de publicación, donde los efectos adversos podrían verse subrepresentados en los ensayos disponibles, otra limitación importante es la evidencia incompleta para ciertos fármacos, no se logró la identificación de ensayos sobre el uso de guanfacina y clonidina en la población adulta que cumplieran con los criterios de inclusión, además que medicamentos mas recientes como la viloxazina no cuenta con una base de evidencia tan robusta como la de los otros fármacos.

Las futuras investigaciones deberían abordar varias brechas críticas identificadas en esta revisión, primero es necesario desarrollar estudios de larga duración que evalúen el perfil de seguridad a largo plazo de todos los fármacos, generando evidencia en especial para los fármacos con evidencia insuficiente como la guanfacina y clonidina en adultos, además de consolidar la base de evidencia para la viloxazina, también centrarse en evaluación cardiovascular en ambas poblaciones para caracterizar con precisión el riesgo real, además resulta importante explorar el papel que tiene las comorbilidades psiquiátricas, el entorno psicosocial como moderadores del riesgo de efectos adversos, lo que permitirían una personalización del tratamiento, finalmente se recomienda complementar la evidencia de los ensayos clínicos con datos provenientes de farmacovigilancia activa, lo que permitirá capturar efectos adversos infrecuentes pero graves y evaluar el impacto en poblaciones más diversas y representativas.

#### **4. CONCLUSIONES**

1. Los hallazgos de esta revisión tienen implicaciones directas para la práctica clínica y farmacovigilancia al delinear con mayor precisión el perfil de seguridad poblacional de los fármacos utilizados para el tratamiento del TDAH, la identificación de patrones de riesgo según la edad y el principio activo permite una selección y monitorización más personalizada del tratamiento, la principal relevancia clínica de estos hallazgos reside en la capacidad de anticipar y gestionar proactivamente los efectos adversos
2. La anorexia se presentó como un efecto adverso crítico asociado a la lisdexanfetamina (LDX) y atomoxetina (ATX) en ambas poblaciones, lo que implica la necesidad de un control nutricional desde el inicio del tratamiento para prevenir consecuencias metabólicas o de crecimiento asociadas
3. El insomnio mostró un patrón de comportamiento diferenciado según el principio activo y la edad del paciente, en el estudio se observó como existía una mayor asociación con la ATX en adultos y por LDX en ambas poblaciones, sin embargo en contraste la guanfacina en niños no presentó riesgos, esto sugiere mecanismos fisiopatológicos subyacentes distintos y refuerza la necesidad de una bitácora de sueño previo al tratamiento
4. La xerostomía se presenta como un efecto adverso con un riesgo sistemáticamente mayor en adultos con LDX, metilfenidato (MPH), ATX por lo que se debería de trabajar en estrategias preventivas en este grupo especialmente con pacientes con tratamientos prolongados
5. Se debe tener en cuenta que existen brechas críticas de evidencia particularmente en la seguridad cardiovascular de todos los fármacos y en la comprensión de síntomas psiquiátricos como la labilidad afectiva que presentó datos con calidad insuficiente para extraer conclusiones. En resumen, el perfil de seguridad de los fármacos para el TDAH es altamente dependiente de la población, siendo los adultos consistentemente más vulnerables a los efectos adversos adrenérgicos y del SNC, la monitorización debe ser personalizada según el fármaco y la edad del paciente, con especial atención a la anorexia en ambas poblaciones, el insomnio y xerostomía en adulto.

#### **6. AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la realización de esta tesis, en primer lugar, quiero agradecer a mi madre Fabiola que con su amor, esfuerzo y dedicación me ha sacado adelante, me ha permitido tener las oportunidades y me ha apoyado incondicionalmente durante toda mi vida, permitiéndome seguir mis sueños también quiero agradecer a mi mascota Sussy que desde mi infancia ha sido mi fiel compañera y mi compañía todos los días. Quiero incluir también a mis abuelos Álvaro, Myriam, Tulia y Segundo y a mi padre Fabian por haber creído en mí y por no dejarme sola, a todas estas personas las amo y gracias por todo. También me gustaría expresarle a Deni las gracias, por haberse preocupado por mí y haberme amado desde 2017 que nos conocimos, me ayudó a crecer y ser la persona que soy en hoy en día, siempre estarás en mi corazón y en mi mente, eres mi compass y mi pin pio por siempre, te amo muchísimo.

Un espacio también para agradecer a mi director de tesis, Jhon Jairo Echeverry por su invaluable orientación, apoyo y confianza a lo largo de este proceso, gracias a su dedicación y conocimiento los cuales han sido fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

## 5.1 DECLARACION DEL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Yo, Valeria Collazos Simales autora de la revisión sistemática llamada "Variabilidad en el perfil de seguridad de los fármacos para el TDAH: Una revisión sistemática de ensayos clínicos", declaro que no he utilizado herramientas de inteligencia artificial (IA) en la elaboración, redacción ni en el análisis de los contenidos presentados en este trabajo. Todas las ideas, análisis y conclusiones son el resultado de mi propio esfuerzo y reflexión crítica.

## 6.2 CONFLICTO DE INTERESES

En relación con mi investigación de revisión sistemática llamada "Variabilidad en el perfil de seguridad de los fármacos para el TDAH: Una revisión sistemática de ensayos clínicos", declaro que no existe ningún conflicto de intereses que pueda influir, sesgar o comprometer la integridad y objetividad del contenido aquí expuesto, tome todas las precauciones necesarias para asegurar que el análisis y las conclusiones presentadas son el resultado de una evaluación imparcial y objetiva.

El término "conflicto de intereses" se refiere a cualquier situación en la que una persona u organización pueda tener intereses personales, financieros o de otro tipo que puedan interferir con su capacidad para actuar de manera imparcial. En el ámbito académico y profesional, es crucial mantener la transparencia y la objetividad para preservar la confianza y la credibilidad de las publicaciones y comunicaciones.

En este contexto, afirmo que:

- No poseo intereses financieros en ninguna empresa, producto o servicio mencionado en esta investigación.
- No tengo relaciones personales o profesionales que puedan influir en las opiniones o recomendaciones presentadas.
- No he recibido compensación económica o cualquier otra forma de incentivo de parte de terceras partes que puedan afectar el contenido.

Realizo esta declaración con el propósito de garantizar la máxima transparencia y asegurar a los lectores que la investigación ha sido desarrollada con total integridad y sin influencia indebida.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Agencia Europea de Medicamentos. (s/f). ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.
2. Aguglia, E., & Fusar-Poli, L. (2024). Pharmacological treatment strategies for emotional lability in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: focus on the Conners' Adult ADHD Rating Scales. *Journal of Psychopathology*, 30.
3. Álamo, C., López-Muñoz, F., Sánchez-García, J., (2016). Mecanismo de acción de la guanfacina: un abordaje postsináptico diferencial del tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Actas Esp Psiquiatr* 2016;44(3):107-12
4. Aldecoa Landesa, S. (2022). Palpitaciones. *AMF: Actualización en Medicina de Familia*,18(10).
5. Alhaji, M., & Dongari-Bagtzoglou, A. (2023). Physiology, Salivation. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542251/>
6. Álvarez, M. R., Esteban, D. S., & Grupo, A (2024). FARMACOLOGÍA ADRENERGICA.
7. Amna, S., Øhlenschlaeger, T., Saedder, E. A., Sigaard, J. V., & Bergmann, T. K. (2024). Review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clonidine as an adjunct to opioids in palliative care. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 134(4), 485–497. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13979>
8. Anbarasan, D., Safyer, G., & Adler, L. A. (2022). Updates in pharmacologic strategies in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 31(3), 553-568.

9. Azad, A. H., Khan, S. A., Bibi, I., Ali, I., Wazir, P., & Umar, S. A. (2024). Amphetamine-induced psychosis leading to homicide, suicidal attempts, and disorientation: A case report. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 36(4), 827-829.
10. Balli S, Shumway KR, Sharan S. (2023). Physiology, Fever. In StatPearls. StatPearls Publishing. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562334/>
11. Bellaert, N., Morreale, K., & Tseng, W. L. (2024). Peer functioning difficulties may exacerbate symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder and irritability over time: a temporal network analysis. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 65(6), 809–821. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13911>
12. Biederman, J., Feinberg, L., Chan, J., Adeyi, B., Woodworth, K. Y., Panis, W., & McGough, J. J. (2022). Suicidal ideation and behavior in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder and the impact of medication: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 61(11), 1336–1345. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2022.04.004>
13. Bieś, R., Fojcik, J., Warchala, A., Trędzbor, B., Krysta, K., Piekarska-Bugiel, K., & Krzystanek, M. (2023). The Risk of Methylphenidate Pharmacotherapy for Adults with ADHD. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 16(9), 1292. <https://doi.org/10.3390/ph16091292>
14. Bob, P., & Privara, M. (2025). ADHD, stress, and anxiety. *Frontiers in Psychiatry*, 16, 1536207.
15. Boesen, K., Paludan-Müller, A. S., Gøtzsche, P. C., & Jørgensen, K. J. (2022). Extended-release methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2(2), CD012857. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012857.pub2>
16. Brancati, G. E., Acierno, D., Barbuti, M., Elefante, C., Gemignani, S., Raia, A., & Perugi, G. (2023). Revisiting stimulant use for emotional dysregulation in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Expert Review of Neurotherapeutics*, 23(11), 981-994.
17. Breaux, R., Dunn, N. C., Swanson, C. S., Larkin, E., Waxmonsky, J., & Baweja, R. (2022). A mini-review of pharmacological and psychosocial interventions for reducing irritability among youth with ADHD. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 794044
18. Brown, J. T. (2022). The pharmacogenetic impact on the pharmacokinetics of ADHD medications. In *Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development* (pp. 427-436). New York, NY: Springer US.
19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2024). Review of guidelines on clonidine for various indications: Rapid review. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK607348/>
20. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance [CADDRA]. (2011), *Canadian ADHD Practice Guidelines, Third Edition*, Toronto, Ontario.
21. Cañellas Dols, F., & García-Portilla González, P. (2023). Programa formativo de psiquiatría para residentes: Trastornos del sueño y la vigilia. Editorial Médica Panamericana.
22. Casado, J. M. R. (2009). La edad y el envejecimiento del corazón. In *Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA* (pp. 195-202). Fundación BBVA.
23. Childress, A. C., Kollins, S. H., Cutler, A. J., Marraffino, A., & Sikes, C. R. (2021). Open-label dose optimization of methylphenidate extended-release orally disintegrating tablet in a laboratory classroom study of children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 31(5), 342-349. <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0107>
24. Childress, A. C., Lloyd, E., Johnson Jr, S. A., Gunawardhana, L., & Arnold, V. (2022). A Long-Term, Open-Label Safety and Tolerability Study of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children Aged 4–5 Years with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 32(2), 98-106.
25. Childress, A., Cutler, A. J., Adler, L. A., Fry, N., Asubonteng, K., Maldonado-Cruz, Z., ... & Rubin, J. (2024). An Open-Label Extension Study Assessing the Long-Term Safety and Efficacy of Viloxazine Extended-Release Capsules in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS drugs*, 38(11), 891-907.
26. Correia, R., Coimbra, B., Domingues, A. V., Wezik, M., Vieitas-Gaspar, N., Gaspar, R., ... & Soares-Cunha, C. (2023). Involvement of nucleus accumbens D2–medium spiny neurons projecting to the ventral pallidum in anxiety-like behaviour. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 48(4), E267-E284.
27. Cortes AJ, Echeverry-Coral SJ, Fuertes LF, Vallejo Narváez AI, Góngora-Leal DL.(2022). Estudio técnico de lisdexanfetamina para trastorno por déficit de atención e hiperactividad en población

- pediátrica en el marco del procedimiento técnico científico y participativo de exclusiones. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social.
28. Danielson, M. L., Claussen, A. H., Bitsko, R. H., Katz, S. M., Newsome, K., Blumberg, S. J., Kogan, M. D., & Ghandour, R. (2024). ADHD prevalence among U.S. children and adolescents in 2022: Diagnosis, severity, co-occurring disorders, and treatment. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology*, American Psychological Association, Division 53, 53(3), 343–360. <https://doi.org/10.1080/15374416.2024.2335625>
  29. Demirkan, A. K., & Semiz, U. B. (2025). Investigating ADHD Symptoms and Sleep Disturbances in Young Adults: A Cross-Sectional Study. *Nature and Science of Sleep*, 1615-162
  30. Docherty, J. R., & Alsufyani, H. A. (2021). Pharmacology of drugs used as stimulants. *Journal of Clinical Pharmacology*, 61 Suppl 2(S2), S53–S69. <https://doi.org/10.1002/jcph.1918>
  31. Doi, K., Sogawa, R., Eguchi, Y., Matsuo, M., & Shimano, C. (2024). Association between Early Guanfacine Discontinuation and Somnolence for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 47(6), 1204–1208. <https://doi.org/10.1248/bpb.b24-00147>
  32. Dominic, P., Ahmad, J., Awwab, H., Bhuiyan, M. S., Kevil, C. G., Goeders, N. E., Murnane, K. S., Patterson, J. C., Sandau, K. E., Gopinathannair, R., & Olshansky, B. (2022). Stimulant drugs of abuse and cardiac arrhythmias. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*, 15(1), e010273. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.010273>
  33. Dong, T., Yu, W., Wang, Y., Liu, X., Chen, L., & Liu, Y. (2023). Association of suicidal ideation and behavior with atomoxetine and stimulant treatment in young patients with attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, \*33\*(2), 43-51. <https://doi.org/10.1089/cap.2022.0051>
  34. Edinoff, A. N., Akuly, H. A., Wagner, J. H., Boudreaux, M. A., Kaplan, L. A., Yusuf, S., Neuchat, E. E., Cornett, E. M., Boyer, A. G., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2021). Viloxazine in the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Frontiers in psychiatry*, 12, 789982. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.789982>
  35. Elvium Life Sciences. (2024a). Bifentina (metilfenidato) [monografía del producto]. Toronto, Ontario, Canadá.
  36. Elvium Life Sciences. (2024b). Concerta (metilfenidato) [monografía del producto]. Toronto, Ontario, Canadá.
  37. Ermer, J., Homolka, R., Martin, P., Buckwalter, M., Purkayastha, J., & Roesch, B. (2010). Lisdexamfetamine dimesylate: linear dose-proportionality, low intersubject and intrasubject variability, and safety in an open-label single-dose pharmacokinetic study in healthy adult volunteers. *Journal of clinical pharmacology*, 50(9), 1001–1010. <https://doi.org/10.1177/0091270009357346>
  38. Escofet Soteras, C., Fernández, M. A., Torrents Fenoy, C., Martín del Valle, F., Ros Cervera, G., & Machado Casas, I. S. (2022). Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Protocolos diagnósticos en pediatría*, 1, 85-92. Asociación Española de Pediatría.
  39. Espinoza-Abad, R., Bravo-González, F., Acosta-Hernández, M. E., & García-García, F. (2024). El vínculo entre calidad de sueño y consumo de drogas en adolescentes. *Revista eNeurobiología*, 15(38).
  40. Ezard, N., Clifford, B., Siefried, K. J., Ali, R., Dunlop, A., McKetin, R., Bruno, R., Carr, A., Ward, J., Farrell, M., Graham, R., Haber, P., Lubman, D., Donoghoe, M. W., Olsen, N., Baker, A., Hall, M., Arunogiri, S., Lintzeris, N., & LiMA Investigator Group (2025). Lisdexamfetamine in the treatment of methamphetamine dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Addiction (Abingdon, England)*, 120(7), 1345–1359. <https://doi.org/10.1111/add.1673>
  41. Fadeuilhe, C., Daigre, C., Richarte, V., Grau-López, L., Palma-Álvarez, R. F., Corrales, M., & Ramos-Quiroga, J. A. (2021). Insomnia Disorder in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Patients: Clinical, Comorbidity, and Treatment Correlates. *Frontiers in psychiatry*, 12, 663889. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.663889>
  42. Faraone, S. V., & Banaschewski, T. (2023). The Pharmacology of Amphetamine and Methylphenidate: Relevance to the Neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Other Psychiatric Comorbidities. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, \*144\*, 104977. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104977>
  43. FDA. (2021). Qelbree (viloxazine) Prescribing Information (label). U.S. Food and Drug Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/211964s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/211964s000lbl.pdf)

44. Fedder, D., Patel, H., & Saadabadi, A. (2023). Atomoxetine. In StatPearls. StatPearls Publishing.
45. Findling, R. L., Candler, S. A., Nasser, A. F., Schwabe, S., Yu, C., Garcia-Olivares, J., O'Neal, W., & Newcorn, J. H. (2021). Viloxazine in the Management of CNS Disorders: A Historical Overview and Current Status CNS drugs, 35(6), 643–653. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00825-w>
46. Flores, R. A., Steinbach, R., Pedroso, J. A., Metzger, M., Donato Jr, J. y Paschoalini, M. A. (2021). Las inyecciones del agonista del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 clonidina en el núcleo dorsal del rafe aumentan la ingesta de alimentos en ratas saciadas. Neurofarmacología, 182, 108397.
47. Fondo Nacional de Estupefacientes. (2022). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en población pediátrica en Colombia: Versión para profesionales de la salud. Bogotá D.C., Colombia.
48. Food and Drug Administration (2017a). Vyvanse (lisdexamfetamine dimesylate) [monografía del producto]. Estados Unidos.
49. Food and Drug Administration (2017b). Adderall [monografía del producto]. Estados Unidos.
50. Food and Drug Administration (2021). QELBREE™ (viloxazine extended-release capsules) [monografía del producto]. Estados Unidos
51. Freire, J., & García, A. (2023). Alimentación complementaria y neurodesarrollo. Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, 7(1), 9678-9695
52. Fu, D., Guo, H. L., Hu, Y. H., Fang, W. R., Liu, Q. Q., Xu, J., ... & Chen, F. (2023). Personalizing atomoxetine dosing in children with ADHD: what can we learn from current supporting evidence. European Journal of Clinical Pharmacology, 79(3), 349-370.
53. Fu, D., Wu, D. D., Guo, H. L., Hu, Y. H., Xia, Y., Ji, X., Fang, W. R., Li, Y. M., Xu, J., Chen, F., & Liu, Q. Q. (2022). The Mechanism, Clinical Efficacy, Safety, and Dosage Regimen of Atomoxetine for ADHD Therapy in Children: A Narrative Review. Frontiers in psychiatry, 12, 780921. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.780921>
54. Fu, D., Wu, D.-D., Guo, H.-L., Hu, Y.-H., Xia, Y., Ji, X., Fang, W.-R., Li, Y.-M., Xu, J., Chen, F., & Liu, Q.-Q. (2021). The mechanism, clinical efficacy, safety, and dosage regimen of atomoxetine for ADHD therapy in children: A narrative review. Frontiers in Psychiatry, 12, 780921. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.780921>
55. Gair, S. L., Brown, H. R., Kang, S., Grabell, A. S., & Harvey, E. A. (2021). Early development of comorbidity between symptoms of ADHD and anxiety. Research on child and adolescent psychopathology, 49(3), 311-323.
56. Galera, C., Orri, M., Vergunst, F., Melchior, M., Van der Waerden, J., Bouvard, M. P., ... & Côté, S. M. (2021). Developmental profiles of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and irritability: Association with adolescent mental health, functional impairment, and suicidal outcomes. Journal of child psychology and psychiatry, 62(2), 232-243.
57. Gomeni, R., Po, M. D., & Incledon, B. (2022). Quantitative characterization of the smoothness of pharmacokinetic profiles of extended-release methylphenidate. Innovations in Clinical Neuroscience, 19(7-9), 32–37.
58. Griffiths, K. R., Boulet, S., Barakat, S., Touyz, S., Hay, P., Maguire, S., & Kohn, M. R. (2024). Exploring bi-directional impacts of Lisdexamfetamine dimesylate on psychological comorbidities and quality of life in people with Binge Eating Disorder. Journal of Eating Disorders, 12(1), 80.
59. Gupta, N., Boyes, D., Hanlon-Taylor, H., & Gupta, M. (2025). Systematic review: Safety and efficacy of atomoxetine in children and adolescents with autism spectrum disorder. JCPP Advances, e70022.
60. Hamard, J., Rousseau, V., Durrieu, G., Garcia, P., Yroni, A., Sommet, A., ... & Montastruc, F. (2024). Psychosis with use of amphetamine drugs, methylphenidate and atomoxetine in adolescent and adults. BMJ Mental Health, 27(1).
61. Harrer-Haag, J. U., & Voran, A. (2024). Hallucinations While Using Guanfacine in ADHD. Deutsches Ärzteblatt International, 121(22), 739.
62. Huang, Y. S., Yeh, C. B., Chen, C. H., Shang, C. Y., & Gau, S. S. (2021). A randomized, double blind, placebo-controlled, two-way crossover clinical trial of ORADUR methylphenidate for treating children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 31(3), 164-178. <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0023>
63. Jaeschke, R. R., Sujkowska, E., & Sowa-Kućma, M. (2021). Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: a narrative review. Psychopharmacology, 238(10), 2667–2691. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05946-0>

64. Jang, Y. J., Choi, H., Han, T. S., Sung, D., Woo, J. Y., Kim, T. H., & Park, M. H. (2022). Effectiveness of Clonidine in Child and Adolescent Sleep Disorders. *Psychiatry investigation*, 19(9), 738–747. <https://doi.org/10.30773/pi.2022.0117>
65. Jiménez Maza, S., & Rivera Mendoza, E. (2024). Explorando las bases neuropsicológicas del TDAH. *MasCiencia*,12(36). Recuperado de <https://publicaciones.anahuac.mx/index.php/masciencia/article/view/2597>
66. Johkura K. (2021). *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology*, 61(5), 279–287. <https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.cn-001570>
67. Johnson, J., Saylor, K., Brittain, S. T., & Arnold, L. E. (2021). Serotonergic mechanisms in ADHD: Implications for neuropharmacology. *Current Developmental Disorders Reports*, 8\*(3), 137-144. <https://doi.org/10.1007/s40474-021-00228-y>
68. Johnson, M., Johnels, J. Å., Östlund, S., & al. (2024). Long-term medication for ADHD (LMA) trial: 2-year prospective observational study in children and adolescents. Core symptoms, daily functioning, and comorbidity outcomes. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 274(6), 879–890. <https://doi.org/10.1007/s00406-023-01744-1>
69. Jung, Y. J., Kim, A., Okamoto, L. E., & Hong, W. H. (2023). Effects of Atomoxetine for the Treatment of Neurogenic Orthostatic Hypotension in Patients With Alpha-synucleinopathies: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and a Focus-Group Discussion. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 19(2), 165–173. <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.00187>
70. Jung, Y. J., Kim, A., Okamoto, L. E., & Hong, W. H. (2023). Effects of Atomoxetine for the Treatment of Neurogenic Orthostatic Hypotension in Patients With Alpha-synucleinopathies: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and a Focus-Group Discussion. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 19(2), 165–173. <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.0018>
71. Kaalund-Brok, K., Houmann, T. B., Hebsgaard, M. B., Lauritsen, M. G., Lundstrøm, L. H., Grønning, H., et al. (2021). Outcomes of a 12-week ecologically valid observational study of first treatment with methylphenidate in a representative clinical sample of drug naïve children with ADHD. *PLoS One*, 16(10), e0253727. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253727>
72. Kalyoncu, I. O., Kurel, S., & Tanboga, I. (2021). Effect of using methylphenidate on salivary flow rate and salivary buffering capacity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The West Indian medical journal*. <https://doi.org/10.7727/wimj.2017.085>
73. Kasar, Nurdan & Yektaş, Çiğdem & Tufan, Ali Evren. (2021). Treatment Related Adverse Events in Children with Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder Using Atomoxetine. *Psychiatry and Behavioral Sciences*. 11.
74. Kim, J. H., Park, S., & Lee, Y. J. (2023). Systematic review of suicidal behaviors related to methylphenidate and atomoxetine in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of the Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34(2), 125.
75. Komijani, S., Ghosal, D., Singh, M. K., Schweitzer, J. B., & Mukherjee, P. (2025). A novel framework to predict ADHD symptoms using irritability in adolescents and young adults with and without ADHD. *Frontiers in Psychiatry*, 15, 1467486.
76. Kovalzon, V. M. (2021). Serotonin, sleep and depression: a hypothesis. *IntechOpen*.
77. Koyuncu, A., Ayan, T., İnce Guliyev, E., Erbilgin, S., & Deveci, E. (2022). ADHD and anxiety disorder comorbidity in children and adults: Diagnostic and therapeutic challenges. *Current Psychiatry Reports*, 24(2), 129-140.
78. Lamb Y. N. (2021). Viloxazine: Pediatric First Approval. *Paediatric drugs*, 23(4), 403–409. <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00453-3>
79. Lang, I. M. (2023). Physiology of the digestive tract correlates of vomiting. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 29(1), 20.
80. Lang, M., Bilo, G., Caravita, S., & Parati, G. (2021). Blood pressure and high altitude: physiological response and clinical management [Presión arterial y altitud: respuestas fisiológicas y manejo clínico]. *Medwave*, 21(4), e8194-e8194.
81. Lange, K. W., Lange, K. M., Nakamura, Y., & Reissmann, A. (2023). Nutrition in the management of ADHD: A review of recent research. *Current Nutrition Reports*, 12(3), 383–394. <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00487-8>
82. Leon-Barriera, R., Ortegón, R. S., Chaplin, M. M., & Modesto-Lowe, V. (2023). Treating ADHD and comorbid anxiety in children: A guide for clinical practice. *Clinical Pediatrics*, 62(1), 39-46.

83. Lewis, K. J., Martin, J., Gregory, A. M., Anney, R., Thapar, A., & Langley, K. (2023). Sleep disturbances in ADHD: Investigating the contribution of polygenic liability for ADHD and sleep-related phenotypes. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 32(7), 1253-1261.
84. Londoño González, R. Principios Generales de Farmacodinamia.
85. Machado, J. A. L., Gutiérrez-Pérez, M. L., Yocupicio-Hernández, D. I., & Huevo-Pérez, M. P. (2021). Neurociencia del sueño: Revisión narrativa. *Revista de medicina clínica*, 5(2), e11052105016-e11052105016
86. MacKenzie, K. R., Zhao, M., Barzi, M., Wang, J., Bissig, K. D., Maletic-Savatic, M., Jung, S. Y., & Li, F. (2020). Metabolic profiling of norepinephrine reuptake inhibitor atomoxetine. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 153, 105488. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105488>
87. Marten, F., Keuppens, L., Baeyens, D., Boyer, B. E., Danckaerts, M., Cortese, S., & Van der Oord, S. (2023). Sleep parameters and problems in adolescents with and without ADHD: A systematic review and meta-analysis. *JCPP advances*, 3(3), e12151.
88. Mattingly, G. W., Carbray, J. A., Roy, P., & López, F. A. (2024). Are all ADHD medications created equal? Exploring the differences that enable evening dosing. *Postgraduate medicine*, 136(5), 475–486. <https://doi.org/10.1080/00325481.2024.2370230>
89. Merrill, R. M., & Gibbons, I. S. (2023). Comorbidity of sleep disorders, mental illness, and migraine or headaches. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 5(1). <https://doi.org/10.1007/s42399-023-01622-w>
90. Mhatre, S., Srichand, R., Sethumadhavan, J., Mishra, P. B., Patil, S. D., Chavan, R. S., Joshi, M., & Shetty, U. (2024). Dry Mouth Dilemma: A Comprehensive Review of Xerostomia in Complete Denture Wearers. *Cureus*, 16(4), e58564. <https://doi.org/10.7759/cureus.58564>
91. Morales-Bacas, E., Duque-Holguera, M., Portilla-Cuenca, J. C., & Casado-Naranjo, I. (2022). Fibrilación auricular y deterioro cognitivo: una revisión narrativa. *Revista de neurología*, 75(10), 311.
92. Mukherjee, P., Vilgis, V., Rhoads, S., Chahal, R., Fassbender, C., Leibenluft, E., ... & Schweitzer, J. B. (2022). Associations of irritability with functional connectivity of amygdala and nucleus accumbens in adolescents and young adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 26(7), 1040-1050.
93. Mwesigwa, N., Millar Verneti, P., Kirabo, A., Black, B., Ding, T., Martinez, J., Palma, J.-A., Biaggioni, I., Kaufmann, H., & Shibao, C. A. (2024). Atomoxetine on neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 34(6), 561–569. <https://doi.org/10.1007/s10286-024-01051-2>
94. Nanda, A., Janga, L. S. N., Sambe, H. G., Yasir, M., Man, R. K., Gogikar, A., & Mohammed, L. (2023). Adverse effects of stimulant interventions for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A comprehensive systematic review. *Cureus*, 15(9), e45995. <https://doi.org/10.7759/cureus.45995>
95. Nanda, A., Janga, L. S. N., Sambe, H. G., Yasir, M., Man, R. K., Gogikar, A., & Mohammed, L. (2023). Adverse effects of stimulant interventions for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A comprehensive systematic review. *Cureus*, 15(9), e45995. <https://doi.org/10.7759/cureus.45995>
96. Nasser, A., Hull, J. T., Chaturvedi, S. A., Liranso, T., Odebo, O., Kosheleff, A. R., Fry, N., Cutler, A. J., Rubin, J., Schwabe, S., & Childress, A. (2022). A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Assessing the Efficacy and Safety of Viloxazine Extended-Release Capsules in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS drugs*, 36(8), 897–915. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00938-w>
97. Nasser, A., Hull, J. T., Liranso, T., Busse, G. D., Melyan, Z., Childress, A. C., Lopez, F., & Rubin, J. (2021). The Effect of Viloxazine Extended-Release Capsules on Functional Impairments Associated with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children and Adolescents in Four Phase 3 Placebo-Controlled Trials. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 17, 1751–1762. <https://doi.org/10.2147/NDT.S312011>
98. Neuchat, E. E., Bocklud, B. E., Kingsley, K., Barham, W. T., Luther, P. M., Ahmadzadeh, S., Shekoochi, S., Cornett, E. M., & Kaye, A. D. (2023). The Role of Alpha-2 Agonists for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children: A Review. *Neurology international*, 15(2), 697–707. <https://doi.org/10.3390/neurolint15020043>
99. Neuchat, E. E., Bocklud, B. E., Kingsley, K., Barham, W. T., Luther, P. M., Ahmadzadeh, S., Shekoochi, S., Cornett, E. M., & Kaye, A. D. (2023). The Role of Alpha-2 Agonists for Attention Deficit

- Hyperactivity Disorder in Children: A Review. *Neurology international*, 15(2), 697–707. <https://doi.org/10.3390/neurolint15020043>
100. Nishiike, Noriaki Takeda, Takeshi Kubo, Shoji Nakamura, S. (2001). Noradrenergic pathways involved in the development of vertigo and Dizziness A review. *Acta Oto-Laryngologica*, 121(545), 61-64.
101. Oliva, H. N. P., Prudente, T. P., Mayerson, T. F., Mignosa, M. M., Oliva, I. O., Potenza, M. N., Jegede, O. O., & Angarita, G. A. (2025). Safety of Stimulants Across Patient Populations: A Meta-Analysis. *JAMA network open*, 8(5), e259492. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.9492>
102. Osilla EV, Marsidi JL, Shumway KR, Sharma S (2023). Physiology, Temperature Regulation. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507838/>
103. Palmer, A. K., & Jensen, M. D. (2022). Metabolic changes in aging humans: current evidence and therapeutic strategies. *The Journal of clinical investigation*, 132(16).
104. Pan, P. Y., Jonsson, U., Çakmak, S. S. Ş., Häge, A., Hohmann, S., Norrman, H. N., ... & Bölte, S. (2022). Headache in ADHD as comorbidity and a side effect of medications: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 52(1), 14-25.
105. Pasha, K., Paul, S., Abbas, M. S., Nassar, S. T., Tasha, T., Desai, A., Bajgain, A., Ali, A., Dutta, C., & Elshaikh, A. O. (2023). Psychosis Induced by Methylphenidate in Children and Young Patients With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Cureus*, 15(1), e34299. <https://doi.org/10.7759/cureus.34299>
106. Patel, P., Marwaha, R., & Molla, M. (2025). Dextroamphetamine-Amphetamine. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
107. Pattamin, N., Phongphithakchai, A., Spano, S., Maeda, A., Chaba, A., Hikasa, Y., & Bellomo, R. (2024). Efficacy and safety of guanfacine in hospitalized patients with delirium: A scoping review. *Critical Care and Resuscitation: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*, 26(4), 286–294. <https://doi.org/10.1016/j.ccrj.2024.08.009>
108. Pehlivanidis, A., Kouklari, E. C., Kalantzi, E., Korobili, K., Tagkouli, E., & Papanikolaou, K. (2025). Self-reported symptoms of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder (ASD), and affective lability in discriminating adult ADHD, ASD and their co-occurrence. *BMC psychiatry*, 25(1), 391.
109. Pérez-Lescure Picarzo, J., Centeno Malfaz, F., Collell Hernández, R., Crespo Marcos, D., Fernández Soria, T., Manso García, B., Rojo Sombrero, H., Sabaté Rotés, A., & Sarquella-Brugada, G. (2020). Recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas en relación con el uso de medicamentos en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños y adolescentes con cardiopatías conocidas y en la población pediátrica general, posicionamiento de la Asociación Española de Pediatría. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 92(2), 109.e1-109.e7. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.09.002>
110. Purdue Pharmaceuticals L.P. (2021). Adhansia XR (metilfenidato) cápsulas de liberación prolongada [información de prescripción]. Wilson, Carolina del Norte.
111. Quintero, J., Gutiérrez-Casares, J. R., and Álamo, C. (2022). Molecular characterization of the mechanism of action of the stimulant drugs lisdexamfetamine and methylphenidate in the neurobiology of ADHD: A review. *Neurology and Therapy*, 11(4), 1489–1517. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00392-2>
112. Santosa, D., Fitrikasari, A., Iswaningtyas, F., Kuntardjo, N., Tandarto, K., Hadiati, T., ... & Jusup, I. (2024). Serotonin Levels and Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Cancer Patients: A Cross-Sectional Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 25(9), 3263.
113. Sardi, N. F., Pescador, A. C., Azevedo, E. M., Pochapski, J. A., Kukolj, C., Spencoski, K. M., & Fischer, L. (2024). Sleep and pain: a role for the anterior cingulate cortex, nucleus accumbens, and dopamine in the increased pain sensitivity following sleep restriction. *The Journal of Pain*, 25(2), 331-349
114. Silczuk, A., Lewandowska, A., Filip, M., Atroszko, P. A., Podolec, J., Gałęcka, M., Madejek, R., & Czyżewski, Ł. (2025). Current insights into the safety and adverse effects of methylphenidate in children, adolescents, and adults - narrative review. *Pharmacological Reports: PR*. <https://doi.org/10.1007/s43440-025-00763-0>

115. Singh, A., Balasundaram, M. K., & Singh, A. (2022). Viloxazine for attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Central Nervous System Disease*, 14, 11795735221092522.
116. Soltan, M. H., Albalawi, R. A., Alnawmasi, N. S. M., Alshammari, W. F. D., AlOmari, L. H., Ibrahim, M. I. F. B., ... & Alatawi, R. L. S. (2023). Association between migraine and attention deficit hyperactivity disorder: systematic review. *Pharmacophore*, 14(2-2023), 58-64.
117. Steinbuchel, P., & Greenhill, L. (2022). Stimulants: Definition, pharmacology, indications, side effects, and treatment strategies. En *NeuroPsychopharmacotherapy* (pp. 2421–2449). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-62059-2\\_324](https://doi.org/10.1007/978-3-030-62059-2_324)
118. Storebø, O. J., Storm, M. R. O., Pereira Ribeiro, J., Skoog, M., Groth, C., Callesen, H. E., Schaug, J. P., Darling Rasmussen, P., Huus, C. L., Zwi, M., Kirubakaran, R., Simonsen, E. and Gluud, C. (2023). Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), CD009885. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009885.pub3>
119. Sulkes, S. B. (2024, abril 5). Trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH). Manual MSD versión para profesionales; Manuales MSD. <https://www.msmanuals.com/es/profesional/pediatr%C3%ADa/trastornos-del-aprendizaje-y-del-desarrollo/trastorno-por-d%C3%A9ficit-de-atenci%C3%B3n-hiperactividad-tdah>
120. Takeda Pharmaceuticals America, Inc. (2025). Intuniv (guanfacina) [información de prescripción]. Cambridge, MA.
121. Temeltürk, R. D., İlçioğlu Ekici, G., Yağmur Efendi, G., & Kılıç, B. G. (2023). Use of Clonidine in Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder Comorbidity: Report of 3 Cases. *Psychiatry and clinical psychopharmacology*, 33(4), 326–329. <https://doi.org/10.5152/pcp.2023.23690>
122. Toole, K. P., & Frank, C. (2025). Un adolescente con trastorno por déficit de atención con hiperactividad de tipo inatento no diagnosticado y migraña comórbida: informe de un caso. *AJN, Revista Americana de Enfermería*, 125(6), 28-34.
123. Ugarte, M. J. (2021). Enfrentamiento del paciente con dolor abdominal. *Revista médica Clínica Las Condes*, 32(4), 457–465. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2021.06.005>
124. USP CII. (2024). Amphetamine Sulfate Tablets, Nih.gov. Recuperado el 6 de Mayo de 2025, de <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=c00bbade-3dc8-422b-8cff-f85db408bdfc>
125. van der Ham, M., Bijlenga, D., Böhmer, M., Beekman, A. T., & Kooij, S. (2024). Sleep problems in adults with ADHD: prevalences and their relationship with psychiatric comorbidity. *Journal of Attention Disorders*, 28(13), 1642-1652.
126. van Stralen, J., Gill, S. K., Reaume, C. J., & Handelman, K. (2021). A retrospective medical chart review of clinical outcomes in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with guanfacine extended-release in routine Canadian clinical practice. *Child and adolescent psychiatry and mental health*, 15(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s13034-021-00402-5>
127. Van Vyve, L., Dierckx, B., Lim, C. G., Danckaerts, M., Koch, B. C. P., Häge, A., & Banaschewski, T. (2024). Pharmacotherapy for ADHD in children and adolescents: A summary and overview of different European guidelines. *European journal of pediatrics*, 183(3), 1047–1056. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05370-w>
128. Vasan S, Murray BP, Olango GJ (2024). Amphetamine Toxicity. In StatPearls. StatPearls Publishing. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470276/>
129. Vedrenne-Gutiérrez, F., Yu, S., Olivé-Madrugal, A., & Fuchs-Tarlovsky, V. (2024). Methylphenidate can help reduce weight, appetite, and food intake-a narrative review of adults' anthropometric changes and feeding behaviors. *Frontiers in nutrition*, 11, 1497772. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1497772>
130. Verghese, C., Patel, P., and Abdijadid, S. (2024). Methylphenidate. In StatPearls. StatPearls Publishing.
131. Wang, L., Kong, Q., & Li, Y. (2025). Real world pharmacovigilance comparison of viloxazine and dextroamphetamine adverse reaction profiles. *Scientific Reports*, 15(1), 28919. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-14385-2>
132. Wang, W., Zhu, C., & Martelletti, P. (2024). Understanding headaches attributed to cranial and/or cervical vascular disorders: insights and challenges for neurologists. *Pain and Therapy*, 13(6), 1429-1445.

133. Watanabe, H., Nagano, N., Tsuji, Y., Noto, N., Ayusawa, M., & Morioka, I. (2024). Challenges of pediatric pharmacotherapy: A narrative review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 80(2), 203-221.
134. Wei, W., Chen, L., Zhou, H., et al. (2023). Safety profiles of methylphenidate, amphetamine, and atomoxetine: analysis of spontaneous reports submitted to the Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Front Pharmacol*, 14, 1208456 . doi: 10.3389/fphar.2023.1208456
135. Wu, C. S., Shang, C. Y., Lin, H. Y., & Gau, S. S. (2021). Differential Treatment Effects of Methylphenidate and Atomoxetine on Executive Functions in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 31(3), 187–196. <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0146>
136. Wu, L., Zhao, D., Lan, Y., Jin, L., & Yang, L. (2025). Comparison of serious adverse effects of methylphenidate, atomoxetine and amphetamine in the treatment of ADHD: an adverse event analysis based on the FAERS database. *BMC pharmacology & toxicology*, 26(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s40360-025-00868-5>
137. Wu, L., Zhao, D., Lan, Y., Jin, L., & Yang, L. (2025). Comparison of serious adverse effects of methylphenidate, atomoxetine and amphetamine in the treatment of ADHD: an adverse event analysis based on the FAERS database. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 26(1), 38.
138. Yasaei, R., & Saadabadi, A. (2023). Clonidine. In StatPearls. StatPearls Publishing.
139. Yu, S., Shen, S., & Tao, M. (2023). Guanfacine for the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 33(2), 40–50. <https://doi.org/10.1089/cap.2022.0038>
140. Zhang, L., Li, L., Andell, P., Garcia-Argibay, M., Quinn, P. D., D'Onofrio, B. M., Brikell, I., Kuja-Halkola, R., Lichtenstein, P., Johnell, K., Larsson, H., & Chang, Z. (2024). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications and Long-Term Risk of Cardiovascular Diseases. *JAMA psychiatry*, 81(2), 178–187. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.4294>
141. Zhang, L., Yao, H., Li, L., Du Rietz, E., Andell, P., Garcia-Argibay, M., D'Onofrio, B. M., Cortese, S., Larsson, H., & Chang, Z. (2022). Risk of Cardiovascular Diseases Associated With Medications Used in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, 5(11), e2243597. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.43597>
142. Zhang, Y., Yin, L., You, C., Liu, C., Dong, P., Xu, X., & Zhang, K. (2024). Efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine in medication-naïve children with attention-deficit hyperactivity disorder in a real-world setting. *Drugs in R&D*, 24(1), 29–39. <https://doi.org/10.1007/s40268-023-00445-3>
143. Zheng, Y., Liu, H., Wang, X., Li, H., Ruhmann, M., Mayer, A., Dangel, O., & Ammer, R. (2025). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the efficacy, safety and tolerability of modified-release methylphenidate (MPH-MR) in Chinese children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *CNS Drugs*, 39(3), 289–304. <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01136-6>
144. Zinabu, S., Gasmelseed, H., Wheaton, N., Girma, F., Wong, C., Tabraiz, S. A., Mubasher, A., Mack, A., Lexima, P., Qazi, O., Mohammed, A., Sood, A., & Michael, M. (2024). Stimulant medications effects in heat-related illness in ADHD patients: a large database study. *Frontiers in Psychiatry*, 15, 1509385. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1509385>

## ANEXOS

Tabla 11. Recopilación efectos adversos de la atomoxetina en la población pediátrica

| Ensayo clínico | Medicamento | Efecto adverso      | Sistema de órgano (SOC) | intervención (n/N) | Control (n/N)   | ID |
|----------------|-------------|---------------------|-------------------------|--------------------|-----------------|----|
| NCT01244490    | Atomoxetina | Ansiedad            | Psiquiátrico            | 31/112 (27.68%)    | 8/111 (7.21%)   | 46 |
| NCT01244490    | Atomoxetina | Aumento del apetito | Metabolismo y nutrición | 4/112 (3.57%)      | 9/111 (8.11%)   | 46 |
| NCT01244490    | Atomoxetina | Cefalea             | Sistema nervioso        | 22/112 (19.64%)    | 27/111 (24.32%) | 46 |
| NCT01244490    | Atomoxetina | Diarrea             | Gastrointestinal        | 2/112 (1.79%)      | 15/111 (13.51%) | 46 |

|             |             |                          |  |                 |                 |    |
|-------------|-------------|--------------------------|--|-----------------|-----------------|----|
| NCT01244490 | Atomoxetina | Anorexia                 | Metabolismo y nutrición                  | 31/112 (27.68%) | 12/111 (10.81%) | 46 |
| NCT01244490 | Atomoxetina | Dolor abdominal          | Gastrointestinal                         | 19/112 (16.96%) | 20/111 (18.02%) | 46 |
| NCT01244490 | Atomoxetina | Dolor abdominal superior | Gastrointestinal                         | 2/112 (1.79%)   | 6/111 (5.41%)   | 46 |
| NCT01244490 | Atomoxetina | Fatiga                   | Sistema nervioso                         | 24/112 (21.43%) | 20/111 (18.02%) | 46 |
| NCT01244490 | Atomoxetina | Insomnio                 | Sistema nervioso                         | 8/112 (7.14%)   | 7/111 (6.31%)   | 46 |
| NCT01244490 | Atomoxetina | Mareos                   | Sistema nervioso                         | 17/112 (15.18%) | 9/111 (8.11%)   | 46 |
| NCT01244490 | Atomoxetina | Nasofaringitis           | Infecciones e infestaciones              | 3/112 (2.68%)   | 6/111 (5.41%)   | 46 |
| NCT01244490 | Atomoxetina | Nauseas                  | Gastrointestinal                         | 3/112 (2.68%)   | 11/111 (9.91%)  | 46 |
| NCT01244490 | Atomoxetina | Pirexia                  | Generales                                | 3/112 (2.68%)   | 4/111 (3.60%)   | 46 |
| NCT01244490 | Atomoxetina | Sincope                  | Sistema nervioso                         | 0/112 (0.00%)   | 1/111 (0.90%)   | 46 |
| NCT01244490 | Atomoxetina | Somnolencia              | Sistema nervioso                         | 20/112 (17.86%) | 16/111 (14.41%) | 46 |
| NCT01244490 | Atomoxetina | Vómitos                  | Gastrointestinal                         | 18/112 (16.07%) | 8/111 (7.21%)   | 46 |
| NCT01244490 | Atomoxetina | Nerviosismo              | Psiquiátrico                             | 6/112 (5.36%)   | 6/111 (5.41%)   | 46 |
| NCT00191945 | Atomoxetina | Dolor abdominal          | Gastrointestinal                         | 23/100 (23,0%)  | 6/51 (11,76%)   | 42 |
| NCT00191945 | Atomoxetina | Cefalea                  | Sistema nervioso                         | 24/100 (24,00%) | 7/51 (13,73%)   | 42 |
| NCT00191945 | Atomoxetina | Diarrea                  | Gastrointestinal                         | 4/100 (4,00%)   | 3/51 (5,88%)    | 42 |
| NCT00191945 | Atomoxetina | Nauseas                  | Gastrointestinal                         | 5/100 (5,00%)   | 2/51 (3,92%)    | 42 |
| NCT00191945 | Atomoxetina | Anorexia                 | Metabolismo y nutrición                  | 31/100 (31,00%) | 4/51 (7,84%)    | 42 |
| NCT00191945 | Atomoxetina | Vómitos                  | Gastrointestinal                         | 14/100 (14,00%) | 7/51 (13,73%)   | 42 |
| NCT00191945 | Atomoxetina | Fatiga                   | Generales                                | 10/100 (10,00%) | 1/21 (1,96%)    | 42 |
| NCT00191945 | Atomoxetina | Pirexia                  | Generales                                | 7/100 (7,00%)   | 3/51 (5,88%)    | 42 |
| NCT00191945 | Atomoxetina | Infección de oído        | Infecciones e infestaciones              | 0/100 (0,00%)   | 3/51 (5,88%)    | 42 |
| NCT00191945 | Atomoxetina | Mareos                   | Sistema nervioso                         | 7/100 (7,00%)   | 2/51 (3,92%)    | 42 |
| NCT00191945 | Atomoxetina | Somnolencia              | Sistema nervioso                         | 23/100 (23,0%)  | 2/51 (3,92%)    | 42 |
| NCT00191945 | Atomoxetina | Irritabilidad            | Psiquiátrico                             | 14/100 (14,00%) | 5/51 (9,80%)    | 42 |
| NCT00191945 | Atomoxetina | Dolor orofaríngeo        | Respiratorios, torácicos y mediastínicos | 2/100 (2,00%)   | 4/51 (7,84%)    | 42 |
| NCT00191945 | Atomoxetina | Taquicardia              | Cardiacos                                | 4/100 (4,00%)   | 3/51 (5,88%)    | 42 |

Tabla 12. Recopilación efectos adversos de la atomoxetina en la población adulta

| Ensayo clínico | Medicamento | Efecto adverso                         | Sistema de órgano (SOC)                    | Intervención (n/N) | Control (n/N) | ID |
|----------------|-------------|--|--|--------------------|---------------|----|
| NCT03324581    | Atomoxetina | Anemia                                 | Sangre y sistema linfático                 | 1/79 (1.27%)       | 0/82 (0.00%)  | 29 |
| NCT03324581    | Atomoxetina | Ansiedad                               | Psiquiátrico                               | 2/79 (2.53%)       | 0/82 (0.00%)  | 29 |
| NCT03324581    | Atomoxetina | Artralgia                              | Musculoesqueléticos y del tejido conectivo | 1/79 (1.27%)       | 0/82 (0.00%)  | 29 |
| NCT03324581    | Atomoxetina | Aumento de la alanina aminotransferasa | Investigaciones                            | 1/79 (1.27%)       | 0/82 (0.00%)  | 29 |
| NCT03324581    | Atomoxetina | Aumento del aspartato aminotransferasa | Investigaciones                            | 1/79 (1.27%)       | 0/82 (0.00%)  | 29 |

|             |             |  |  |                |              |    |
|-------------|-------------|--|--|----------------|--------------|----|
| NCT03324581 | Atomoxetina | Aumento del apetito                        | Metabolismo y nutrición                    | 1/79 (1.27%)   | 3/82 (3.66%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Xerostomía                                 | Gastrointestinal                           | 9/79 (11.39%)  | 2/82 (2.44%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Bronquitis                                 | Infecciones e infestaciones                | 1/79 (1.27%)   | 0/82 (0.00%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Cambio de habito intestinal                | Gastrointestinal                           | 1/79 (1.27%)   | 0/82 (0.00%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Cefalea                                    | Sistema nervioso                           | 6/79 (7.59%)   | 3/82 (3.66%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Colitis                                    | Gastrointestinal                           | 1/79 (1.27%)   | 0/82 (0.00%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Congestión de los senos paranasales        | Respiratorios, torácicos y mediastínicos   | 1/79 (1.27%)   | 0/82 (0.00%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Congestión nasal                           | Respiratorios, torácicos y mediastínicos   | 1/79 (1.27%)   | 0/82 (0.00%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Deshidratación                             | Metabolismo y nutrición                    | 1/79 (1.27%)   | 0/82 (0.00%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Desrealización                             | Psiquiátrico                               | 1/79 (1.27%)   | 0/82 (0.00%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición                    | 12/79 (15.19%) | 2/82 (2.44%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Dispepsia                                  | Gastrointestinal                           | 1/79 (1.27%)   | 1/82 (1.22%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Dolor abdominal                            | Gastrointestinal                           | 2/79 (2.53%)   | 1/82 (1.22%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Dolor de cabeza tensional                  | Sistema nervioso                           | 1/79 (1.27%)   | 2/82 (2.44%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Dolor de espalda                           | Musculoesqueléticos y del tejido conectivo | 1/79 (1.27%)   | 0/82 (0.00%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Dolor orofaríngeo                          | Respiratorios, torácicos y mediastínicos   | 1/79 (1.27%)   | 0/82 (0.00%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Enfermedad por reflujo gastroesofágico     | Gastrointestinal                           | 1/79 (1.27%)   | 0/82 (0.00%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Equimosis                                  | Piel y del tejido subcutánea               | 1/79 (1.27%)   | 0/82 (0.00%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Erupción maculopapular                     | Piel y del tejido subcutánea               | 1/79 (1.27%)   | 2/82 (2.44%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Erupción papilar                           | Piel y del tejido subcutánea               | 1/79 (1.27%)   | 0/82 (0.00%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Escalofríos                                | Generales                                  | 1/79 (1.27%)   | 0/82 (0.00%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Estreñimiento                              | Gastrointestinal                           | 3/79 (3.80%)   | 0/82 (0.00%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Faringitis                                 | Respiratorios, torácicos y mediastínicos   | 2/79 (2.53%)   | 0/82 (0.00%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Fatiga                                     | Sistema nervioso                           | 12/79 (15.19%) | 4/82 (4.88%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Fatiga Muscular                            | Musculoesqueléticos y del tejido conectivo | 1/79 (1.27%)   | 0/82 (0.00%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Hiperhidrosis                              | Piel y del tejido subcutánea               | 5/79 (6.33%)   | 0/82 (0.00%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Infección del tracto respiratorio superior | Infecciones e infestaciones                | 1/79 (1.27%)   | 3/82 (3.66%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Influenza                                  | Infecciones e infestaciones                | 1/79 (1.27%)   | 1/82 (1.22%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Insomnio                                   | Sistema nervioso                           | 4/79 (5.06%)   | 2/82 (2.44%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Intoxicación alimentaria                   | Gastrointestinal                           | 2/79 (2.53%)   | 0/82 (0.00%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Irritabilidad                              | Psiquiátrico                               | 4/79 (5.06%)   | 4/82 (4.88%) | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Llanto                                     | Psiquiátrico                               | 1/79 (1.27%)   | 0/82 (0.00%) | 29 |

|             |             |                               |   |                 |                |    |
|-------------|-------------|-------------------------------|---|-----------------|----------------|----|
| NCT03324581 | Atomoxetina | Dolor abdominal superior      | Gastrointestinal  | 3/79 (3.80%)    | 1/82 (1.22%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Mareos                        | Sistema nervioso  | 6/79 (7.59%)    | 2/82 (2.44%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Nasofaringitis                | Infecciones e infestaciones                                 | 1/79 (1.27%)    | 2/82 (2.44%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Nauseas                       | Gastrointestinal  | 20/79 (25.32%)  | 2/82 (2.44%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Nerviosismo                   | Psiquiátrico  | 2/79 (2.53%)    | 0/82 (0.00%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Neumonía                      | Infecciones e infestaciones                                 | 1/79 (1.27%)    | 0/82 (0.00%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Olor anormal de la piel       | Piel y del tejido subcutánea                                | 1/79 (1.27%)    | 0/82 (0.00%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Palpitaciones                 | Cardiacos   | 1/79 (1.27%)    | 1/82 (1.22%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Parestesia                    | Sistema nervioso  | 3/79 (3.80%)    | 0/82 (0.00%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Pesadillas                    | Psiquiátrico  | 2/79 (2.53%)    | 0/82 (0.00%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Piloerección                  | Piel y del tejido subcutánea                                | 1/79 (1.27%)    | 0/82 (0.00%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Quiste dérmico                | Piel y del tejido subcutánea                                | 1/79 (1.27%)    | 0/82 (0.00%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Sed                           | Generales   | 1/79 (1.27%)    | 0/82 (0.00%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Sedación                      | Sistema nervioso  | 3/79 (3.80%)    | 0/82 (0.00%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Sentirse anormal              | Generales   | 1/79 (1.27%)    | 0/82 (0.00%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Síndrome de piernas inquietas | Sistema nervioso  | 1/79 (1.27%)    | 0/82 (0.00%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Sinusitis                     | Infecciones e infestaciones                                 | 1/79 (1.27%)    | 1/82 (1.22%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Sofoco                        | Vasculares  | 3/79 (3.80%)    | 0/82 (0.00%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Somnolencia                   | Sistema nervioso  | 5/79 (6.33%)    | 4/82 (4.88%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Taquicardia                   | Cardiacos   | 1/79 (1.27%)    | 1/82 (1.22%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Urticaria                     | Piel y del tejido subcutánea                                | 1/79 (1.27%)    | 0/82 (0.00%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Vértigo                       | Oído  | 2/79 (2.53%)    | 0/82 (0.00%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Visión borrosa                | Oculares  | 3/79 (3.80%)    | 0/82 (0.00%)   | 29 |
| NCT03324581 | Atomoxetina | Hipertensión                  | Cardiacos   | 2/79 (2.53%)    | 0/82 (0.00%)   | 29 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Colitis                       | Gastrointestinal  | 1/220 (0.45%)   | 0/225 (0.00%)  | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Abuso de alcohol              | Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos | 0/220 (0.00%)   | 1/225 (0.44%)  | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Dolor abdominal               | Gastrointestinal  | 6/220 (2.73%)   | 2/225 (0.89%)  | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Estreñimiento                 | Gastrointestinal  | 6/220 (2.73%)   | 1/225 (0.44%)  | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Diarrea                       | Gastrointestinal  | 3/220 (1.36%)   | 5/225 (2.22%)  | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Xerostomía                    | Gastrointestinal  | 19/220 (8.64%)  | 5/225 (2.22%)  | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Dispepsia                     | Gastrointestinal  | 11/220 (5.00%)  | 2/225 (0.89%)  | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Nauseas                       | Gastrointestinal  | 31/220 (14.09%) | 11/225 (4.89%) | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Vómitos                       | Gastrointestinal  | 7/220 (3.18%)   | 7/225 (3.11%)  | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Fatiga                        | Generales   | 13/220 (5.91%)  | 13/225 (5.78%) | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Irritabilidad                 | Generales   | 12/220 (5.45%)  | 4/225 (1.78%)  | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Nasofaringitis                | Infecciones e infestaciones                                 | 6/220 (2.73%)   | 10/225 (4.44%) | 39 |

|             |             |  |  |                 |                 |    |
|-------------|-------------|--|--|-----------------|-----------------|----|
| NCT00510276 | Atomoxetina | Faringitis                                 | Infecciones e infestaciones                | 5/220 (2.27%)   | 1/225 (0.44%)   | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Infección del tracto respiratorio superior | Infecciones e infestaciones                | 10/220 (4.55%)  | 13/225 (5.78%)  | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición                    | 27/220 (12.27%) | 5/225 (2.22%)   | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Disminución de peso                        | Metabolismo y nutrición                    | 7/220 (3.18%)   | 2/225 (0.89%)   | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Mareos                                     | Sistema nervioso                           | 11/220 (5.00%)  | 3/225 (1.33%)   | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Cefalea                                    | Sistema nervioso                           | 13/220 (5.91%)  | 18/225 (8.00%)  | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Sedación                                   | Sistema nervioso                           | 6/220 (2.73%)   | 3/225 (1.33%)   | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Somnolencia                                | Sistema nervioso                           | 10/220 (4.55%)  | 4/225 (1.78%)   | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Ansiedad                                   | Psiquiátrico                               | 9/220 (4.09%)   | 5/225 (2.22%)   | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Sueños anormales                           | Psiquiátrico                               | 6/220 (2.73%)   | 8/225 (3.56%)   | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Insomnio                                   | Psiquiátrico                               | 23/220 (10.45%) | 10/225 (4.44%)  | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Impotencia                                 | Reproductivo                               | 5/220 (2.27%)   | 0/225 (0.00%)   | 39 |
| NCT00510276 | Atomoxetina | Tos  | Respiratorios, torácicos y mediastínicos   | 1/220 (0.45%)   | 5/225 (2.22%)   | 39 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Adenoma ovárico                            | Neoplasias benignas, malignas              | 1/266 (0.38%)   | 0/234 (0.00%)   | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Apendicitis                                | Infecciones e infestaciones                | 1/266 (0.38%)   | 0/234 (0.00%)   | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Xerostomía                                 | Gastrointestinal                           | 69/266 (25.94%) | 11/234 (4.70%)  | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Cefalea                                    | Sistema nervioso                           | 57/266 (21.43%) | 62/234 (26.50%) | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición                    | 53/266 (19.92%) | 10/234 (4.27%)  | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Dolor abdominal superior                   | Gastrointestinal                           | 14/266 (5.26%)  | 2/234 (0.85%)   | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Dolor de espalda                           | Musculoesqueléticos y del tejido conectivo | 6/266 (2.26%)   | 14/234 (5.98%)  | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Estreñimiento                              | Gastrointestinal                           | 17/266 (6.39%)  | 7/234 (2.99%)   | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Fatiga                                     | Sistema nervioso                           | 38/266 (14.29%) | 20/234 (8.55%)  | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Fibrilación auricular                      | Cardiacos                                  | 1/266 (0.38%)   | 0/234 (0.00%)   | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Hiperhidrosis                              | Piel y del tejido subcutánea               | 16/266 (6.02%)  | 0/234 (0.00%)   | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Infección del tracto respiratorio superior | Infecciones e infestaciones                | 13/266 (4.89%)  | 13/234 (5.56%)  | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Insomnio                                   | Sistema nervioso                           | 35/266 (13.16%) | 13/234 (5.56%)  | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Irritabilidad                              | Psiquiátrico                               | 25/266 (9.40%)  | 19/234 (8.12%)  | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Mareos                                     | Sistema nervioso                           | 30/266 (11.28%) | 11/234 (4.70%)  | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Nasofaringitis                             | Infecciones e infestaciones                | 14/266 (5.26%)  | 29/234 (12.39%) | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Nauseas                                    | Gastrointestinal                           | 91/266 (34.21%) | 17/234 (7.26%)  | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Parestesia                                 | Sistema nervioso                           | 19/266 (7.14%)  | 2/234 (0.85%)   | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Sinusitis                                  | Infecciones e infestaciones                | 14/266 (5.26%)  | 9/234 (3.85%)   | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Somnolencia                                | Sistema nervioso                           | 23/266 (8.65%)  | 9/234 (3.85%)   | 45 |
| NCT00190775 | Atomoxetina | Taquicardia                                | Cardiacos                                  | 1/266 (0.38%)   | 0/234 (0.00%)   | 45 |

**Tabla 13. Recopilación efectos adversos de la clonidina en la población pediátrica**

| Ensayo clínico | Medicamento                       | Efecto adverso                   | Sistema de órgano (SOC) | Intervención (n/N) | Control (n/N) | ID |
|----------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|--------------------|---------------|----|
| NCT01439126    | Kapvay (Clorhidrato de clonidina) | Aumento de peso                  | Metabolismo y nutrición | 2/68 (2.94%)       | 0/67 (0.00%)  | 32 |
| NCT01439126    | Kapvay (Clorhidrato de clonidina) | Cefalea                          | Sistema nervioso        | 2/68 (2.94%)       | 3/67 (4.48%)  | 32 |
| NCT01439126    | Kapvay (Clorhidrato de clonidina) | Dolor abdominal superior         | Gastrointestinal        | 1/68 (1.47%)       | 1/67 (1.49%)  | 32 |
| NCT01439126    | Kapvay (Clorhidrato de clonidina) | Electrocardiograma QT prolongado | Cardiacos               | 2/68 (2.94%)       | 0/67 (0.00%)  | 32 |
| NCT01439126    | Kapvay (Clorhidrato de clonidina) | Fatiga                           | Sistema nervioso        | 1/68 (1.47%)       | 0/67 (0.00%)  | 32 |
| NCT01439126    | Kapvay (Clorhidrato de clonidina) | Labilidad afectiva               | Psiquiátrico            | 1/68 (1.47%)       | 0/67 (0.00%)  | 32 |
| NCT01439126    | Kapvay (Clorhidrato de clonidina) | Mareos posturales                | Sistema nervioso        | 2/68 (2.94%)       | 2/67 (2.99%)  | 32 |
| NCT01439126    | Kapvay (Clorhidrato de clonidina) | Sedación                         | Sistema nervioso        | 1/68 (1.47%)       | 1/67 (1.49%)  | 32 |
| NCT01439126    | Kapvay (Clorhidrato de clonidina) | Somnolencia                      | Sistema nervioso        | 3/68 (4.41%)       | 0/67 (0.00%)  | 32 |

**Tabla 14. Recopilación efectos adversos de la guanfacina en la población pediátrica**

| Ensayo clínico | Medicamento   | Efecto adverso           | Sistema de órgano (SOC) | Intervención (n/N) | Control (n/N)   | ID |
|----------------|---------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|-----------------|----|
| NCT00429273    | Guanfacina    | Cefalea                  | Sistema nervioso        | 34/68 (50,00%)     | 23/69 (33,33%)  | 1  |
| NCT00429273    | Guanfacina    | Anorexia                 | Metabolismo y nutrición | 15/68 (22,06%)     | 31/69 (44,93%)  | 1  |
| NCT00429273    | Guanfacina    | Dolor abdominal          | Gastrointestinal        | 19/68 (27,94%)     | 18/69 (26,09%)  | 1  |
| NCT00429273    | Guanfacina    | Dolor abdominal superior | Gastrointestinal        | 11/68 (16,18%)     | 10/69 (14,49%)  | 1  |
| NCT00429273    | Guanfacina    | Fatiga                   | Sistema nervioso        | 22/68 (32,35%)     | 5/69 (7,25%)    | 1  |
| NCT00429273    | Guanfacina    | Insomnio                 | Sistema nervioso        | 18/68 (26,47%)     | 20/69 (28,99%)  | 1  |
| NCT00429273    | Guanfacina    | Irritabilidad            | Psiquiátrico            | 15/68 (22,06%)     | 12/69 (17,39%)  | 1  |
| NCT00429273    | Guanfacina    | Labilidad afectiva       | Psiquiátrico            | 7/68 (10,29%)      | 14/69 (20,29%)  | 1  |
| NCT00429273    | Guanfacina    | Letargo                  | Sistema nervioso        | 23/68 (33,82%)     | 9/69 (13,04%)   | 1  |
| NCT00429273    | Guanfacina    | Mareos                   | Sistema nervioso        | 8/68 (11,76%)      | 6/69 (8,70%)    | 1  |
| NCT00429273    | Guanfacina    | Sedación                 | Sistema nervioso        | 12/68 (17,65%)     | 4/69 (5,80%)    | 1  |
| NCT00429273    | Guanfacina    | Somnolencia              | Sistema nervioso        | 16/68 (23,53%)     | 3/69 (4,35%)    | 1  |
| NCT01244490    | Guanfacina ER | Ansiedad                 | Psiquiátrico            | 9/114 (7.89%)      | 8/111 (7.21%)   | 46 |
| NCT01244490    | Guanfacina ER | Aumento del apetito      | Metabolismo y nutrición | 12/114 (10.53%)    | 9/111 (8.11%)   | 46 |
| NCT01244490    | Guanfacina ER | Cefalea                  | Sistema nervioso        | 30/114 (26.32%)    | 27/111 (24.32%) | 46 |
| NCT01244490    | Guanfacina ER | Diarrea                  | Gastrointestinal        | 10/114 (8.77%)     | 15/111 (13.51%) | 46 |
| NCT01244490    | Guanfacina ER | Anorexia                 | Metabolismo y nutrición | 15/114 (13.16%)    | 12/111 (10.81%) | 46 |
| NCT01244490    | Guanfacina ER | Dolor abdominal          | Gastrointestinal        | 19/114 (16.67%)    | 20/111 (18.02%) | 46 |

|             |                   |  |                             |                 |                 |    |
|-------------|-------------------|--|-----------------------------|-----------------|-----------------|----|
| NCT01244490 | Guanfacina ER     | Dolor abdominal superior                   | Gastrointestinal            | 7/114 (6.14%)   | 6/111 (5.41%)   | 46 |
| NCT01244490 | Guanfacina ER     | Fatiga                                     | Sistema nervioso            | 29/114 (25.44%) | 20/111 (18.02%) | 46 |
| NCT01244490 | Guanfacina ER     | Insomnio                                   | Sistema nervioso            | 13/114 (11.40%) | 7/111 (6.31%)   | 46 |
| NCT01244490 | Guanfacina ER     | Mareos                                     | Sistema nervioso            | 14/114 (12.28%) | 9/111 (8.11%)   | 46 |
| NCT01244490 | Guanfacina ER     | Nasofaringitis                             | Infecciones e infestaciones | 6/114 (5.26%)   | 6/111 (5.41%)   | 46 |
| NCT01244490 | Guanfacina ER     | Nauseas                                    | Gastrointestinal            | 18/114 (15.79%) | 11/111 (9.91%)  | 46 |
| NCT01244490 | Guanfacina ER     | Pirexia                                    | Generales                   | 7/114 (6.14%)   | 4/111 (3.60%)   | 46 |
| NCT01244490 | Guanfacina ER     | Sincope                                    | Sistema nervioso            | 1/114 (0.88%)   | 1/111 (0.90%)   | 46 |
| NCT01244490 | Guanfacina ER     | Somnolencia                                | Sistema nervioso            | 50/114 (43.86%) | 16/111 (14.41%) | 46 |
| NCT01244490 | Guanfacina ER     | Vómitos                                    | Gastrointestinal            | 6/114 (5.26%)   | 8/111 (7.21%)   | 46 |
| NCT01244490 | Guanfacina ER     | Nerviosismo                                | Psiquiátrico                | 6/114 (5.26%)   | 6/111 (5.41%)   | 46 |
| NCT00997984 | Guanfacina        | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición     | 9/221 (4,07%)   | 3/112 (2.68%)   | 47 |
| NCT00997984 | Guanfacina        | Aumento del apetito                        | Metabolismo y nutrición     | 2/221 (0,90%)   | 6/112 (5.36%)   | 47 |
| NCT00997984 | Guanfacina        | Cefalea                                    | Sistema nervioso            | 37/221 (16,74%) | 12/112 (10.71%) | 47 |
| NCT00997984 | Guanfacina        | Diarrea                                    | Gastrointestinal            | 11/221 (4,97%)  | 4/112 (3.57%)   | 47 |
| NCT00997984 | Guanfacina        | Dolor abdominal superior                   | Gastrointestinal            | 27/221 (12,22%) | 8/112 (7.14%)   | 47 |
| NCT00997984 | Guanfacina        | Enuresis                                   | Renales y urinarios         | 7/221 (3,16%)   | 1/112 (0.89%)   | 47 |
| NCT00997984 | Guanfacina        | Fatiga                                     | Sistema nervioso            | 24/221 (10,86%) | 3/112 (2.68%)   | 47 |
| NCT00997984 | Guanfacina        | Ideación autolesiva                        | Psiquiátrico                | 2/221 (0,45%)   | 0/112 (0.00%)   | 47 |
| NCT00997984 | Guanfacina        | Infección del tracto respiratorio superior | Infecciones e infestaciones | 12/221 (5,42%)  | 11/112 (9.82%)  | 47 |
| NCT00997984 | Guanfacina        | Insomnio                                   | Sistema nervioso            | 9/221 (4,07%)   | 4/112 (3.57%)   | 47 |
| NCT00997984 | Guanfacina        | Irritabilidad                              | Psiquiátrico                | 16/221 (7,24%)  | 3/112 (2.68%)   | 47 |
| NCT00997984 | Guanfacina        | Mareos                                     | Sistema nervioso            | 11/221 (4,98%)  | 3/112 (2.68%)   | 47 |
| NCT00997984 | Guanfacina        | Nauseas                                    | Gastrointestinal            | 12/221 (5,43%)  | 1/112 (0.89%)   | 47 |
| NCT00997984 | Guanfacina        | Sedación                                   | Sistema nervioso            | 32/221 (14,47%) | 3/112 (2.68%)   | 47 |
| NCT00997984 | Guanfacina        | Sincope                                    | Sistema nervioso            | 2/221 (0,90%)   | 0/112 (0.00%)   | 47 |
| NCT00997984 | Guanfacina        | Somnolencia                                | Sistema nervioso            | 98/221 (44,36%) | 14/112 (12.50%) | 47 |
| NCT00997984 | Guanfacina        | Vómitos                                    | Gastrointestinal            | 11/221 (4,98%)  | 2/112 (1.79%)   | 47 |
| NCT00150592 | Guanfacina SPD503 | Xerostomía                                 | Gastrointestinal            | 3/121 (2.48%)   | 0/57 (0.00%)    | 48 |
| NCT00150592 | Guanfacina SPD503 | Cefalea                                    | Sistema nervioso            | 30/121 (24.79%) | 11/57 (19.30%)  | 48 |
| NCT00150592 | Guanfacina SPD503 | Dismenorrea                                | Sistema reproductor         | 3/121 (2.48%)   | 0/57 (0.00%)    | 48 |

|             |                      |   |   |                 |                |    |
|-------------|----------------------|---|---|-----------------|----------------|----|
| NCT00150592 | Guanfacina<br>SPD503 | Dolor<br>abdominal                                  | Gastrointestinal  | 6/121 (4.96%)   | 1/57 (1.75%)   | 48 |
| NCT00150592 | Guanfacina<br>SPD503 | Dolor<br>abdominal<br>superior                      | Gastrointestinal  | 10/121 (8.26%)  | 2/57 (3.51%)   | 48 |
| NCT00150592 | Guanfacina<br>SPD503 | Dolor de oído                                       | Oído  | 4/121 (3.31%)   | 0/57 (0.00%)   | 48 |
| NCT00150592 | Guanfacina<br>SPD503 | Dolor torácico<br>no cardiaco                       | Generales   | 3/121 (2.48%)   | 0/57 (0.00%)   | 48 |
| NCT00150592 | Guanfacina<br>SPD503 | Asma agravada                                       | Respiratorios, torácicos y<br>mediastínicos                       | 1/121 (0.83%)   | 0/57 (0.00%)   | 48 |
| NCT00150592 | Guanfacina<br>SPD503 | Fatiga  | Sistema nervioso  | 6/121 (4.96%)   | 0/57 (0.00%)   | 48 |
| NCT00150592 | Guanfacina<br>SPD503 | Insomnio  | Sistema nervioso  | 3/121 (2.48%)   | 1/57 (1.75%)   | 48 |
| NCT00150592 | Guanfacina<br>SPD503 | Irritabilidad                                       | Psiquiátrico  | 6/121 (4.96%)   | 0/57 (0.00%)   | 48 |
| NCT00150592 | Guanfacina<br>SPD503 | Perdida moderada<br>del<br>conocimiento             | Lesiones, intoxicaciones y<br>complicaciones de<br>procedimientos | 1/121 (0.83%)   | 0/57 (0.00%)   | 48 |
| NCT00150592 | Guanfacina<br>SPD503 | Pirexia   | Generales   | 3/121 (2.48%)   | 0/57 (0.00%)   | 48 |
| NCT00150592 | Guanfacina<br>SPD503 | Sedación  | Sistema nervioso  | 9/121 (7.44%)   | 3/57 (5.26%)   | 48 |
| NCT00150592 | Guanfacina<br>SPD503 | Somnolencia   | Sistema nervioso  | 50/121 (41.32%) | 13/57 (22.81%) | 48 |
| NCT00150592 | Guanfacina<br>SPD503 | Vómitos   | Gastrointestinal  | 6/121 (4.96%)   | 1/57 (1.75%)   | 48 |
| NCT00152009 | Guanfacina           | Anorexia  | Metabolismo y nutrición   | 18/259 (6,95%)  | 2/86 (2.33%)   | 49 |
| NCT00152009 | Guanfacina           | Asma agravada                                       | Respiratorios, torácicos y<br>mediastínicos                       | 1/259 (0,38%)   | 0/86 (0.00%)   | 49 |
| NCT00152009 | Guanfacina           | Cefalea   | Sistema nervioso  | 68/259(26,25%)  | 21/86 (24.42%) | 49 |
| NCT00152009 | Guanfacina           | Congestión<br>nasal                                 | Respiratorios, torácicas y<br>mediastínicas                       | 9/259 (3,37%)   | 3/86 (3.49%)   | 49 |
| NCT00152009 | Guanfacina           | Dolor<br>abdominal<br>superior                      | Gastrointestinal  | 37/259 (14,29%) | 5/86 (5.81%)   | 49 |
| NCT00152009 | Guanfacina           | Faringitis  | Respiratorios, torácicos y<br>mediastínicos                       | 14/259 (5,46%)  | 4/86 (4.65%)   | 49 |
| NCT00152009 | Guanfacina           | Fatiga  | Sistema nervioso  | 47/259 (18,15%) | 3/86 (3.49%)   | 49 |
| NCT00152009 | Guanfacina           | Infección del<br>tracto<br>respiratorio<br>superior | Infecciones e infestaciones                                       | 9/259 (3,47%)   | 3/86 (3.49%)   | 49 |
| NCT00152009 | Guanfacina           | Insomnio  | Sistema nervioso  | 17/259 (6,56%)  | 4/86 (4.65%)   | 49 |
| NCT00152009 | Guanfacina           | Irritabilidad                                       | Psiquiátrico  | 16/259 (6,18%)  | 3/86 (3.49%)   | 49 |
| NCT00152009 | Guanfacina           | Letargo   | Sistema nervioso  | 20/259 (7,72%)  | 3/86 (3.49%)   | 49 |
| NCT00152009 | Guanfacina           | Mareos  | Sistema nervioso  | 18/259 (6,56%)  | 2/86 (2.33%)   | 49 |
| NCT00152009 | Guanfacina           | Nasofaringitis                                      | Infecciones e infestaciones                                       | 11/259 (4,24%)  | 5/86 (5.81%)   | 49 |
| NCT00152009 | Guanfacina           | Nauseas   | Gastrointestinal  | 16/259 (6,18%)  | 2/86 (2.33%)   | 49 |
| NCT00152009 | Guanfacina           | Neumotórax  | Respiratorios, torácicos y<br>mediastínicos                       | 1/259 (0,38%)   | 0/86 (0.00%)   | 49 |
| NCT00152009 | Guanfacina           | Pirexia   | Generales   | 8/259 (3.09%)   | 3/86 (3.49%)   | 49 |
| NCT00152009 | Guanfacina           | Sedación  | Sistema nervioso  | 33/259 (12,74%) | 3/86 (3.49%)   | 49 |
| NCT00152009 | Guanfacina           | Somnolencia   | Sistema nervioso  | 83/259 (32,05%) | 3/86 (3.49%)   | 49 |

|             |            |            |  |                |              |    |
|-------------|------------|------------|--|----------------|--------------|----|
| NCT00152009 | Guanfacina | Tos        | Respiratorios, torácicos y mediastínicos | 15/259 (5.79%) | 5/86 (5.81%) | 49 |
| NCT00152009 | Guanfacina | Xerostomía | Gastrointestinal                         | 18/259 (5,79%) | 1/86 (1.16%) | 49 |

Tabla 15. Recopilación efectos adversos de la viloxazina en ambas poblaciones

| Ensayo clínico | Medicamento | Efecto adverso               | Sistema de órgano (SOC) | Intervención (n/N) | Control (n/N)  | Población  | ID |
|----------------|-------------|------------------------------|-------------------------|--------------------|----------------|------------|----|
| NCT04016779    | SPN-812     | Xerostomía                   | Gastrointestinal        | 18/189 (9.52%)     | 4/183 (2.19%)  | Adulto     | 6  |
| NCT04016779    | SPN-812     | Cefalea                      | Sistema nervioso        | 23/189 (12.17%)    | 12/183 (6.56%) | Adulto     | 6  |
| NCT04016779    | SPN-812     | Estreñimiento                | Gastrointestinal        | 11/189 (5.82%)     | 2/183 (1.09%)  | Adulto     | 6  |
| NCT04016779    | SPN-812     | Anorexia                     | Metabolismo y nutrición | 19/189 (10.05%)    | 5/183 (2.73%)  | Adulto     | 6  |
| NCT04016779    | SPN-812     | Fatiga                       | Sistema nervioso        | 23/189 (12.17%)    | 6/183 (3.28%)  | Adulto     | 6  |
| NCT04016779    | SPN-812     | Insomnio                     | Sistema nervioso        | 30/189 (15.87%)    | 9/183 (4.92%)  | Adulto     | 6  |
| NCT04016779    | SPN-812     | Nauseas                      | Gastrointestinal        | 23/189 (12.17%)    | 5/183 (2.73%)  | Adulto     | 6  |
| NCT02633527    | SPN 812     | Anorexia                     | Metabolismo y nutrición | 24/193 (12,44%)    | 2/24 (8.33%)   | Pediátrica | 55 |
| NCT02633527    | SPN 812     | Cefalea                      | Sistema nervioso        | 25/193 (12,95%)    | 1/24 (4.17%)   | Pediátrica | 55 |
| NCT02633527    | SPN 812     | Diarrea                      | Gastrointestinal        | 4/193 (2,07%)      | 0/24 (0.00%)   | Pediátrica | 55 |
| NCT02633527    | SPN 812     | Disminución de peso<br>Dolor | Metabolismo y nutrición | 5/193 (2,59%)      | 0/24 (0.00%)   | Pediátrica | 55 |
| NCT02633527    | SPN 812     | abdominal superior           | Gastrointestinal        | 6/193 (3,10%)      | 0/24 (0.00%)   | Pediátrica | 55 |
| NCT02633527    | SPN 812     | Fatiga                       | Sistema nervioso        | 10/193 (5,18%)     | 0/24 (0.00%)   | Pediátrica | 55 |
| NCT02633527    | SPN 812     | Gastroenteritis viral        | Gastrointestinal        | 3/193 (1,55%)      | 1/24 (4.17%)   | Pediátrica | 55 |
| NCT02633527    | SPN 812     | Irritabilidad                | Psiquiátrico            | 8/193 (4,15%)      | 0/24 (0.00%)   | Pediátrica | 55 |
| NCT02633527    | SPN 812     | Nauseas                      | Gastrointestinal        | 10/193 (5,18%)     | 0/24 (0.00%)   | Pediátrica | 55 |
| NCT02633527    | SPN 812     | Somnolencia                  | Sistema nervioso        | 40/193 (20,73%)    | 1/24 (4.17%)   | Pediátrica | 55 |
| NCT02633527    | SPN 812     | vómitos                      | Gastrointestinal        | 14/193 (7,25%)     | 0/24 (0.00%)   | Pediátrica | 55 |

Tabla 16. Recopilación efectos adversos de la Lisdexanfetamina en la población adulta

| Ensayo clínico | Medicamento      | Efecto adverso                             | Sistema de órgano (SOC)     | Intervención (n/N) | Control (n/N) | ID |
|----------------|------------------|--|-----------------------------|--------------------|---------------|----|
| NCT00697515    | Vyvanse (SPD489) | Ansiedad                                   | Psiquiátrico                | 8/142 (5.63%)      | 0/117 (0.00%) | 52 |
| NCT00697515    | Vyvanse (SPD489) | Xerostomía                                 | Gastrointestinal            | 43/142 (30.28%)    | 0/117 (0.00%) | 52 |
| NCT00697515    | Vyvanse (SPD489) | Cefalea                                    | Sistema nervioso            | 28/142 (19.72%)    | 0/117 (0.00%) | 52 |
| NCT00697515    | Vyvanse (SPD489) | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición     | 52/142 (36.62%)    | 0/117 (0.00%) | 52 |
| NCT00697515    | Vyvanse (SPD489) | Infección del tracto respiratorio superior | Infecciones e infestaciones | 14/142 (9.86%)     | 9/117 (7.69%) | 52 |
| NCT00697515    | Vyvanse (SPD489) | Insomnio                                   | Sistema nervioso            | 26/142 (18.31%)    | 0/117 (0.00%) | 52 |
| NCT00697515    | Vyvanse (SPD489) | Irritabilidad                              | Psiquiátrico                | 12/142 (8.45%)     | 0/117 (0.00%) | 52 |
| NCT00697515    | Vyvanse (SPD489) | Nauseas                                    | Gastrointestinal            | 11/142 (7.75%)     | 0/117 (0.00%) | 52 |
| NCT00697515    | Vyvanse (SPD489) | Nerviosismo                                | Psiquiátrico                | 8/142 (5.63%)      | 0/117 (0.00%) | 52 |

|             |                  |  |                              |                |              |    |
|-------------|------------------|--|------------------------------|----------------|--------------|----|
| NCT01101022 | Vyvanse (SPD489) | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición      | 4/79 (5.06%)   | 0/80 (0.00%) | 53 |
| NCT01101022 | Vyvanse (SPD489) | Taquicardia                                | Cardiacos                    | 4/79 (5.06%)   | 2/80 (2.50%) | 53 |
| NCT01101022 | Vyvanse (SPD489) | Xerostomía                                 | Gastrointestinal             | 25/79 (31.65%) | 6/80 (7.50%) | 53 |
| NCT01101022 | Vyvanse (SPD489) | Cefalea                                    | Sistema nervioso             | 20/79 (25.32%) | 2/80 (2.50%) | 53 |
| NCT01101022 | Vyvanse (SPD489) | Diarrea                                    | Gastrointestinal             | 6/79 (7.59%)   | 2/80 (2.50%) | 53 |
| NCT01101022 | Vyvanse (SPD489) | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición      | 26/79 (32.91%) | 0/80 (0.00%) | 53 |
| NCT01101022 | Vyvanse (SPD489) | Disminución de peso                        | Metabolismo y nutrición      | 8/79 (10.13%)  | 0/80 (0.00%) | 53 |
| NCT01101022 | Vyvanse (SPD489) | Disminución de la libido                   | Psiquiátrico                 | 4/79 (5.06%)   | 0/80 (0.00%) | 53 |
| NCT01101022 | Vyvanse (SPD489) | Fatiga                                     | Sistema nervioso             | 6/79 (7.59%)   | 3/80 (3.75%) | 53 |
| NCT01101022 | Vyvanse (SPD489) | Hiperhidrosis                              | Piel y del tejido subcutánea | 5/79 (6.33%)   | 0/80 (0.00%) | 53 |
| NCT01101022 | Vyvanse (SPD489) | Infección del tracto respiratorio superior | Infecciones e infestaciones  | 5/79 (6.33%)   | 1/80 (1.25%) | 53 |
| NCT01101022 | Vyvanse (SPD489) | Insomnio                                   | Sistema nervioso             | 10/79 (12.66%) | 3/80 (3.75%) | 53 |
| NCT01101022 | Vyvanse (SPD489) | Irritabilidad                              | Psiquiátrico                 | 8/79 (10.13%)  | 3/80 (3.75%) | 53 |
| NCT01101022 | Vyvanse (SPD489) | Nasofaringitis                             | Infecciones e infestaciones  | 4/79 (5.06%)   | 4/80 (5.00%) | 53 |
| NCT01101022 | Vyvanse (SPD489) | Nauseas                                    | Gastrointestinal             | 2/79 (2.53%)   | 5/80 (6.25%) | 53 |
| NCT01101022 | Vyvanse (SPD489) | Nerviosismo                                | Psiquiátrico                 | 10/79 (12.66%) | 0/80 (0.00%) | 53 |

Tabla 17. Recopilación efectos adversos de la Lisdexanfetamina en la población pediátrica

| Ensayo clínico | Efecto adverso                             | Sistema de órgano (SOC)     | Intervención (n/N) | Control (n/N) | ID |
|----------------|--|-----------------------------|--------------------|---------------|----|
| NCT01552915    | Taquicardia                                | Cardiacos                   | 8/184 (4.35%)      | 0/91 (0.00%)  | 12 |
| NCT01552915    | Xerostomía                                 | Gastrointestinal            | 15/184 (8.15%)     | 1/91 (1.10%)  | 12 |
| NCT01552915    | Cefalea                                    | Sistema nervioso            | 28/184 (15.22%)    | 7/91 (7.69%)  | 12 |
| NCT01552915    | Disminución de peso                        | Metabolismo y nutrición     | 37/184 (20.11%)    | 1/91 (1.10%)  | 12 |
| NCT01552915    | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición     | 98/184 (53.26%)    | 7/91 (7.69%)  | 12 |
| NCT01552915    | Dolor abdominal superior                   | Gastrointestinal            | 12/184 (6.52%)     | 4/91 (4.40%)  | 12 |
| NCT01552915    | Fatiga                                     | Generales                   | 10/184 (5.43%)     | 3/91 (3.30%)  | 12 |
| NCT01552915    | Infección del tracto respiratorio superior | Infecciones e infestaciones | 9/184 (4.89%)      | 8/91 (8.79%)  | 12 |
| NCT01552915    | Insomnio                                   | Sistema nervioso            | 16/184 (8.70%)     | 0/91 (0.00%)  | 12 |
| NCT01552915    | Insomnio inicial                           | Sistema nervioso            | 15/184 (8.15%)     | 2/91 (2.20%)  | 12 |
| NCT01552915    | Irritabilidad                              | Sistema nervioso            | 37/184 (20.11%)    | 9/91 (9.89%)  | 12 |
| NCT01552915    | Mareos                                     | Sistema nervioso            | 12/184 (6.52%)     | 1/91 (1.10%)  | 12 |
| NCT01552915    | Nasofaringitis                             | Infecciones e infestaciones | 11/184 (5.98%)     | 1/91 (1.10%)  | 12 |
| NCT01552915    | Nauseas                                    | Gastrointestinal            | 14/184 (7.61%)     | 4/91 (4.40%)  | 12 |
| NCT01552915    | Quiste renal                               | Sistema nervioso            | 0/184 (0.00%)      | 0/91 (0.00%)  | 12 |
| NCT01552915    | Somnolencia                                | Sistema nervioso            | 10/184 (5.43%)     | 4/91 (4.40%)  | 12 |

|             |  |   |                 |                 |    |
|-------------|--|---|-----------------|-----------------|----|
| NCT01552915 | Intento de suicido                         | Psiquiátrico  | 1/184 (0.54%)   | 0/91 (0.00%)    | 12 |
| NCT00763971 | Agresión                                   | Psiquiátrico  | 4/111 (3.60%)   | 1/110 (0.91%)   | 19 |
| NCT00763971 | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición                                     | 28/111 (25.23%) | 3/110 (2.73%)   | 19 |
| NCT00763971 | Apendicitis                                | Infecciones e infestaciones                                 | 1/111 (0.90%)   | 0/110 (0.00%)   | 19 |
| NCT00763971 | Cefalea                                    | Sistema nervioso  | 16/111 (14.41%) | 22/110 (20.00%) | 19 |
| NCT00763971 | Diarrea                                    | Gastrointestinal  | 5/111 (4.50%)   | 3/110 (2.73%)   | 19 |
| NCT00763971 | Disminución de peso                        | Metabolismo y nutrición                                     | 15/111 (13.51%) | 0/110 (0.00%)   | 19 |
| NCT00763971 | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición                                     | 12/111 (10.81%) | 2/110 (1.82%)   | 19 |
| NCT00763971 | Dolor abdominal                            | Gastrointestinal  | 6/111 (5.41%)   | 6/110 (5.45%)   | 19 |
| NCT00763971 | Dolor abdominal superior                   | Gastrointestinal  | 8/111 (7.21%)   | 6/110 (5.45%)   | 19 |
| NCT00763971 | Electrocardiograma QT prolongado           | Cardiacos   | 3/111 (2.70%)   | 1/110 (0.91%)   | 19 |
| NCT00763971 | Enfermedad por reflujo gastroesofágico     | Gastrointestinal  | 1/111 (0.90%)   | 0/110 (0.00%)   | 19 |
| NCT00763971 | Eritema                                    | Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos | 1/111 (0.90%)   | 3/110 (2.73%)   | 19 |
| NCT00763971 | Fatiga                                     | Sistema nervioso  | 5/111 (4.50%)   | 3/110 (2.73%)   | 19 |
| NCT00763971 | Gastroenteritis                            | Gastrointestinal  | 4/111 (3.60%)   | 1/110 (0.91%)   | 19 |
| NCT00763971 | Infección del tracto respiratorio superior | Infecciones e infestaciones                                 | 3/111 (2.70%)   | 2/110 (1.82%)   | 19 |
| NCT00763971 | Insomnio                                   | Sistema nervioso  | 16/111 (14.41%) | 0/110 (0.00%)   | 19 |
| NCT00763971 | Insomnio inicial                           | Sistema nervioso  | 3/111 (2.70%)   | 1/110 (0.91%)   | 19 |
| NCT00763971 | Irritabilidad                              | Psiquiátrico  | 4/111 (3.60%)   | 0/110 (0.00%)   | 19 |
| NCT00763971 | Mareos                                     | Sistema nervioso  | 4/111 (3.60%)   | 1/110 (0.91%)   | 19 |
| NCT00763971 | Medicamento mal administrado               | Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos | 4/111 (3.60%)   | 1/110 (0.91%)   | 19 |
| NCT00763971 | Nasofaringitis                             | Infecciones e infestaciones                                 | 8/111 (7.21%)   | 8/110 (7.27%)   | 19 |
| NCT00763971 | Nauseas                                    | Gastrointestinal  | 12/111 (10.81%) | 3/110 (2.73%)   | 19 |
| NCT00763971 | Pirexia                                    | Generales   | 3/111 (2.70%)   | 0/110 (0.00%)   | 19 |
| NCT00763971 | Sincope                                    | Sistema nervioso  | 1/111 (0.90%)   | 0/110 (0.00%)   | 19 |
| NCT00763971 | Trastorno del sueño                        | Psiquiátrico  | 1/111 (0.90%)   | 1/110 (0.91%)   | 19 |
| NCT00763971 | vómitos                                    | Gastrointestinal  | 4/111 (3.60%)   | 1/110 (0.91%)   | 19 |
| NCT01552902 | Xerostomía                                 | Gastrointestinal  | 16/218 (7.34%)  | 1/110 (0.91%)   | 51 |
| NCT01552902 | Cefalea                                    | Sistema nervioso  | 33/218 (15.14%) | 9/110 (8.18%)   | 51 |
| NCT01552902 | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición                                     | 69/218 (31.65%) | 11/110 (10.00%) | 51 |
| NCT01552902 | Disminución de peso                        | Metabolismo y nutrición                                     | 23/218 (10.55%) | 0/110 (0.00%)   | 51 |
| NCT01552902 | Dolor abdominal superior                   | Gastrointestinal  | 11/218 (5.05%)  | 2/110 (1.82%)   | 51 |
| NCT01552902 | Intento de suicido                         | Psiquiátrico  | 1/218 (0.46%)   | 1/110 (0.91%)   | 51 |
| NCT01552902 | Insomnio                                   | Sistema nervioso  | 17/218 (7.80%)  | 3/110 (2.73%)   | 51 |
| NCT01552902 | Irritabilidad                              | Psiquiátrico  | 11/218 (5.05%)  | 7/110 (6.36%)   | 51 |

|             |         |                  |                |               |    |
|-------------|---------|------------------|----------------|---------------|----|
| NCT01552902 | Mareos  | Sistema nervioso | 12/218 (5.50%) | 0/110 (0.00%) | 51 |
| NCT01552902 | Nauseas | Gastrointestinal | 11/218 (5.05%) | 3/110 (2.73%) | 51 |

Tabla 18. Recopilación efectos adversos del metilfenidato en la población adulta.

| Ensayo clínico | Medicamento | Efecto adverso                             | Sistema de órgano (SOC)                                     | Intervención (n/N) | Control (n/N)  | ID |
|----------------|-------------|--|---|--------------------|----------------|----|
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Hipertensión                               | Cardiacos   | 22/695 (3,17%)     | 3/275 (1,09%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Palpitaciones                              | Cardiacos   | 63/695 (9,06%)     | 2/275 (0,73%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Taquicardia                                | Cardiacos   | 56/695 (8,06%)     | 0/275 (0,00%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Bocio                                      | Endocrino   | 1/695 (0,14%)      | 0/275 (0,00%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Xerostomía                                 | Gastrointestinal  | 142/695 (20,43%)   | 4/275 (1,45%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Diarrea                                    | Gastrointestinal  | 31/695 (4,46%)     | 14/275 (5,09%) | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Dolor abdominal superior                   | Gastrointestinal  | 29/695 (4,17%)     | 8/275 (2,91%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Nauseas                                    | Gastrointestinal  | 93/695 (13,38%)    | 9/275 (3,27%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Sed  | Generales   | 15/695 (2,16%)     | 1/275 (0,36%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Colecistitis                               | Hepatobiliares  | 1/695 (0,14%)      | 0/275 (0,00%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Colelitiasis                               | Hepatobiliares  | 1/695 (0,14%)      | 0/275 (0,00%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Infección del tracto respiratorio superior | Infecciones e infestaciones                                 | 17/695 (2,45%)     | 9/275 (3,27%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Influenza                                  | Infecciones e infestaciones                                 | 15/695 (2,16%)     | 5/275 (1,82%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Nasofaringitis                             | Infecciones e infestaciones                                 | 122/695 (17,55%)   | 22/275 (8,00%) | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Picaduras infectadas                       | Infecciones e infestaciones                                 | 1/695 (0,14%)      | 0/275 (0,00%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Sinusitis                                  | Infecciones e infestaciones                                 | 15/695 (2,16%)     | 2/275 (0,73%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Conmoción cerebral                         | Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos | 1/695 (0,14%)      | 0/275 (0,00%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Fractura de costilla                       | Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos | 1/695 (0,14%)      | 0/275 (0,00%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | disminución de peso                        | Metabolismo y nutrición                                     | 27/695 (3,88%)     | 2/275 (0,73%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición                                     | 182/695 (26,19%)   | 8/275 (2,91%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Dolor de espalda                           | Musculoesqueléticos y del tejido conectivo                  | 27/695 (3,88%)     | 8/275 (2,91%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Vértigo                                    | Oído  | 18/695 (2,59%)     | 2/275 (0,73%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Hiperhidrosis                              | Piel y del tejido subcutánea                                | 62/695 (8,92%)     | 5/275 (1,82%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Ansiedad                                   | Psiquiátrico  | 50/695 (7,19%)     | 3/275 (1,09%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Ataque de pánico                           | Psiquiátrico  | 1/695 (0,14%)      | 0/275 (0,00%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Depresión                                  | Psiquiátrico  | 20/695 (2,88%)     | 4/275 (1,45%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Intento de suicidio                        | Psiquiátrico  | 1/695 (0,14%)      | 0/275 (0,00%)  | 2  |
| NCT01259492    | Ritalín LA  | Irritabilidad                              | Psiquiátrico  | 50/695 (7,19%)     | 9/275 (3,27%)  | 2  |

|             |            |  |  |                  |                 |    |
|-------------|------------|--|--|------------------|-----------------|----|
| NCT01259492 | Ritalín LA | Nerviosismo                                | Psiquiátrico                             | 15/695 (2,16%)   | 0/275 (0,00%)   | 2  |
| NCT01259492 | Ritalín LA | Trastorno emocional                        | Psiquiátrico                             | 1/695 (0,14%)    | 0/275 (0,00%)   | 2  |
| NCT01259492 | Ritalín LA | Trastorno del sueño                        | Psiquiátrico                             | 28/695 (4,03%)   | 3/275 (1,09%)   | 2  |
| NCT01259492 | Ritalín LA | Nefrolitiasis                              | Renales y urinarios                      | 1/695 (0,14%)    | 0/275 (0,00%)   | 2  |
| NCT01259492 | Ritalín LA | Dolor orofaríngeo                          | Respiratorios, torácicos y mediastínicos | 16/695 (2,30%)   | 1/275 (0,36%)   | 2  |
| NCT01259492 | Ritalín LA | Tos  | Respiratorios, torácicos y mediastínicos | 22/695 (3,17%)   | 1/275 (0,36%)   | 2  |
| NCT01259492 | Ritalín LA | Cefalea                                    | Sistema nervioso                         | 178/695 (25,61%) | 39/275 (14,18%) | 2  |
| NCT01259492 | Ritalín LA | Fatiga                                     | Sistema nervioso                         | 64/695 (9,21%)   | 14/275 (5,09%)  | 2  |
| NCT01259492 | Ritalín LA | Insomnio                                   | Sistema nervioso                         | 77/695 (11,08%)  | 9/275 (3,27%)   | 2  |
| NCT01259492 | Ritalín LA | Insomnio inicial                           | Sistema nervioso                         | 34/695 (4,89%)   | 2/275 (0,73%)   | 2  |
| NCT01259492 | Ritalín LA | Mareos                                     | Sistema nervioso                         | 55/695 (7,91%)   | 5/275 (1,82%)   | 2  |
| NCT01259492 | Ritalín LA | Sincope                                    | Sistema nervioso                         | 0/695 (0,00%)    | 1/275 (0,36%)   | 2  |
| NCT01259492 | Ritalín LA | Somnolencia                                | Sistema nervioso                         | 8/695 (1,15%)    | 6/275 (2,18%)   | 2  |
| NCT01259492 | Ritalín LA | Temblores                                  | Sistema nervioso                         | 31/695 (4,46%)   | 1/275 (0,36%)   | 2  |
| NCT01259492 | Ritalín LA | Quiste ovárico roto                        | Sistema reproductor                      | 1/695 (0,14%)    | 0/275 (0,00%)   | 2  |
| NCT00937040 | MPH OROS   | Ansiedad                                   | Psiquiátrico                             | 12/174 (6,90%)   | 2/175 (1,14%)   | 21 |
| NCT00937040 | MPH OROS   | Xerostomía                                 | Gastrointestinal                         | 27/174 (15,52%)  | 3/175 (1,71%)   | 21 |
| NCT00937040 | MPH OROS   | Cefalea                                    | Sistema nervioso                         | 33/174 (18,97%)  | 20/175 (11,43%) | 21 |
| NCT00937040 | MPH OROS   | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición                  | 25/174 (14,37%)  | 7/175 (4,00%)   | 21 |
| NCT00937040 | MPH OROS   | Infección del tracto respiratorio superior | Infecciones e infestaciones              | 9/174 (5,17%)    | 9/175 (5,14%)   | 21 |
| NCT00937040 | MPH OROS   | Insomnio                                   | Sistema nervioso                         | 12/174 (6,90%)   | 4/175 (2,29%)   | 21 |
| NCT00937040 | MPH OROS   | Insomnio inicial                           | Sistema nervioso                         | 17/174 (9,77%)   | 3/175 (1,71%)   | 21 |
| NCT00937040 | MPH OROS   | Irritabilidad                              | Psiquiátrico                             | 11/174 (6,32%)   | 6/175 (3,43%)   | 21 |
| NCT00937040 | MPH OROS   | Nauseas                                    | Gastrointestinal                         | 9/174 (5,17%)    | 8/175 (4,57%)   | 21 |
| NCT00937040 | MPH OROS   | Nerviosismo                                | Psiquiátrico                             | 11/174 (6,32%)   | 2/175 (1,14%)   | 21 |
| NCT00937040 | MPH OROS   | Palpitaciones                              | Cardíacos                                | 10/174 (5,75%)   | 0/175 (0,00%)   | 21 |

Tabla 19. Recopilación efectos adversos del metilfenidato en la población adulta.

| Ensayo clínico | Medicamento | Efecto adverso           | Sistema de órgano (SOC) | Intervención (n/N) | Control (n/N)  | ID |
|----------------|-------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|----------------|----|
| NCT00429273    | Focalin XR  | Cefalea                  | Sistema nervioso        | 23/70 (32,86%)     | 23/69 (33,33%) | 1  |
| NCT00429273    | Focalin XR  | Anorexia                 | Metabolismo y nutrición | 25/70 (35,71%)     | 31/69 (44,93%) | 1  |
| NCT00429273    | Focalin XR  | Dolor abdominal          | Gastrointestinal        | 16/70 (17,14%)     | 18/69 (26,09%) | 1  |
| NCT00429273    | Focalin XR  | Dolor abdominal superior | Gastrointestinal        | 10/70 (14,29%)     | 10/69 (14,49%) | 1  |
| NCT00429273    | Focalin XR  | Fatiga                   | Sistema nervioso        | 12/70 (17,14%)     | 5/69 (7,25%)   | 1  |
| NCT00429273    | Focalin XR  | Insomnio                 | Sistema nervioso        | 24/70 (34,29%)     | 20/69 (28,99%) | 1  |
| NCT00429273    | Focalin XR  | Irritabilidad            | Psiquiátrico            | 18/70 (25,71%)     | 12/69 (17,39%) | 1  |

|             |            |  |                             |                 |                 |    |
|-------------|------------|--|-----------------------------|-----------------|-----------------|----|
| NCT00429273 | Focalin XR | Labilidad afectiva                         | Psiquiátrico                | 8/70 (11,43%)   | 14/69 (20,29%)  | 1  |
| NCT00429273 | Focalin XR | Letargo                                    | Sistema nervioso            | 16/70 (22,86%)  | 9/69 (13,04%)   | 1  |
| NCT00429273 | Focalin XR | Mareos                                     | Sistema nervioso            | 7/70 (10,00%)   | 6/69 (8,70%)    | 1  |
| NCT00429273 | Focalin XR | Sedación                                   | Sistema nervioso            | 16/70 (22,86%)  | 4/69 (5,80%)    | 1  |
| NCT00429273 | Focalin XR | Somnolencia                                | Sistema nervioso            | 15/70 (21,43%)  | 3/69 (4,35%)    | 1  |
| NCT01552915 | MPH OROS   | Intento de suicidio                        | Psiquiátrico                | 0/184 (0.00%)   | 0/91 (0.00%)    | 12 |
| NCT01552915 | MPH OROS   | Taquicardia                                | Cardiacos                   | 11/184 (5.98%)  | 0/91 (0.00%)    | 12 |
| NCT01552915 | MPH OROS   | Xerostomía                                 | Gastrointestinal            | 11/184 (5.98%)  | 1/91 (1.10%)    | 12 |
| NCT01552915 | MPH OROS   | Cefalea                                    | Sistema nervioso            | 28/184 (15.22%) | 7/91 (7.69%)    | 12 |
| NCT01552915 | MPH OROS   | disminución de peso                        | Metabolismo y nutrición     | 24/184 (13.04%) | 1/91 (1.10%)    | 12 |
| NCT01552915 | MPH OROS   | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición     | 77/184 (41.85%) | 7/91 (7.69%)    | 12 |
| NCT01552915 | MPH OROS   | Dolor abdominal superior                   | Gastrointestinal            | 10/184 (5.43%)  | 4/91 (4.40%)    | 12 |
| NCT01552915 | MPH OROS   | Fatiga                                     | Generales                   | 5/184 (2.72%)   | 3/91 (3.30%)    | 12 |
| NCT01552915 | MPH OROS   | Infección del tracto respiratorio superior | Infecciones e infestaciones | 6/184 (3.26%)   | 8/91 (8.79%)    | 12 |
| NCT01552915 | MPH OROS   | Insomnio                                   | Sistema nervioso            | 15/184 (8.15%)  | 0/91 (0.00%)    | 12 |
| NCT01552915 | MPH OROS   | Insomnio inicial                           | Sistema nervioso            | 12/184 (6.52%)  | 2/91 (2.20%)    | 12 |
| NCT01552915 | MPH OROS   | Irritabilidad                              | Sistema nervioso            | 14/184 (7.61%)  | 9/91 (9.89%)    | 12 |
| NCT01552915 | MPH OROS   | Mareos                                     | Sistema nervioso            | 8/184 (4.35%)   | 1/91 (1.10%)    | 12 |
| NCT01552915 | MPH OROS   | Nasofaringitis                             | Infecciones e infestaciones | 13/184 (7.07%)  | 1/91 (1.10%)    | 12 |
| NCT01552915 | MPH OROS   | Nauseas                                    | Gastrointestinal            | 15/184 (8.15%)  | 4/91 (4.40%)    | 12 |
| NCT01552915 | MPH OROS   | Quiste renal                               | Generales                   | 1/184 (0.54%)   | 0/91 (0.00%)    | 12 |
| NCT01552915 | MPH OROS   | Somnolencia                                | Sistema nervioso            | 6/184 (3.26%)   | 4/91 (4.40%)    | 12 |
| NCT01239030 | BIPHENTIN  | Cefalea                                    | Sistema nervioso            | 31/221 (14.03%) | 1/47 (2.13%)    | 15 |
| NCT01239030 | BIPHENTIN  | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición     | 42/221 (19.00%) | 0/47 (0.00%)    | 15 |
| NCT01239030 | BIPHENTIN  | Dolor abdominal superior                   | Gastrointestinal            | 21/221 (9.50%)  | 0/47 (0.00%)    | 15 |
| NCT01239030 | BIPHENTIN  | Fatiga                                     | Sistema nervioso            | 10/221 (4.52%)  | 1/47 (2.13%)    | 15 |
| NCT01239030 | BIPHENTIN  | Irritabilidad                              | Psiquiátrico                | 11/221 (4.98%)  | 0/47 (0.00%)    | 15 |
| NCT01239030 | BIPHENTIN  | Migraña                                    | Sistema nervioso            | 1/221 (0.45%)   | 0/47 (0.00%)    | 15 |
| NCT01239030 | BIPHENTIN  | Responsabilidad por afectaciones           | Psiquiátrico                | 10/221 (4.52%)  | 0/47 (0.00%)    | 15 |
| NCT01239030 | BIPHENTIN  | Insomnio                                   | Psiquiátrico                | 26/221 (11.76%) | 1/47 (2.13%)    | 15 |
| NCT00763971 | MPH OROS   | Agresión                                   | Psiquiátrico                | 3/111 (2.70%)   | 1/110 (0.91%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS   | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición     | 6/111 (5.41%)   | 3/110 (2.73%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS   | Apendicitis                                | Infecciones e infestaciones | 0/111 (0.00%)   | 0/110 (0.00%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS   | Cefalea                                    | Sistema nervioso            | 22/111 (19.82%) | 22/110 (20.00%) | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS   | Diarrea                                    | Gastrointestinal            | 2/111 (1.80%)   | 3/110 (2.73%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS   | disminución de peso                        | Metabolismo y nutrición     | 5/111 (4.50%)   | 0/110 (0.00%)   | 19 |

|             |          |  |   |                 |                 |    |
|-------------|----------|--|---|-----------------|-----------------|----|
| NCT00763971 | MPH OROS | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición                                     | 17/111 (15.32%) | 2/110 (1.82%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS | Dolor abdominal                            | Gastrointestinal  | 4/111 (3.60%)   | 6/110 (5.45%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS | Dolor abdominal superior                   | Gastrointestinal  | 9/111 (8.11%)   | 6/110 (5.45%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS | Electrocardiograma QT prolongado           | Cardiacos   | 1/111 (0.90%)   | 1/110 (0.91%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS | Enfermedad por reflujo gastroesofágico     | Gastrointestinal  | 0/111 (0.00%)   | 0/110 (0.00%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS | Eritema                                    | Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos | 0/111 (0.00%)   | 3/110 (2.73%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS | Fatiga                                     | Sistema nervioso  | 1/111 (0.90%)   | 3/110 (2.73%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS | Gastroenteritis                            | Gastrointestinal  | 3/111 (2.70%)   | 1/110 (0.91%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS | Infección del tracto respiratorio superior | Infecciones e infestaciones                                 | 1/111 (0.90%)   | 2/110 (1.82%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS | Insomnio                                   | Sistema nervioso  | 9/111 (8.11%)   | 0/110 (0.00%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS | Insomnio inicial                           | Sistema nervioso  | 7/111 (6.31%)   | 1/110 (0.91%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS | Irritabilidad                              | Psiquiátrico  | 4/111 (3.60%)   | 0/110 (0.00%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS | Mareos                                     | Sistema nervioso  | 2/111 (1.80%)   | 1/110 (0.91%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS | Medicamento mal administrado               | Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos | 2/111 (1.80%)   | 1/110 (0.91%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS | Nasofaringitis                             | Infecciones e infestaciones                                 | 14/111 (12.61%) | 8/110 (7.27%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS | Nauseas                                    | Gastrointestinal  | 8/111 (7.21%)   | 3/110 (2.73%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS | Pirexia                                    | Generales   | 5/111 (4.50%)   | 0/110 (0.00%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS | Sincope                                    | Sistema nervioso  | 1/111 (0.90%)   | 0/110 (0.00%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS | Trastorno del sueño                        | Psiquiátrico  | 2/111 (1.80%)   | 1/110 (0.91%)   | 19 |
| NCT00763971 | MPH OROS | vómitos                                    | Gastrointestinal  | 4/111 (3.60%)   | 1/110 (0.91%)   | 19 |
| NCT01552902 | MPH OROS | Apendicitis                                | Infecciones e infestaciones                                 | 1/219 (0.46%)   | 0/110 (0.00%)   | 51 |
| NCT01552902 | MPH OROS | Xerostomía                                 | Gastrointestinal  | 7/219 (3.20%)   | 1/110 (0.91%)   | 51 |
| NCT01552902 | MPH OROS | Cefalea                                    | Sistema nervioso  | 35/219 (15.98%) | 9/110 (8.18%)   | 51 |
| NCT01552902 | MPH OROS | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición                                     | 51/219 (23.29%) | 11/110 (10.00%) | 51 |
| NCT01552902 | MPH OROS | disminución de peso                        | Metabolismo y nutrición                                     | 11/219 (5.02%)  | 0/110 (0.00%)   | 51 |
| NCT01552902 | MPH OROS | Dolor abdominal superior                   | Gastrointestinal  | 8/219 (3.65%)   | 2/110 (1.82%)   | 51 |
| NCT01552902 | MPH OROS | Insomnio                                   | Sistema nervioso  | 17/219 (7.76%)  | 3/110 (2.73%)   | 51 |
| NCT01552902 | MPH OROS | Irritabilidad                              | Psiquiátrico  | 15/219 (6.85%)  | 7/110 (6.36%)   | 51 |
| NCT01552902 | MPH OROS | Mareos                                     | Sistema nervioso  | 11/219 (5.02%)  | 0/110 (0.00%)   | 51 |
| NCT01552902 | MPH OROS | Nauseas                                    | Gastrointestinal  | 11/219 (5.02%)  | 3/110 (2.73%)   | 51 |

Tabla 19. Recopilación efectos adversos del sulfato de anfetamina en todas las poblaciones.

| Ensayo clínico | Medicamento           | Efecto adverso | Sistema de órgano (SOC) | Intervención (n/N) | Control (n/N) | Población | ID |
|----------------|-----------------------|----------------|-------------------------|--------------------|---------------|-----------|----|
| NCT03659929    | Sulfato de anfetamina | Xerostomía     | Gastrointestinal        | 18/214 (8,41%)     | 4/106 (3.77%) | Adulto    | 7  |

|             |                       |  |                             |                 |                 |            |    |
|-------------|-----------------------|--|-----------------------------|-----------------|-----------------|------------|----|
| NCT03659929 | Sulfato de anfetamina | Cefalea                                    | Sistema nervioso            | 26/214 (12,15%) | 13/106 (12.26%) | Adulto     | 7  |
| NCT03659929 | Sulfato de anfetamina | Anorexia                                   | Metabolismo y nutricio      | 25/214 (11,68%) | 5/106 (4.72%)   | Adulto     | 7  |
| NCT03659929 | Sulfato de anfetamina | Insomnio                                   | Sistema nervioso            | 19/214 (8,88%)  | 4/106 (3.77%)   | Adulto     | 7  |
| NCT03659929 | Sulfato de anfetamina | Nasofaringitis                             | Infecciones e infestaciones | 6/214 (2.80%)   | 6/106 (5.66%)   | Adulto     | 7  |
| NCT03659929 | Sulfato de anfetamina | Palpitaciones                              | Cardiacos                   | 9/214 (4,67%)   | 2/106 (1.89%)   | Adulto     | 7  |
| NCT02604407 | Sulfato de anfetamina | Ansiedad                                   | Psiquiátrico                | 10/182 (5,49%)  | 1/89 (1.12%)    | Adulto     | 9  |
| NCT02604407 | Sulfato de anfetamina | Xerostomía                                 | Gastrointestinal            | 32/182 (17,58%) | 3/89 (3.37%)    | Adulto     | 9  |
| NCT02604407 | Sulfato de anfetamina | Bruxismo                                   | Psiquiátrico                | 6/182 (3,29%)   | 0/89 (0.00%)    | Adulto     | 9  |
| NCT02604407 | Sulfato de anfetamina | Cefalea                                    | Sistema nervioso            | 14/182 (17,58%) | 4/89 (4.49%)    | Adulto     | 9  |
| NCT02604407 | Sulfato de anfetamina | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición     | 45/182 (24,73%) | 4/89 (4.49%)    | Adulto     | 9  |
| NCT02604407 | Sulfato de anfetamina | Insomnio                                   | Sistema nervioso            | 30/182 (16,48%) | 1/89 (1.12%)    | Adulto     | 9  |
| NCT02604407 | Sulfato de anfetamina | Irritabilidad                              | Psiquiátrico                | 8/182 (0,40%)   | 0/89 (0.00%)    | Adulto     | 9  |
| NCT01711021 | AR11                  | Cambios de humor                           | Psiquiátrico                | 2/97 (2.06%)    | 3/97 (3.09%)    | Pediátrica | 54 |
| NCT01711021 | AR11                  | disminución de peso                        | Metabolismo y nutrición     | 2/97 (2.06%)    | 1/97 (1.03%)    | Pediátrica | 54 |
| NCT01711021 | AR11                  | Anorexia                                   | Metabolismo y nutrición     | 4/97 (4.12%)    | 0/97 (0.00%)    | Pediátrica | 54 |
| NCT01711021 | AR11                  | Dolor abdominal superior                   | Gastrointestinal            | 3/97 (3.09%)    | 0/97 (0.00%)    | Pediátrica | 54 |
| NCT01711021 | AR11                  | Infección del tracto respiratorio superior | Infecciones e infestaciones | 1/97 (1.03%)    | 2/97 (2.06%)    | Pediátrica | 54 |
| NCT01711021 | AR11                  | Insomnio                                   | Sistema nervioso            | 3/97 (3.09%)    | 0/97 (0.00%)    | Pediátrica | 54 |
| NCT01711021 | AR11                  | Taquicardia                                | Cardiacos                   | 2/97 (2.06%)    | 3/97 (3.09%)    | Pediátrica | 54 |