

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Clínica



**INFLUENCIA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL
TRATAMIENTO CON METILFENIDATO EN EL ABANDONO DEL MISMO
EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE
ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD**

TESIS DOCTORAL

REALIZADA POR:

Kristian Naenen Hernani

DIRIGIDA POR LOS PROFESORES DOCTORES:

D. Vicente Francisco Gil Guillén

D. Francisco Colomina Climent

San Juan de Alicante, 2017



D. Francisco Javier Fernández Sánchez, Director del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo “INFLUENCIA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL TRATAMIENTO CON METILFENIDATO EN EL ABANDONO DEL MISMO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD” realizado por D. Kristian Naenen Hernani bajo la dirección de los Prof. Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén y D. Francisco Colomina Climent.

Lo que firmo en Sant Joan d' Alacant a Uno de junio de Dos Mil Diecisiete.

Prof. Francisco Javier Fernández Sánchez
Director del Departamento de Medicina Clínica



D. Vicente Francisco Gil Guillén y D. Francisco Colomina Climent,
como Directores de Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo “INFLUENCIA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL TRATAMIENTO CON METILFENIDATO EN EL ABANDONO DEL MISMO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD” realizado por Kristian Naenen Hernani ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en Sant Joan d’Alacant a
Uno de junio de Dos Mil Diecisiete.

Prof. D. Vicente Francisco Gil
Guillén

Director de Tesis Doctoral

Prof. D. Francisco Colomina
Climent

Director de Tesis Doctoral



A María del Mar, mi mujer, por su constante apoyo y aliento

***A Daniel e Inés, nuestros hijos, por su interés y paciencia mientras
trabajo***

***A mis padres, que supieron darme amor y enseñarme tenacidad a
partes iguales***

A toda mi familia, que siempre ha mostrado su cariño y fe en mí





Mis agradecimientos a:

Al Profesor Vicente Francisco Gil Guillén quien me dio esta oportunidad.

A Francisco Colomina Climent por su atención y ayuda desinteresada.

A Antonio Palazón Bru, por su trabajo y orientación, indispensables para la realización de este proyecto.

A Maria Repice y a Ian Johnstone por su colaboración en la traducción y edición del artículo científico integrado en esta tesis doctoral.

A Elisabet Berzosa Sola, por su asesoramiento en la redacción y tramitación del protocolo de investigación.

A todos mis compañeros de la Unidad de Salud Mental Infantil de San Vicente que trabajan a mi lado



La curiosidad vence al miedo más fácilmente que el valor.
(Joseph Stephens)





ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	15
1.1 El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.....	17
1.1.1 Clínica y diagnóstico.....	17
1.1.2 Etiología y fisiopatología.....	18
1.1.3 Epidemiología.....	19
1.1.4 Impacto.....	20
1.1.5 Tratamiento.....	21
1.1.5.1 Metilfenidato.....	23
1.2 La persistencia en el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.....	25
1.2.1 Factores basales asociados.....	27
1.2.2 Factores añadidos.....	29
1.3 Consentimiento informado.....	32
1.3.1 Procedimiento.....	32
1.3.2 Práctica habitual en nuestro entorno.....	36
1.3.3 Relación médico paciente.....	37
1.3.4 Efecto nocebo.....	42
1.4 Impacto de la relación médico-paciente en el cumplimiento terapéutico de metilfenidato en pacientes con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.....	43
1.5 La provincia de Alicante.....	44

2. OBJETIVOS.....	45
3. JUSTIFICACIÓN.....	49
4. HIPÓTESIS.....	51
5. MÉTODOS.....	55
6. RESULTADOS	63
7. DISCUSIÓN... ..	73
8. CONCLUSIÓN.....	79
9. REFERENCIAS.....	83
10. ANEXOS.....	95



1. INTRODUCCIÓN.





1.1 Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.

1.1.1. Clínica y diagnóstico.

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) consiste en una alteración del neurodesarrollo que se manifiesta de forma más evidente en la etapa de la educación primaria a partir de síntomas de hiperactividad, impulsividad y déficit de atención que se presentan en más de un ambiente y durante al menos 6 meses, con una repercusión relevante que suele apreciarse en forma de problemas de relación con padres, educadores y el grupo de iguales, además de fracaso escolar (1).

Su diagnóstico es clínico, y existen dos clasificaciones que lo definen. La de la Asociación Americana de Psiquiatría, la DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ª edición*), de la que toma esta nomenclatura, contempla la existencia de tres presentaciones de TDAH: combinada, con predominio de la hiperactividad/impulsividad, y con predominio de déficit de atención (1).

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud, la CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10), que lo denomina Trastorno Hiperkinético, resulta más restrictiva, ya que no alberga subtipos clínicos, sino que solo admite como caso aquéllos que cuenten con la presencia de síntomas de las tres esferas mencionadas (2). Por ello, son casos más graves que los descritos por la DSM-5, y menos frecuentes (3). A efectos prácticos, me seguiré refiriendo en lo sucesivo al trastorno como TDAH, de forma coherente con la práctica habitual en nuestro medio.

Además de los síntomas antes mencionados, los pacientes diagnosticados de TDAH también padecen con mayor frecuencia que el resto de la población trastorno negativista desafiante, trastorno de conducta, trastornos ansiosos, trastornos depresivos, trastorno del espectro autista, trastornos del aprendizaje, trastornos del sueño, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos por tics,

trastorno de *Gilles de la Tourette*, enuresis nocturna, y riesgo de abuso de sustancias (4,5).

Su curso es crónico, prolongándose con una frecuencia del 60% a la edad adulta (6), por lo que su impacto personal es extenso y duradero, y su impacto social trasciende el ambiente familiar y sanitario para alcanzar elementos educativos y judiciales.

1.1.2. Etiología y fisiopatología.

Existe un claro componente hereditario en origen del TDAH. Estudios familiares y en gemelos han determinado una heredabilidad del 60-75% para este trastorno (7,8). La influencia genética que se ha observado parece deberse a múltiples genes de pequeño tamaño que, interaccionando con el ambiente mediante mecanismos epigenéticos, resultan en la expresión de los síntomas que acaban conformando el cuadro sindrómico que conocemos como TDAH (9).

Las asociaciones más consolidadas en los estudios sobre la cuestión son las relativas a los genes del receptor D₄ de la dopamina (DRD₄), del receptor D₅ (DRD₅), y del transportador de la dopamina (DAT). También el del receptor 5-HT_{1B}, y el de la SNAP-25 (*synaptosomal-associated protein 25*), habiéndose involucrado también al transportador de la serotonina (10).

El cuadro resultante afecta a la regulación neuronal en áreas dopaminérgicas y noradrenérgicas, encargadas de las funciones ejecutivas, que son recursos cognitivos dirigidos a lograr una meta, y que regulan nuestra conducta y emociones (11).

El neurodesarrollo en las personas afectas del TDAH parece estar alterado. El volumen cerebral y cerebelar totales son menores en los pacientes con TDAH, que además presentan una menor cantidad de sustancia gris (12,13). Las estructuras en áreas frontales y prefrontales, (encargadas de las mencionadas

funciones ejecutivas como la planificación, inhibición de la respuesta, memoria de trabajo y atención sostenida), presentan una hipofunción, tal como se ha observado en estudios con resonancia magnética funcional. Progresivamente se han ido detectando alteraciones estructurales en otras áreas, tales como el área frontoestriada, el lóbulo temporoparietal, los ganglios basales, el cuerpo calloso, el cerebelo, la amígdala y el tálamo (9).

Además, existen factores prenatales y perinatales que se han asociado con una mayor prevalencia de TDAH, como la prematuridad, el bajo peso al nacer, las complicaciones obstétricas y la exposición materna durante el embarazo a tóxicos, como el plomo, el tabaco, el alcohol y drogas ilegales (14-16).

Por otro lado, los factores ambientales posnatales parecen jugar un papel que recientemente se está poniendo en relieve, con estudios que muestran una influencia relevante de situaciones adversas de tipo psicosocial, que en interacción con el material genético subyacente pueden modificar la incidencia del TDAH (17).

1.1.3. Epidemiología.

Las cifras de prevalencia del TDAH que ha obtenido los diferentes estudios realizados se han visto influidas por diversos factores, como los criterios diagnósticos utilizados, el método diagnóstico, la edad de la población estudiada y otros aspectos variables según los investigadores implicados. *Polanczyk*, en 2007, determinó que la prevalencia del TDAH a nivel mundial se sitúa en el 5,2% en las personas de 18 años o menores de esta edad, similar entre diferentes regiones del mundo, salvo por las diferencias en las metodologías empleadas en los diferentes estudios, y exceptuando las diferencias observadas entre los estudios realizados en Norteamérica y Egipto/Oriente Medio (18).

El mismo grupo de investigadores analizando en otro estudio el aparente ascenso progresivo en la prevalencia del TDAH, concluyó que la prevalencia se ha

mantenido estable a lo largo de las tres últimas décadas, a pesar de su aparente variabilidad, cuando se han utilizado procedimientos diagnósticos estandarizados (19).

Además de los factores epidemiológicos asociados con el TDAH mencionados en el apartado anterior y con una relación más evidente con su etiopatogenia, existe un factor de asociación al género.

Así, en la población general, el TDAH es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino, con una proporción de aproximadamente 2:1 en los niños. Los rasgos de inatención se presentan con mayor frecuencia en el sexo femenino (1).

Por otro lado, la clínica es difícil de distinguir del comportamiento normal, que puede ser variable antes de los 4 años. Además, la repercusión funcional es mayor en la escuela primaria, tanto por las exigencias académicas como comportamentales, lo cual supone que sea entonces cuando el cuadro empieza a llamar la atención de padres y cuidadores (1).

1.1.4. Impacto.

El impacto del TDAH sobre las personas afectas del mismo, se puede observar en diferentes aspectos, como el fracaso escolar, problemas de autoestima, dificultades de relación interpersonal, conducta antisocial, accidentes de tráfico, abuso de sustancias, obesidad y menor éxito laboral (20,21).

El principal coste del TDAH es desde luego personal, dada su influencia sobre la calidad de vida de las personas que lo padecen y en su entorno más inmediato. Aunque resulta difícil de cuantificar, la revisión de los estudios realizados sobre este tema nos permite asegurar que existe una importante merma en la calidad de vida de los pacientes menores afectos de TDAH, proporcional a la gravedad de los síntomas presentados, mientras que un tratamiento efectivo mejora la calidad de vida (22).

Otros estudios han analizado el coste económico que supone el TDAH en los menores a nivel asistencial, como el de *Braun* en Alemania (23), o para el conjunto de la sociedad, como el de *Le* para Holanda para el año 2011, y que estimó unos costes entre 9 860 y 14 483 euros por paciente al año, lo cual representó en ese país entre 1041 y 1529 millones de euros anuales. En estos importes se incluyeron tanto el coste en el sistema educativo (del 42% al 62% del total según la estimación), el coste sanitario derivado de la atención a los pacientes (8-25%), y la atención social a éstos (0,3-0,4%). Pero también se valoró los costes de la atención a sus familias por procesos sanitarios derivados del TDAH (11-15%) y la disminución de su productividad (14-22%) (24). Otros estudios han estimado los costes sociales de los delitos cometidos por individuos diagnosticados de TDAH al cabo de unos años, cifrando en torno a los 2000-4000 millones de dólares el impacto en EEUU de estas actividades en el año 2000 (25).

1.1.5 Tratamiento.

Existen diversas intervenciones terapéuticas para el TDAH, tales como la orientación o la intervención psicopedagógica a padres y profesores, el tratamiento psicopedagógico, el tratamiento psicoterapéutico, y el tratamiento farmacológico. Éstas intervenciones se pueden ofrecer de forma aislada o combinada a los pacientes y a sus padres, en función de la gravedad del trastorno y de las posibilidades del medio en el que se aplique (26).

El tratamiento farmacológico consiste en la administración oral de principios activos que suponen una mejoría considerable de los síntomas nucleares del TDAH: hiperactividad, impulsividad y déficit de atención. Dado que el tratamiento no es curativo, sólo puede ser efectivo mientras se administra, lo cual, unido al hecho antes referido de que el TDAH es un trastorno de evolución crónica, hace que la administración se mantenga a menudo durante varios años, aunque periódicamente se puedan hacer pausas en la misma para actualizar la valoración de la situación clínica. En nuestro medio hay cuatro fármacos con la

indicación para el TDAH: atomoxetina, guanfacina, lisdexanfetamina y metilfenidato.

La atomoxetina es un fármaco no estimulante. Su uso está aprobado para el tratamiento del TDAH desde los 6 años en adelante, incluyendo a los adultos. La atomoxetina inhibe de forma selectiva la recaptación de noradrenalina en el espacio sináptico mediante el bloqueo del transportador presináptico de noradrenalina. Al contrario que los estimulantes, la atomoxetina no actuaría en regiones subcorticales cerebrales asociadas a la motivación y la recompensa, sino en la corteza cerebral (27). La atomoxetina se toma en una única dosis diaria, que puede administrarse por la mañana o por la noche, aunque en algunos casos, puede resultar conveniente dividir la dosis diaria en dos veces al día. Su efecto no es inmediato como sucede con los estimulantes, precisa de un periodo de varias semanas para que se aprecie su efecto terapéutico, y ha de tomarse de forma ininterrumpida para lograrlo.

La guanfacina es otro fármaco no estimulante. Su uso está aprobado para el tratamiento del TDAH desde los 6 años hasta los 17 cuando los estimulantes no son adecuados, no se toleran o han mostrado ser ineficaces (75). La guanfacina es un agonista α_2 que actuando sobre estos receptores cerebrales en las neuronas piramidales del córtex prefrontal, e involucrando asimismo mecanismos glutamatérgicos, permite un mayor control sobre la conducta y la atención del paciente (76). En España, disponemos para la citada indicación de una formulación de liberación prolongada que se administra una vez al día. Tal como sucede con la atomoxetina, precisa de al menos 2 semanas para poder expresar su efecto terapéutico, y ha de tomarse de forma continua para lograrlo.

La lisdexanfetamina es un estimulante que está indicado como parte de un programa de tratamiento integral para el TDAH en niños a partir de 6 años, cuando la respuesta al tratamiento previo con metilfenidato se considere clínicamente inadecuada. Además bloquear la recaptación de dopamina y noradrenalina, libera dopamina al bloquear el transportador vesicular de

monoaminas (27). La lisdexanfetamina se toma en una dosis única por la mañana.

1.1.5.1. Metilfenidato.

El metilfenidato es un estimulante del sistema nervioso central (una sustancia psicoactiva sobre la corteza cerebral que eleva el nivel de las catecolaminas a dicho nivel). El metilfenidato incrementaría las concentraciones de noradrenalina y dopamina en la corteza frontal y regiones subcorticales asociadas con la motivación y la recompensa de acción por el que reduce los síntomas en el TDAH. Se produce una inhibición selectiva del transportador presináptico de dopamina, inhibiendo la recaptación para la dopamina y noradrenalina (27).

El metilfenidato está aprobado como parte del tratamiento integral del TDAH cuando éste se inicia entre los 6 y los 18 años cuando otras medidas son insuficientes, y para la continuación del tratamiento en adultos, según se recoge en su propia ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento (28). En España, está comercializado como formulaciones de liberación inmediata, liberación modificada y de liberación prolongada.

El metilfenidato de liberación inmediata precisa de tres dosis al día para obtener una duración del efecto terapéutico de 12 horas diarias de forma ininterrumpida. La administración de varias dosis puede presentar algunas desventajas, como la posibilidad de olvidar alguna toma y la más que probable necesidad de alguna toma se realice en el entorno escolar, en donde a menudo no tienen obligación o posibilidad de administrarlo, y existe el riesgo de estigmatización del niño al tomar la medicación delante de sus compañeros (27).

Es por ello que se comercializaron posteriormente formulaciones de liberación modificada (8h de duración) y prolongada (12 h de duración) con el objetivo de conseguir una mayor duración del efecto con una dosis única. Estos fármacos se

toman una vez al día por la mañana, consiguiendo un efecto similar al de la administración de varias dosis consecutivas a lo largo del día de metilfenidato de acción inmediata (27).

Los efectos adversos más frecuentes del metilfenidato son: pérdida de apetito y de peso, insomnio, ansiedad, inquietud, nerviosismo, cefaleas, estereotipias motoras, tics, incremento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, siendo mucho más raras las psicosis y la manía inducidas por el fármaco (26).

El metilfenidato es el fármaco que más tiempo lleva usándose para tratar el TDAH, unos 50 años, y actualmente es el más prescrito para tratar este trastorno (29). El metilfenidato resulta efectivo en reducir los síntomas nucleares del TDAH y los problemas de conducta en niños con TDAH (27). Asimismo, su administración a pacientes afectados de TDAH favorece la evolución a largo plazo, disminuyendo la repercusión negativa que este trastorno ocasiona en las vidas de los pacientes que lo padecen (20).

Sin embargo, la administración continua del tratamiento con metilfenidato por parte del paciente y de sus padres resulta fundamental para mantener ésta efectividad (30), dado que como se ha referido anteriormente, el efecto terapéutico de la administración puntual del metilfenidato no es permanente, si bien la mejoría clínica experimentada y la mejoría en el impacto de la clínica sobre el entorno puede tener una cierta inercia funcional. Además, que ésta administración se haga de forma correcta según la prescripción con una buena adherencia terapéutica, resulta asimismo un factor relevante en la efectividad del tratamiento (31).

En los menores de edad, la administración de esta medicación, que puede llegar a tener que administrarse hasta tres veces diarias, en función de la formulación prescrita, depende de los padres, que son los responsables del correcto cumplimiento de los tratamientos, aunque la colaboración por parte del menor indudablemente posibilita y facilita un correcto cumplimiento.

12 La persistencia en el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.

Dentro del estudio general del cumplimiento terapéutico en medicina, se han venido manejando parámetros como la adherencia, que tiene en cuenta la cantidad de días de correcta ejecución del tratamiento prescrito. Sin embargo, los resultados clínicos de un tratamiento se ven afectados no sólo por cómo tomen los pacientes su medicación, sino por cuánto tiempo lo hagan de forma continua. Por esa razón, en los últimos años se ha comenzado a utilizar el término persistencia (32). La persistencia terapéutica es la toma de la prescripción por parte del paciente de forma ininterrumpida, por lo que la no-persistencia consiste por tanto en la interrupción de dicho tratamiento por parte del paciente (33), es decir, lo que se conoce habitualmente como abandono del tratamiento.

En el caso del TDAH, la mayor parte de las prescripciones farmacológicas se realizan con fármacos estimulantes (34,35), grupo farmacológico que en España está constituido por el metilfenidato (el más prescrito con abrumadora diferencia, y por imperativo administrativo, ya que la lisdexanfetamina solo puede ser prescrita si el tratamiento con metilfenidato fracasa) y la lisdexanfetamina, por lo que resulta importante, en lo que se refiere al tratamiento del TDAH, conocer qué tasas concretas de persistencia y no-persistencia presentan los tratamientos con estos fármacos.

En lo referente a los artículos a nivel internacional que han valorado la tasa de no-persistencia en el tratamiento del TDAH con estimulantes, se realizó una revisión de los estudios observacionales disponibles hasta la fecha en los que se analice esta variable en menores, y aquellos factores que se asocien al resultado (Tabla 1). Se puede apreciar que existe gran variabilidad en sus tiempos de seguimiento y resultados, ya que en un tiempo comprendido entre 6 meses y alrededor de 6 años, los autores encontraron tasas de no-persistencia oscilando entre el 19 y el 60% (Tabla 1), lo cual, en cualquier caso, representa una limitación importante en el tratamiento del TDAH.

Tabla 1: Estudios observacionales en menores con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, valorando la tasa de no-persistencia en tratamientos con estimulantes.

Referencia	País	Dispositivo	Diseño	Facultativo	Seguimiento (años)	n	No-persistencia (%)	Factores asociados
Bahmanyar et al., 2013 (35)	Suecia	Atención Especializada	Prospectivo	Psiquiatras, psiquiatras infantiles y neuropediatras	2	5915	47.62	Mayor edad, menos contactos médicos, otros trastornos psiquiátricos
Hodgkins et al., 2011 (36)	Holanda	Atención Primaria y Especializada	Retrospectivo	MAP, pediatras, psiquiatras y otros especialistas	1	4909	60.0	Medicamentos utilizados, tipo de médico prescriptor
Braun et al., 2013 (23)	Alemania	Atención Hospitalaria, Especializada y Primaria	Retrospectivo	MAP, psiquiatras y otros especialistas	1	786	36.0	Menos contactos médicos, menor número de prescripciones farmacológicas, costes asociados más altos
Atzori et al., 2009 (37)	Italia	Atención Especializada	Prospectivo	Psiquiatras	3	134	53.7	Ninguna comorbilidad, mayor edad, género masculino, vivir con ambos padres
Beau-Ledjstrom et al., 2016 (34)	Reino Unido	Atención Primaria	Retrospectivo	MAP	1	9451	23	Mayor edad
McCarthy et al., 2012 (38)	Reino Unido	Atención Primaria	Retrospectivo	MAP	5.9 (media)	610	58.7	N/C
Zetterquist et al., 2013 (39)	Suecia	No especificado	Retrospectivo	No especificado	1	4237	19	N/C
Winterstein et al., 2008 (40)	EEUU	Atención Hospitalaria y Especializada	Retrospectivo	No especificado	0.5	40,052	52.6	N/C

N/C, no calculado en el estudio.

Es por ello que es necesario para el clínico cuantificar con precisión esa importante variable de éste proceso terapéutico, y conocer específicamente cuáles son los factores que se asocian a una variación en la persistencia en el tratamiento farmacológico del TDAH.

1.2.1 Factores basales asociados.

Dentro de los factores que juegan un papel en la persistencia en el tratamiento del TDAH con estimulantes, se han distinguido dos grupos.

En primer lugar, se expondrán aquellos factores que forman parte de las características intrínsecas del individuo, y son por tanto no modificables.

Estos factores pueden permitir identificar los grupos que más probabilidades tienen de interrumpir el tratamiento, de forma que se pueda incidir especialmente en ellos con las medidas a tomar para mejorar la persistencia, y que en buena parte se mencionan en el siguiente apartado de “factores añadidos”.

Paso por tanto a enumerar y analizar estos factores asociados a la no-persistencia, también reseñados en la Tabla 1, junto a los estudios referenciados:

Mayor edad

Tanto el estudio de *Beau-Ledjstrom* (34), como en el de *Bahmanyar* (35), a mayor edad menor tasa de persistencia en el tratamiento con estimulantes, resultado reproducido por *Atzori* (37) de forma específica para el metilfenidato.

La experiencia clínica nos muestra que muchos pacientes tratados exitosamente con metilfenidato, rehúsan continuar con el tratamiento una vez entran en la adolescencia (lo mismo que sucede con otras patologías médicas). Entre los motivos referidos para abandonar el tratamiento están el descuido, el estigma, efectos adversos, miedo al daño cerebral, disgusto con su conducta bajo tratamiento (menor espontaneidad) o incompatibilidad con tóxicos consumidos (41).

El que los pacientes más jóvenes tengan una mejor tasa de persistencia puede deberse además a que cuentan con una mayor supervisión e influencia por parte de sus padres, que sí apoyan el tratamiento.

Género masculino

Atzori (37) encontró una predisposición a una menor persistencia en varones con respecto a mujeres en su estudio, si bien éste es un resultado que no se ha replicado en otros estudios o revisiones (42).

Vivir en familia monoparental, con abuelos, o en familia de acogida

Este factor también mejoró la persistencia en el estudio de *Atzori* (37), hecho que explican por el mayor protagonismo que adquiere el tratamiento farmacológico frente a estrategias psicoeducativas y de orientación, en familias sin ambos padres.

Número de contactos médicos

La asociación entre un menor número de contactos médicos con una mayor tasa de no-persistencia en los pacientes tratados con estimulantes para el TDAH, que se puede observar en los estudios de *Bahmanyar* (35) y *Braun* (23), puede deberse a que los pacientes con peor cumplimiento, acuden menos a consulta.

Comorbilidades

Sin embargo, hubo discordancia entre la asociación de las comorbilidades con la tasa de no-persistencia. Mientras que *Bahmanyar* (35) observaba una asociación entre la comorbilidad y una menor persistencia, *Atzori* (37) recibía los resultados opuestos, pero dada la heterogeneidad de los diseños de los estudios realizados en este campo, no es posible la comparación entre ellos.

1.2.2 Factores añadidos asociados.

A continuación, se expondrán aquellos factores, que por sobreañadidos, podrían resultar modificables y, por tanto se reviste de interés una hipotética actuación sobre ellos, sobre todo en aquellos pacientes que reúnan alguno de los factores basales, y por tanto con probabilidades de una menor persistencia.

La efectividad del tratamiento

La efectividad resulta crucial para mejorar la persistencia, tanto en el caso del TDAH como en cualquier enfermedad. Si el tratamiento no es efectivo, el paciente pierde la motivación necesaria para continuar con el mismo, que siempre requiere un esfuerzo, aun cuando no haya efectos adversos presentes. Para mejorar la efectividad, conviene elegir el fármaco que mejor se adecue a las características del paciente. Si bien todos tienen una efectividad similar en los estudios realizados, la posología puede optimizar ésta en función de las rutinas diarias y dificultades personales (para, por ejemplo tragar un comprimido). Asimismo, la dosis debe ser adecuada para lograr un efecto real con el mínimo de efectos adversos. Para optimizar los resultados en lo que a la efectividad se refiere, es necesario haber explicado correctamente al paciente o a sus padres las expectativas que pueden tener acerca del mismo, explicarles también cómo se puede verificar la efectividad del tratamiento por métodos lo más objetivo posibles, y planificar una serie de controles sistemáticos de los mismos que coincidan con los contactos médicos (33,37,43).

Efectos adversos

Los efectos adversos son otro factor que implica una importante influencia en la persistencia del tratamiento por motivos obvios. Existen diferencias entre los

efectos adversos y las contraindicaciones de los diferentes fármacos que tratan el TDAH, pero incluso entre las diferentes formulaciones del metilfenidato, puede haber diferencias importantes que dependan de nuevo de la posología o cantidad de tomas diarias, así como algunas diferencias idiosincrásicas difíciles de justificar *a priori* pero que marcan la diferencia entre seguir con el tratamiento o interrumpirlo. Para poder alcanzar una optimización en este terreno, resulta recomendable realizar una exploración cardíaca previa (más o menos exhaustiva en función de datos como si existen antecedentes de cardiopatía congénita en la familia o de síntomas posiblemente cardíacos en el paciente), control de peso, talla, tensión arterial y frecuencia cardíaca, iniciar el tratamiento con metilfenidato a dosis bajas en aumento progresivo, y realizar controles de las constantes de forma periódica tras el inicio del tratamiento. El paciente o sus padres deben tener una información completa sobre los posibles efectos adversos, su relevancia médica, sobre cómo actuar en el caso de que aparezcan, y tener un contacto frecuente con el paciente sobre todo al principio del tratamiento, así como accesibilidad para que comunique cualquier efecto adverso que detecte, sobre todo al inicio del tratamiento, dado que la mayor parte de los mismos aparecen en las dos primeras semanas de tratamiento con metilfenidato (37,43).

Formulaciones

Las formulaciones de metilfenidato de larga duración consiguen un efecto similar a las formulaciones de liberación inmediata, con una sola toma diaria. El metilfenidato ha sido el estimulante más estudiado, por ser el primero con la indicación para tratar el TDAH, y también por ser el más utilizado. Se han comparado las prestaciones de las diferentes formulaciones en diversos estudios, y en los que valoran la persistencia, se ha concluido que las formulaciones de larga duración favorecen ésta, al parecer por su mayor comodidad, sensación subjetiva de tomar menos medicación, y menor necesidad de supervisión por parte de los padres (23,43,44).

Relación médico-paciente-padres

Por otro lado, y de forma coherente con lo referido anteriormente en los correspondientes apartados de efectividad y efectos adversos, otros autores han determinado que si la prescripción se realiza con una buena relación médico-paciente-padres, se mejora la adecuación del tratamiento farmacológico del TDAH infantil (45-47), es decir, una implicación activa del paciente y sus padres en el tratamiento. Esta observación se explica porque una valoración cuidadosa e individualizada, una adecuada información sobre el TDAH a los padres y al paciente, sobre las alternativas terapéuticas, entre las cuales se encuentra la farmacológica, y finalmente una decisión compartida acerca del plan terapéutico, redundan en un mayor conocimiento e implicación en lo que se está haciendo para ayudar al paciente. Esto mejora el compromiso en el tratamiento, y establece un vínculo terapéutico más sólido que puede resistir a las dudas e imprevistos que puedan surgir durante el camino de un tratamiento, que como se ha explicado anteriormente, puede ser muy prolongado.

Tipo de profesional sanitario

El tipo de profesional sanitario que ha realizado la prescripción jugó un papel en el estudio de *Hodgkins* (36), debido a que las prescripciones realizadas por psiquiatras favorecían una mayor persistencia que aquellas realizadas por médicos de cabecera. El tratamiento especializado ofrece recursos y habilidades dirigidas específicamente a este trastorno, y resulta lógico que eso mejore la atención. Esto es coherente con el anterior punto, en el que la construcción de una relación terapéutica en la que se aporten informaciones y opciones suele aportar una mejor persistencia, y también en conexión con los puntos anteriores de efectividad y efectos adversos.

Costes económicos

Los mayores costes asociados al TDAH, también se vieron asociados en el estudio de *Braun* (23) a mayor no-persistencia, debido a los gastos subsiguientes a no tratar el TDAH, a pesar de asociarse también a menos visitas al médico y a menores prescripciones.

1.3 Consentimiento informado.

En la actualidad prima la relación médico-paciente de estilo colaborativo, de forma que el facultativo informa y orienta, pero la decisión final debe ser tomada por el paciente o sus padres. Por ello, la forma de informar y tomar decisiones terapéuticas puede influir sobre el cumplimiento terapéutico de los padres del paciente y el propio paciente, y en este punto puede jugar un papel fundamental el consentimiento informado.

1.3.1 Procedimiento.

El consentimiento informado supone la autorización de una actividad, basándose en el entendimiento de lo que esta supone, de forma que la persona controla si se lleva a cabo o no (48).

Así, en el caso de los menores de edad, este procedimiento implica la aprobación del representante legal del paciente y del propio paciente si este es competente para hacerlo (49).

En España no es obligatorio realizarlo por escrito salvo en el caso de intervenciones de riesgo (intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores y, en general, aplicación de procedimientos que suponen

riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente) (50).

El paciente recibirá el formulario al menos 24 horas antes de la intervención acerca de la cual se le informa y debe autorizar, y conviene disponga incluso de más tiempo para leer y consultar las dudas que se le presenten acerca de la misma. Todo ello, en plenas facultades, y nunca cuando ya se encuentre en el quirófano o en el lugar donde se vaya a realizar el procedimiento, salvo que éste sea urgente (51).

La autorización y el acto de la firma debe ser realizado únicamente por el propio paciente, salvo en los siguientes supuestos (50-52), según los cuales se puede dar el consentimiento por sustitución:

1. En caso de incapacitación del paciente en el momento de tomar la decisión, el familiar de grado más próximo podrá efectuar el consentimiento (cónyuge, pareja de hecho o familiares), o si esto no es posible, una persona allegada.
2. Cuando exista una incapacitación legal, como en los menores de edad, el representante legal (los padres, en su caso) podrá tomar la decisión oportuna, habiendo demostrado previamente estar legalmente facultado para hacerlo.
3. Si el menor estuviera emancipado, podrá dar él mismo su consentimiento.
4. Si la decisión fuera a ser tomada por el representante legal de un menor y ésta fuera claramente perjudicial para éste, se deberá informar a la autoridad competente según se especifica en la legislación civil.

5. Si existiera una persona en la cual el paciente hubiera delegado con anterioridad el derecho de realizar el Consentimiento Informado, ésta persona podrá ejercer tal derecho.

Una vez realizado el Consentimiento Informado, el documento firmado pasará a ser confidencial, y parte de la Historia Clínica del paciente. Éste podrá revocar su consentimiento en el momento que lo considere oportuno, debiendo entonces firmar en el espacio reservado para ello. En este caso, no se podrá realizar el procedimiento en cuestión hasta que el paciente no vuelva a firmar un nuevo documento de Consentimiento Informado (53).

El formulario del Consentimiento Informado estará redactado en un lenguaje claro, accesible al paciente y no excesivamente técnico, que pueda ser comprensible para personal no técnico, y deberá incluir la siguiente información (51):

- Nombre y explicación del procedimiento que le propone al paciente, en un lenguaje accesible para él.
- Beneficios que el paciente puede esperar del procedimiento en términos generales y a nivel específico.
- Otras opciones que se podrían plantear para lograr los mismos objetivos, aunque ésta no sea la elección del facultativo que propone la intervención, de forma que el paciente no se vea obligado a elegir lo que se le propone por falta de alternativas. En el caso del metilfenidato, estas alternativas comprenden otros fármacos pero también intervenciones no farmacológicas como la terapia cognitivo-conductual.

- Resultados probables de no realizar la intervención propuesta, en base a los riesgos que corre el paciente si no accede a llevarla a cabo, y que normalmente se producen cuando no se trata la patología que se pretende abordar.
- Efectos adversos que pueden aparecer en el transcurso del procedimiento, clasificados según la frecuencia con que pueden aparecer, apreciándose como los riesgos que asume el paciente al inicio el tratamiento en cuestión. Además, se especificarán las precauciones que se deben aplicar para minimizar los riesgos durante la intervención.
- Contraindicaciones del tratamiento, especificando las que afecten al paciente en particular en base a su situación clínica y antecedentes. Esta información debe ser aportada y cumplimentada por el facultativo responsable, que se halla en posesión de la citada información.
- Declaración de consentimiento por medio de la firma del paciente y/o su representante legal, en un apartado donde consten lugar, fecha, sus datos y los del facultativo, que también firmará.
- Revocación del consentimiento. A continuación del apartado anterior, y consignando los mismos datos, el consentimiento podrá ser revocado en cualquier momento, sin que ello suponga perjuicio para la atención que el paciente pueda recibir por el sistema en adelante.

El paciente debe disponer de tiempo y accesibilidad al facultativo que le suministre el formulario, para formular cuantas preguntas le sean necesarias.

Asimismo, es recomendable que no tome la decisión inmediatamente, sino que lo medite y consulte en el entorno familiar. La firma del paciente debe constar en todas las hojas del documento de Consentimiento Informado cuando este conste de más de una (53).

1.3.2 Práctica habitual en nuestro entorno.

En la actualidad, para la realización de un tratamiento farmacológico con psicofármacos en población infantil y adolescente, se considera una buena práctica realizar un proceso de consentimiento informado oral (54). Éste consiste en realizar primero una psicoeducación acerca del TDAH, en la que se incluye explicar el trastorno, el pronóstico, y en definitiva todo lo mencionado anteriormente en la parte informativa del consentimiento informado, tras la cual los padres del paciente deben aceptar el mismo siguiendo un modelo de decisión compartida con el prescriptor. Éste deberá registrar en la historia clínica todo el procedimiento seguido, así como el consentimiento de los padres a seguir adelante con el tratamiento, que podrán revocar en cualquier momento (55).

En nuestro medio, en el año 2011, la Consellería de Sanidad de la Comunidad Valenciana publicó una serie de documentos de consentimiento informado, entre los que se incluía los de tratamiento con varios psicofármacos, entre ellos el del metilfenidato (ver Anexo 1), si bien, dado que no existe la obligación legal de usar el consentimiento informado por escrito en el tratamiento habitual con metilfenidato, su uso es voluntario por parte de los clínicos y por tanto irregular.

En lo referente a la legislación española, y como se ha mencionado antes, ésta no obliga a realizarlo por escrito salvo en el caso de intervenciones de riesgo (intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores y, en general, aplicación de procedimientos que suponen riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente) (50).

Es por ello que en nuestro medio por lo general se tiende a actuaciones heterogéneas en el terreno del consentimiento informado. Sin embargo, y más allá de la obligación legal de llevarlo a cabo, el procedimiento de consentimiento informado escrito aporta una información estructurada y protocolizada, requiriendo además de los padres del paciente (e incluso del propio paciente) su autorización también escrita al tratamiento con un periodo de reflexión previo de al menos 24 horas, como se ha explicado en el anterior apartado, por lo que puede resultar en una mejor calidad informativa y una mayor implicación en el tratamiento, llegando a influir por tanto en el cumplimiento del mismo.

1.3.3 Relación médico paciente.

Los avances en los derechos civiles acontecidos desde mediados del siglo XX y el nacimiento de la bioética han supuesto importantes cambios en la relación médico-paciente. El principio de autonomía del paciente ha transformado el escenario paternalista vigente hasta hace relativamente pocos años, abriéndose paso un estilo colaborativo, en el que el facultativo informa y orienta, pero la decisión final debe ser tomada por el paciente (56).

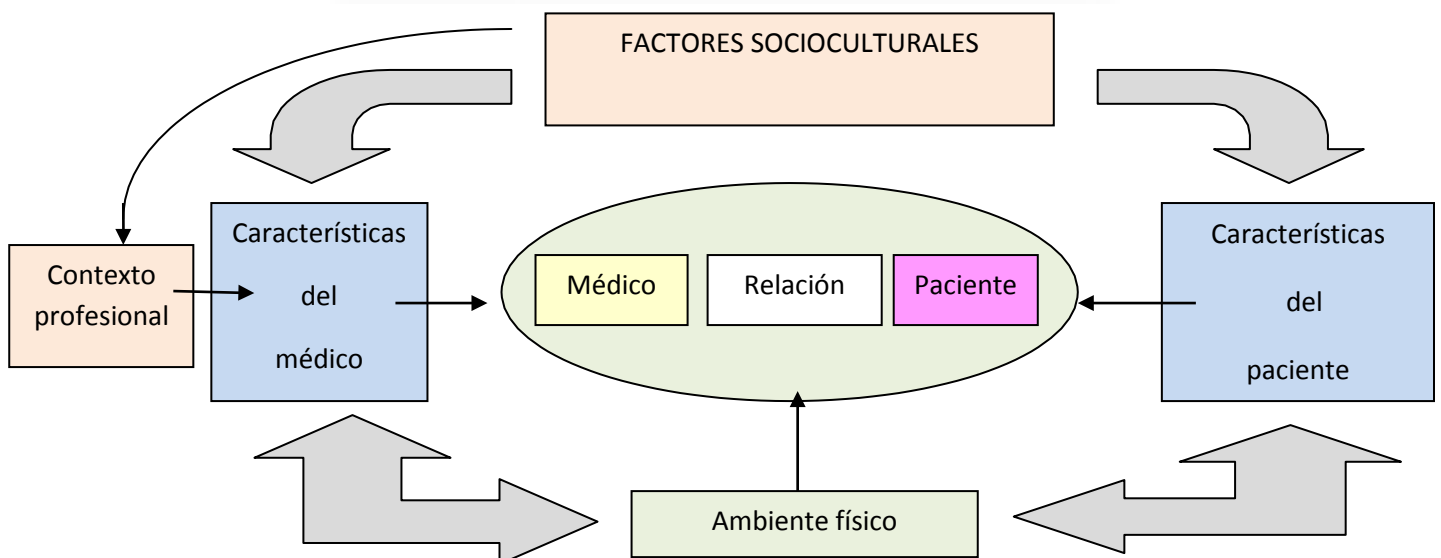
Previamente a estos cambios, el paciente era visto como incapaz de decidir acerca de cuestiones médicas, aunque estas le afectaran de forma decisiva. Informar a los pacientes solo servía para minar la fe que éstos debían sentir por los médicos y que resultaba esencial para el proceso curativo puesto que estos tomaban las decisiones, papel en el cual se encontraban cómodos. Los médicos incluso se encontraban separados social, económica y políticamente de sus pacientes. Desde entonces, sin embargo, se ha experimentado un cambio importante en la relación terapéutica, observándose una transición de este modelo paternalista, a uno colaborativo, en el que prima la autonomía, y por ello centrado en el paciente (57). Esto ha desembocado en una alianza terapéutica que maneja no solamente parámetros de conocimiento científico por parte del

médico, sino de una comunicación con el paciente que le informe y acompañe en el proceso de la enfermedad, también para tomar decisiones.

Balint (58), en 1969, argumentó que el paciente y no la enfermedad debería ser el foco primario de la medicina, de la misma forma que el objetivo primario del médico es escuchar al paciente para identificar cuál es el problema “real”, en lugar de simplemente fijarse en síntomas y signos.

Mead y Bower (59) apuntaron que numerosos factores podían influir en la relación médico paciente, que ellos postulan debe ser centrada en el paciente. En la figura se puede apreciar en el centro la relación médico-paciente como una relación bilateral, que se inclinará más hacia el médico o el paciente en función de los factores que les rodean. De forma más inmediata y cercana, sus propias características personales, y el entorno físico que les rodea, y de forma más alejada las influencias socio-culturales que interaccionan con todo lo demás (Figura 1).

Figura 1: La relación médico-paciente.



Adaptado de *Mead y Bower* (2000) (59).

La toma de decisiones compartida entre el médico y el paciente determinará el mejor y más apropiado curso de acción para un individuo concreto. El médico en el modelo centrado en el paciente se sitúa de forma ideal formando un puente entre el mundo de la medicina y las necesidades y experiencias personales de sus pacientes (57).

La alianza terapéutica, consecuencia natural de este cambio en el paradigma de la relación médico paciente, provee de un entendimiento común de los objetivos y requerimientos del tratamiento, que resulta crucial en cualquier terapia, tanto física como psicológica. Por ello, la toma de decisiones compartidas también hace avanzar hacia una mejor detección de las necesidades de los pacientes, y mejorar la adherencia al tratamiento en la medicina en general (60,61) y en la salud mental en particular (62-64).

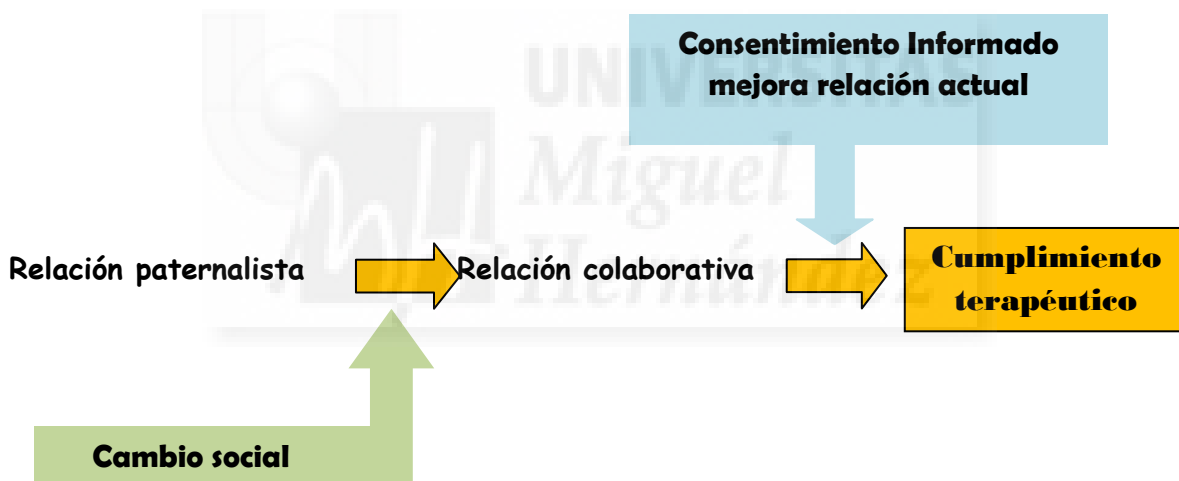
Como ya se ha indicado en el apartado 1.2.2., una buena relación médico-padres-pacientes, mejora también el cumplimiento terapéutico farmacológico del TDAH infantil. Sin embargo, los niveles de decisión compartida en la práctica habitual son todavía bajos, tal como refieren *Brinkman* et al (65). Esto se debe probablemente a que a pesar del cambio de modelo de relación médico-paciente, todavía nos encontramos en un punto de transición entre los modelos paternalista y colaborativo en lo que a la práctica habitual y cotidiana se refiere.

El consentimiento informado, si es llevado a cabo de forma adecuada por el profesional responsable, con un documento inteligible por el paciente, la oportunidad por parte del mismo de ver respondidas sus dudas, además de contar con tiempo para reflexionar, y, en definitiva, que éste tenga la oportunidad de explorar sus opciones y tomar una decisión con un alto grado de autonomía (que no es lo mismo que en soledad), resulta ser el paradigma de la decisión compartida en el proceso terapéutico (66). Por ello, el procedimiento de consentimiento informado, también en el inicio de los tratamientos, puede mejorar la relación médico-paciente en la actualidad sociológica, en que debemos adaptar

nuestra práctica clínica al nuevo modelo colaborativo, frente a una práctica meramente directiva en la que se indica al paciente lo que debe hacer.

Así, y dado que la mejora en la relación redundará en una mejoría en el cumplimiento terapéutico del tratamiento estimulante del TDAH, tal como se ha indicado anteriormente, cabe postular que la aplicación del consentimiento informado, como intervención estructurada de toma de decisiones compartida, puede mejorar el cumplimiento terapéutico (Figura 2), y por tanto aumentar la persistencia en este tratamiento.

Figura 2: Relación medico paciente y vinculación propuesta con el consentimiento informado.



1.3.4 Efecto nocebo.

El objetivo final de los tratamientos administrados a nuestros pacientes es, entre otros, que el paciente obtenga una mejoría subjetiva de sus síntomas.

A pesar de ello, al explicar a los pacientes los posibles efectos adversos que pueden sufrir como consecuencia del tratamiento, como por ejemplo durante el

proceso de un consentimiento informado, podemos inducir el efecto nocebo.

Este efecto consiste en la aparición de efectos adversos inducidos por la mera información acerca de los mismos, y su paradigma son los efectos adversos que aparecen con mayor frecuencia durante la administración de un placebo si la explicación acerca de los mismos es extensa. Este efecto, relacionado con expectativas negativas y la ansiedad de los pacientes, provoca mayor malestar subjetivo, y desemboca en peor adherencia al tratamiento y necesidad de más atención médica (67).

Este mismo efecto ha sido constatado en el campo de la salud mental infanto-juvenil por *Rojas Mirquez* (68), que valoró el efecto nocebo en menores tratados con antidepresivos en una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, observando la misma tasa de efectos adversos en los pacientes tratados con fármacos que en los tratados con placebo. Es por esto que se ha generado controversia acerca de qué actitud es la mejor ante esta cuestión, concretamente cuánta información debemos de dar a nuestros pacientes antes de empezar un tratamiento. Por un lado, y tal como se ha desarrollado anteriormente, una información extensa puede mejorar la relación médico-paciente y fortalecer la alianza terapéutica. Por otro, un aumento de los efectos adversos producidos por la misma información puede aumentar el abandono de la medicación.

1.4 Impacto de la relación médico-paciente en el cumplimiento terapéutico de metilfenidato en pacientes con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.

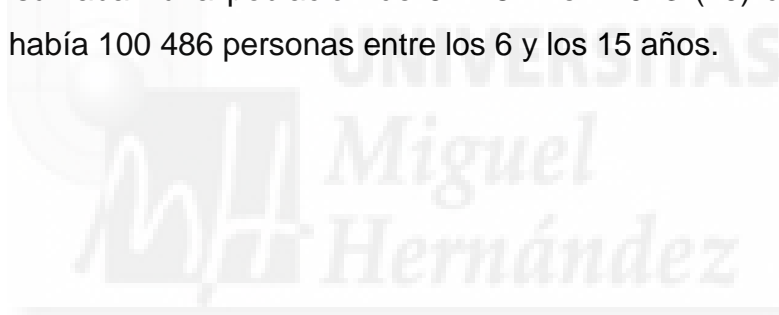
El consentimiento informado se ajusta a los parámetros actuales de relación centrada en el paciente, colaborativa y respetuosa con el principio de autonomía del paciente. Algunos estudios han evaluado el impacto de la relación médico-paciente en el cumplimiento terapéutico, y existe una relación de éste con la tasa de persistencia en el tratamiento con metilfenidato de los pacientes con TDAH. Sin embargo, en la literatura científica no hemos encontrado trabajos de investigación

que hayan evaluado el impacto del consentimiento informado en la falta de persistencia del tratamiento con metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH.

1.5 La provincia de Alicante.

Al sureste de España se encuentra la Comunidad Valenciana, la cual tenía una población de 4 980 689 habitantes en el año 2015 (69). La provincia de Alicante, la más septentrional de las tres que componen la Comunidad Valenciana, tenía en 2015 una población total de 1 855 047 (69). La provincia de Alicante se organiza sanitariamente en 10 departamentos de salud, cada uno de ellos disponiendo de un hospital de referencia, y en principio unas demandas sanitarias similares.

Los departamentos de Alicante-Hospital General, Elche-Hospital General, Marina Baja, y Alcoy sumaban una población de 921 827 en 2013 (70) de los cuales se estimaba que había 100 486 personas entre los 6 y los 15 años.



2. OBJETIVOS.





OBJETIVO PRINCIPAL.

Esclarecer si existe asociación entre el procedimiento de consentimiento informado para tratamiento psicofarmacológico con metilfenidato avalado por la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública y la tasa de persistencia para este tratamiento por parte de la población infanto-juvenil de nuestro entorno que padezca Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Analizar los procedimientos de consentimiento informado utilizados por la sanidad pública valenciana en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Analizar la tasa de persistencia del tratamiento psicofarmacológico con metilfenidato.

Identificar otras variables que pudieran estar asociadas con la persistencia del tratamiento con metilfenidato en la citada población.



3. JUSTIFICACIÓN.





Dado que la falta de persistencia es un problema muy prevalente asociado a determinados factores, resulta esencial minimizarlo. En una revisión sistemática publicada en el año 2014 se concluyó que la falta de persistencia puede mejorar si el tratamiento es efectivo y cómodo de administrar (formulaciones de larga duración) y tiene una relación inversamente proporcional a los efectos adversos (33). Por otro lado, otros autores han determinado que si la prescripción se realiza con una buena relación médico-paciente-padres, se mejora la adecuación del tratamiento (44-47), es decir, una implicación activa del paciente y sus padres en el tratamiento.

En la actualidad prima la relación médico-paciente de estilo colaborativo, de forma que el facultativo informa y orienta, pero la decisión final debe ser tomada por el paciente o sus padres. Por ello, la forma de informar y tomar decisiones terapéuticas puede influir sobre el cumplimiento terapéutico de los padres del paciente y el propio paciente, y en este punto puede jugar un papel fundamental el consentimiento informado. En la actualidad, para la realización de un tratamiento farmacológico con psicofármacos en población infantil y adolescente, se considera una buena práctica realizar un consentimiento informado oral (55). En lo referente a la legislación española, ésta no obliga a realizarlo por escrito salvo en el caso de intervenciones de riesgo (50), por lo que en general en nuestro medio se tiende a actuaciones heterogéneas en el terreno del consentimiento informado, el cual puede resultar en una mejor calidad informativa y una mayor implicación en el tratamiento, llegando a influir en el cumplimiento del tratamiento. Sin embargo, y a pesar de los potenciales beneficios, existe la posibilidad de que la notificación expresa de posibles efectos adversos a pacientes o familiares que van a comenzar un tratamiento, aumenten la incidencia de los mismos por medio del efecto nocebo (68), por lo que se han de ponderar todas las actuaciones en este sentido.

Teniendo en cuenta las reflexiones anteriores sobre el consentimiento informado por escrito (mayor información y efecto nocebo), que en la literatura científica no se hayan encontrado trabajos de investigación que hayan evaluado su impacto en la falta de persistencia del tratamiento con metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH, y que en la práctica clínica habitual de nuestro medio algunos facultativos ya utilizan dicho consentimiento informado, es pertinente realizar un estudio

observacional tratando de determinar si la aplicación del consentimiento informado por escrito en este proceso terapéutico, se asocia con un aumento de la tasa de persistencia, de cara a valorar la recomendación de su uso estandarizado si se confirmara un efecto positivo sobre la misma.



4. HIPÓTESIS.





Para el objetivo principal se delimita el contraste de hipótesis a través de plantear una hipótesis nula y otra alternativa de la siguiente forma:

Ho: El procedimiento de consentimiento informado en el tratamiento con metilfenidato en pacientes menores diagnosticados de TDAH no aumenta la persistencia en el tratamiento con metilfenidato.

Ha: El procedimiento de consentimiento informado en el tratamiento con metilfenidato en pacientes menores diagnosticados de TDAH aumenta la persistencia terapéutica.





5. MÉTODOS.





Población de estudio

Pacientes diagnosticados de TDAH en los departamentos de Alicante-Hospital General, Elche-Hospital General, Marina Baja, y Alcoy de la provincia de Alicante.

Se corresponde con los niños con TDAH, diagnosticados siguiendo los criterios de la *American Psychiatric Association* (DSM-5) (1), y con una edad entre 6 y 15 años de edad que comienzan un tratamiento farmacológico con metilfenidato en los mencionados departamentos de salud de la Comunidad Valenciana. Estos departamentos pertenecen a la provincia de Alicante, región del sureste de España que tenía un total de 1 855 047 habitantes en el año 2015. La población total de estos departamentos sumaba los 921 827 habitantes (datos de 2013), de los cuales se estimaba que había 100 486 personas entre los 6 y los 15 años.

La atención sanitaria, tanto especializada como de atención primaria en salud, es universal, libre y gratuita para estos habitantes tanto para el tratamiento del TDAH como de cualquier otra patología mental. Tanto el diagnóstico como el tratamiento de los niños con TDAH se realizan por parte de las Unidades de Salud Mental Infantil de los Servicios de Psiquiatría.

Respecto a la práctica clínica de los médicos, éstos disponen de suficiente tiempo para informar a los pacientes del diagnóstico, opciones terapéuticas y fundamentar la recomendación del tratamiento farmacológico. Además, ésta sigue las directrices del Ministerio de Sanidad de España.

En la práctica clínica habitual de los Servicios de Psiquiatría de nuestra comunidad y en referencia al tratamiento farmacológico de niños con TDAH, el profesional sanitario puede (o no) emplear un consentimiento informado por escrito a la hora de iniciar dicho tratamiento para esta patología (50). De hecho, existen formularios para cada tratamiento farmacológico, incluyendo el metilfenidato. La elección del tratamiento farmacológico para el tratamiento del TDAH infantil se basa en el criterio clínico del profesional sanitario.

Diseño del estudio

Estudio de cohortes con seguimiento de 6 meses. Se seleccionaron a todos los niños diagnosticados de TDAH de los Departamentos de Salud mencionados anteriormente (*población de estudio*), que comenzaron su tratamiento con metilfenidato entre octubre de 2014 y diciembre de 2015, con edades comprendidas entre 6 y 15 años, y que además deseaban participar en el estudio. En otras palabras, nuestro diseño de muestreo fue consecutivo. Además, se excluyeron los niños que cumplían alguna de estas condiciones: estar en régimen de acogida o tutelados por el Estado, tener tratamiento farmacológico de otra patología mental, incapacidad de los padres (o persona/s con custodia legal del niño) para cumplir con el seguimiento (no tener teléfono, cambio de residencia previsto...) el uso de otra medicación para el TDAH antes o después del inicio con metilfenidato y estar o haber estado incluido en otro estudio. Para realizar el seguimiento se recogían datos al paciente aprovechando las citas a las dos semanas, a los dos meses y a los seis meses desde el inicio del tratamiento a la Unidad donde comenzó el tratamiento. El motivo de varias visitas fue que aprovechando la frecuencia de visitas habituales en estos casos en nuestro medio, se recogiera información sobre los efectos adversos de la forma más detallada posible, y no tener que fiar la información acerca de los mismos a la memoria de 6 meses de evolución. El diagnóstico de TDAH se realizó por psiquiatras especializados en Salud Mental Infantil siguiendo los criterios de la *American Psychiatric Association* (DSM-5) (1). Había un total de 7 facultativos, 5 mujeres y dos hombres, todos psiquiatras adscritos a unidades de salud mental infantil, y con un rango de 2 a 15 años de experiencia en este campo. El periodo de seis meses fue seleccionado por ser el tiempo crítico en el que se obtiene mayor tasa de abandono del tratamiento farmacológico por parte del paciente con TDAH (71). Para participar en el estudio los padres del niño tenían que firmar un consentimiento informado, el cual era firmado también por los niños con edades comprendidas entre 12 y 15 años. Notar que este consentimiento informado es para participar en el estudio y no para iniciar medicación con metilfenidato.

Variables y medidas

La variable principal de este estudio fue la no-persistencia durante el seguimiento. Ésta se definió como la interrupción del tratamiento con metilfenidato por parte del paciente, valorándose en las visitas del seguimiento (dos semanas, dos meses y seis meses). En caso de falta de persistencia se valoraba de nuevo el tratamiento del paciente, lo cual no fue analizado en este estudio, ya que el objetivo del mismo fue valorar la tasa de no-persistencia.

La variable secundaria objeto de estudio (asociación con la variable principal) fue el empleo del consentimiento informado por escrito para el tratamiento con metilfenidato, el cual era firmado por los padres del paciente. La elección de emplear consentimiento informado en este tipo de tratamiento era según el criterio del facultativo, ya que la legislación española no obliga a su utilización en este tratamiento, ya que no se considera de riesgo (50).

El resto de variables secundarias fueron: género (masculino y femenino), tipo de TDAH (inatento, hiperactivo-impulsivo y combinado), tomas diarias de metilfenidato >1 (sí o no), edad (años), severidad ICG (resultado), ADHD-rating scale (RS) cumplimentado por padres y profesores (resultado), y otros trastornos psiquiátricos (sí o no). El tipo de TDAH fue diagnosticado siguiendo los criterios del DSM-5 por parte del profesional sanitario (1). La toma de metilfenidato diaria depende de la formulación escogida por el psiquiatra, la cual puede influir en la falta de persistencia (33). Se estableció este punto de corte (1 toma), porque es el que define las formulaciones de liberación prolongada o modificada, ya que éstas tienen una única toma diaria. La edad es un factor que se ha asociado con la no-persistencia (34, 35, 37). La severidad fue medida por el facultativo con el Clinical Global Impression rating scale (o ICG) (72), la cual otorga una puntuación entre 1 (normal, en absoluto enfermo) y 7 (extremadamente enfermo). Teniendo en cuenta que nuestros pacientes ya están enfermos, el rango de valores osciló entre 2 (probablemente enfermo) y 7. El ADHD-RS consta de 18 ítems es un cuestionario sobre el comportamiento del niño en los últimos 6 meses con valores comprendidos entre 0 y 54 puntos (73). Un valor más elevado equivale a mayor gravedad de TDAH

(73). Este cuestionario fue realizado tanto por los padres del paciente como por sus profesores. Se midió la gravedad a través de estos cuestionarios, ya que podría estar relacionada con la falta de persistencia, ya que un paciente con mayor gravedad necesitaría un mayor número de contactos médicos y esto a su vez se asocia con mayor tasa de persistencia (23,35). Finalmente, dada su influencia en la falta de persistencia (35,37), fueron valoradas las comorbilidades asociadas al TDAH (1). Todas estas variables fueron medidas en el momento en el que el paciente inicia el tratamiento con metilfenidato (situación basal). Por otra parte, se determinó si el niño que había finalizado el estudio, había presentado efectos adversos al metilfenidato, con el objetivo de determinar si en alguno de los grupos existía mayor proporción de los mismos. Además, dichos efectos adversos son un factor conocido asociado con la falta de persistencia (33).

Tamaño de la muestra

Se calculó el tamaño muestral para contrastar las diferencias entre las proporciones de la falta de persistencia en los dos grupos analizados (con o sin consentimiento informado). Para ello se suponen los siguientes parámetros: error tipo I del 5%, potencia del contraste del 90% ($1-0.10$ [error tipo II]) mismo número de elementos en ambos grupos y proporción esperada de no-persistencia en el grupo de consentimiento informado del 5% y del 25% en el grupo que no lo utilizaba (datos obtenidos a través de un estudio piloto). Con estos datos el tamaño muestral necesario para realizar nuestro contraste fue de 62 pacientes por cada grupo, es decir, necesitamos un total de 124 pacientes que terminen el estudio. El estudio piloto consistió en analizar datos de 10 pacientes con cada una de las prácticas (con y sin consentimiento informado) antes de comenzar el estudio definitivo y de esa forma determinar proporciones esperadas para poder calcular el tamaño muestral.

Métodos estadísticos

El análisis descriptivo fue realizado a través del cálculo de medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas, mientras que para las cualitativas se emplearon frecuencias absolutas y relativas. Para determinar si existían diferencias entre los dos grupos (con y sin consentimiento informado escrito) se emplearon pruebas basadas en la distribución χ^2 para las variables cualitativas (*Pearson* o *Fisher*) y la prueba de la *t* de *Student* para las variables cuantitativas. Asimismo, estas pruebas fueron utilizadas para determinar los cambios en las cohortes con el tiempo y los factores asociados a los resultados, calculando los riesgos relativos (RR). Se determinó la existencia de diferencias en ambos grupos en las tasas de pérdidas en el seguimiento y en la aparición de efectos adversos a la medicación al final del estudio, a través de la prueba Z. Se determinaron los parámetros de relevancia clínica para evaluar la eficacia de la utilización del consentimiento informado por escrito sobre la tasa de persistencia: RR, reducción del riesgo relativo (RRR), reducción del riesgo absoluto (ARR) y número necesario a tratar (NNT). Éstos fueron obtenidos a través de 1000 muestras *bootstrap* (muestra con reposición del mismo número de elementos que la muestra original), de forma que se obtuvo la distribución de los mismos, lo cual aporta mayor información. Este procedimiento da mayor validez a los resultados encontrados, ya que estamos realizando en 1000 muestras nuestros resultados, lo que permite construir la distribución de los parámetros de interés y en consecuencia obtener mayor información sobre los diferentes parámetros de estudio. En caso de que existiera alguna variable que mostrara diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos analizados, los parámetros de relevancia clínica se ajustarían por dichas variables en un modelo de regresión logística binario. Todos los análisis fueron realizados con un error tipo I del 5% y de cada parámetro relevante se obtuvo su intervalo de confianza asociado (CI). Los programas estadísticos empleados fueron el IBM SPSS Statistics 19 y R 2.13.2.

Cuestiones éticas

Este estudio fue aprobado por los comités de ética asociados a los Departamentos de Salud participantes: Alicante-Hospital General, Elche-Hospital General, Alcoy y Marina Baja. Los padres de cada niño firmaron el consentimiento informado por escrito para la participación en este estudio (diferente de aquél para la iniciación del tratamiento con metilfenidato). Además, los niños con edades comprendidas entre 12 y 15 años también firmaron dicho consentimiento (requisito exigido por los comités de ética para la aprobación de nuestro estudio). Todos los procedimientos de nuestro estudio siguieron las guías de buena práctica clínica y fueron conforme a la Declaración de Helsinki (revisión 2004).



6. RESULTADOS.





Nuestra muestra estuvo formada por un total de 141 niños que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. De éstos, 73 niños sí que recibieron consentimiento informado por escrito para iniciar tratamiento con metilfenidato. En lo referente a las características descriptivas de las variables cualitativas de la muestra total (n=141), hubo 119 varones (84.4%), el tipo de TDAH más frecuente fue el combinado (n=73, 51.8%) seguido por el inatento (n=60, 42.6%), 71 niños tenían que ingerir más de una toma diaria (50.4%) y 59 tenían otra enfermedad psiquiátrica (41.8%). Las medidas y desviaciones estándar de las variables cuantitativas fueron: edad (9.3 ± 2.6 años), severidad (3.7 ± 0.8), ADHD-RS para profesores (32.0 ± 11.3) y ADHD-RS para padres (34.6 ± 10.6).

Cuando comparamos las características de los dos grupos (con y sin consentimiento informado escrito), no se encontraron diferencias significativas en el comienzo de estudio (basal) (Tabla 2), dado que los p-valores para contrastar estas diferencias se encontraban entre 0.130 y 0.877 ($p\text{-valor} > 0.05$). Por otra parte, no se encontraron diferencias tanto en la tasa de pérdidas (con consentimiento informado escrito, 6(8.2%); sin consentimiento informado escrito, 5(7.4%); $p\text{-valor} = 0.848$) como en la aparición de efectos adversos (con consentimiento informado escrito, 36(53.7%); sin consentimiento informado escrito, 31(49.2%); $p\text{-valor} = 0.734$).

Tabla 2: Análisis descriptivo y comparativo de los grupos de pacientes participantes en el estudio.

Variable	Basal		
	Grupo I n=68 n(%) / $\bar{x} \pm s$	Grupo II n=73 n(%) / $\bar{x} \pm s$	p-valor
Género masculino	60(88.2)	59(80.8)	0.225
TDAH Inatento/Hiperactivo-impulsivo	29(44.6)	37(53.4)	0.339
Tomas de metilfenidato >1 al día	36(52.9)	35(47.9)	0.553
Edad (años)	9.5±2.7	9.1±2.5	0.311
Severidad (Clinical Global Impression rating scale) ^a	3.8±0.8	3.6±0.7	0.131
ADHD-RS (Profesores) ^b	33.3±10.7	30.9±11.9	0.221
ADHD-RS (Padres) ^b	33.2±10.2	35.9±10.9	0.130
Otros trastornos psiquiátricos	28(41.2)	31(42.5)	0.877

Abreviaturas: TDAH, Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad; n(%), frecuencia absoluta (frecuencia relativa); $\bar{x} \pm s$, media \pm desviación estandar; RS, rating scale.

Grupo I, sin consentimiento informado escrito; Grupo II, con consentimiento informado escrito.

^a, Los valores para este resultado están entre 2 (probablemente enfermo) y 7 (extremadamente enfermo) (72); ^b, Estas escalas arrojan valores entre 0 y 54.

Además, el abandono del estudio fue mínimo en ambos grupos (suma 2 pacientes en el grupo de consentimiento informado y otros dos en el grupo de no intervención), probablemente debido a que la participación en el estudio no suponía ninguna diferencia con la práctica habitual de los clínicos ni un esfuerzo especial por parte de los pacientes o sus padres, sin tan solo la autorización para recoger los datos. En la Tabla 3 podemos observar que no hubo diferencias en el tiempo en la

cohorte y que ningún factor se asoció de forma significativa a la falta de persistencia, ya que todos los p-valores fueron superiores al umbral preestablecido (p-valor=0.05).

Tabla 3: Cambios en las cohortes en el tiempo y factores asociados con la no-persistencia en el estudio.

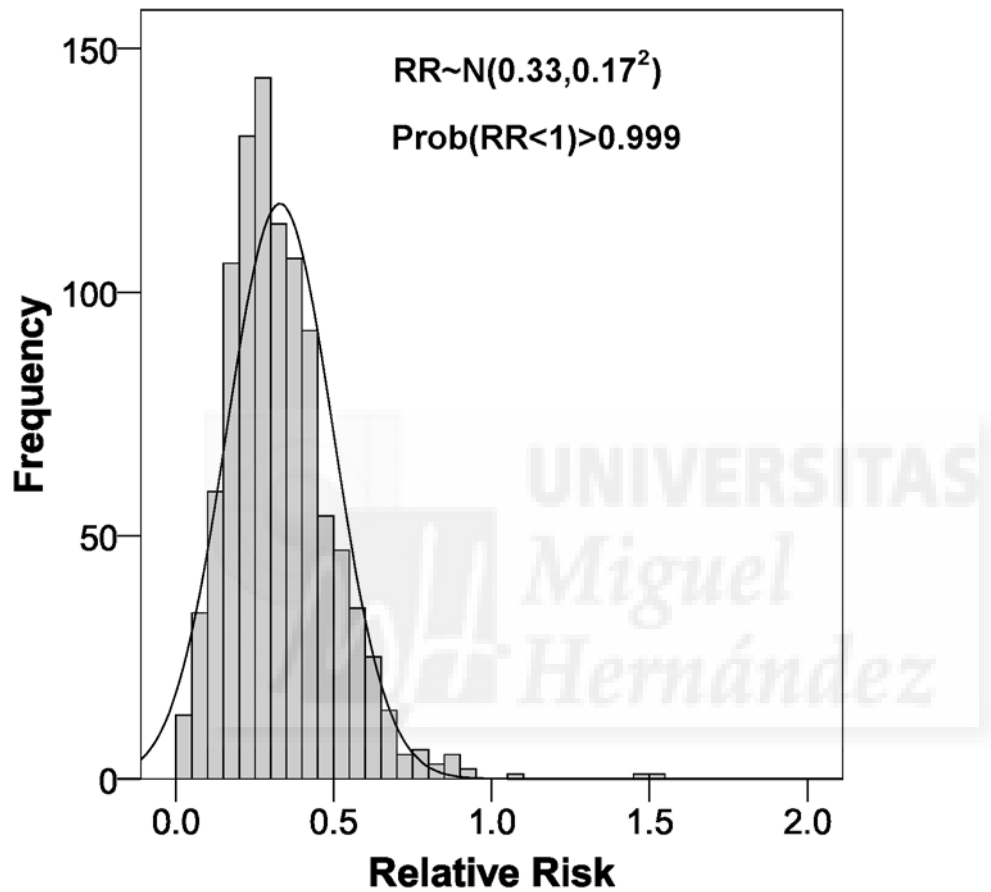
Variable	Basal n=141 n(%) / x±s	Fin de seguimiento n=130 n(%) / x±s	p-valor	RR (95% CI)	p-valor
Género masculino	119(84.4)	111(81.4)	0.955	0.97(0.31-2.99)	>0.999
TDAH Inatento/Hiperactivo-impulsivo	68(48.2)	67(51.6)	0.672	1.15(0.51-2.59)	0.736
Dosis de metilfenidato >1 al día	71(50.4)	66(50.8)	0.957	0.65(0.28-1.48)	0.295
Edad (años)	9.3±2.6	9.2±2.5	0.748	1.07(0.89-1.29)	0.457
Severidad (ICG) ^a	3.7±0.8	3.7±0.8	>0.999	1.38(0.74-2.55)	0.310
ADHD-RS (profesores) ^b	32.0±11.3	32.4±10.9	0.767	1.00(0.96-1.04)	0.909
ADHD-RS (padres) ^b	34.6±10.6	34.4±10.7	0.877	0.98(0.94-1.03)	0.389
Otros trastornos psiquiátricos	59(41.8)	54(41.5)	0.942	0.94(0.41-2.14)	0.879

Abreviaturas: TDAH, Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad; n(%), frecuencia absoluta (frecuencia relativa); x±s, media ± desviación estándar; RS, rating scale.

^a, Los valores para este resultado están entre 2 (probablemente enfermo) y 7 (extremadamente enfermo) (72); ^b, Estas escalas arrojan valores entre 0 y 54.

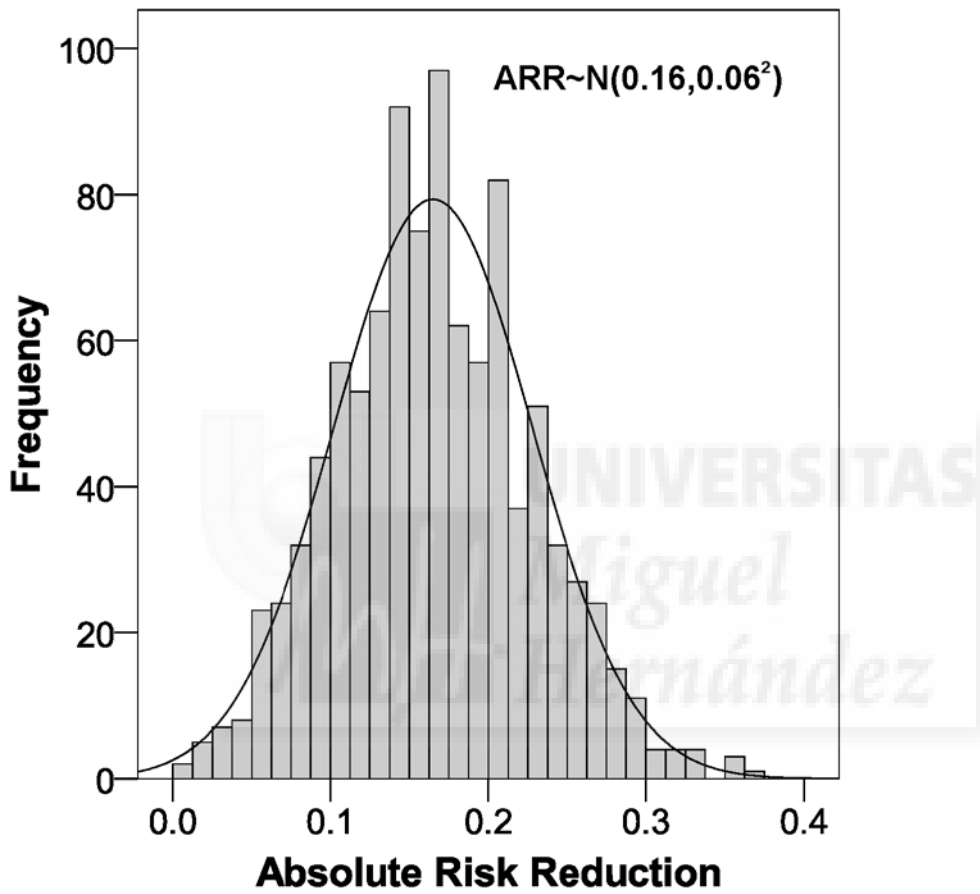
Cuando analizamos las cifras absolutas y relativas sobre la falta de persistencia en función de la utilización del consentimiento informado por escrito, obtenemos las siguientes frecuencias de no-persistencia en cada uno de los grupos: 1) Con consentimiento informado escrito: 5 (7.5%); 2) Sin consentimiento informado escrito: 15 (23.8%). Los resultados de la relevancia clínica obtenidos a través de 1000 muestras bootstrap, quedan reflejados en las Figuras 1-4. Como podemos ver son histogramas de frecuencias con 1000 valores, uno por cada muestra, y éstos permiten construir la distribución de los parámetros de relevancia clínica: RR, RRR, ARR y NNT. Para interpretarlos tenemos que ver dónde se concentran los valores medios, es decir, exactamente lo mismo que cuando se obtiene una estimación puntual, pero al realizarlo en 1000 muestras nos da mayor precisión a los resultados. Por otro lado, en estas figuras observamos la distribución de cada uno de los parámetros analizados, los cuales mostraron un efecto protector sobre la no-persistencia, ya que la distribución de los valores del RR fue mayoritariamente menor que 1 (probabilidad > 0.999) (Figura 1). Este valor (la unidad) es la frontera entre tener un efecto protector y perjudicial. Los valores centrales (media para distribuciones normales y mediana para el resto) y de dispersión (desviación típica en normalidad y rango intercuartílico para el resto) de cada uno de los parámetros fueron (Figuras 1-4): RR, 0.33 ± 0.17 ; RRR, 0.67 ± 0.17 ; ARR, 0.16 ± 0.06 ; NNT, 7 (23,33-36).

Figura 1: Distribución del riesgo relativo obtenido mediante la metodología bootstrap: influencia del consentimiento informado escrito en la tasa de no-persistencia.



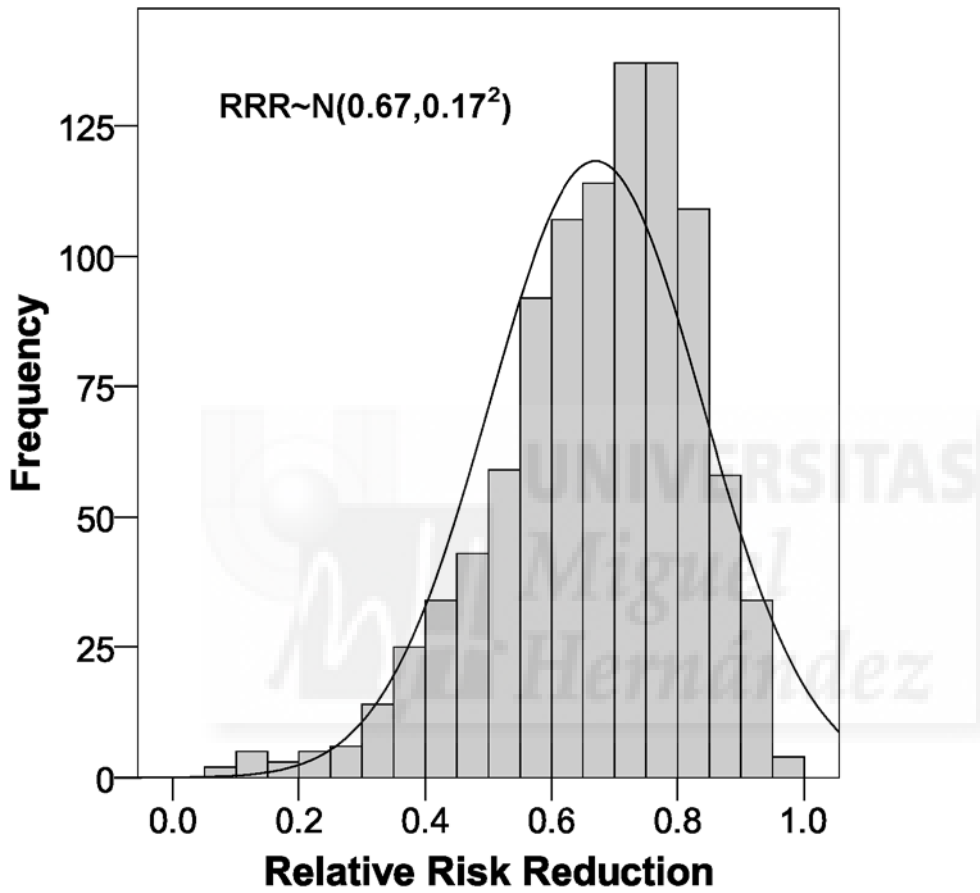
RR, riesgo relativo.

Figura 2: Distribución de la reducción del riesgo relativo obtenido mediante la metodología bootstrap: influencia del consentimiento informado escrito en la tasa de no-persistencia.



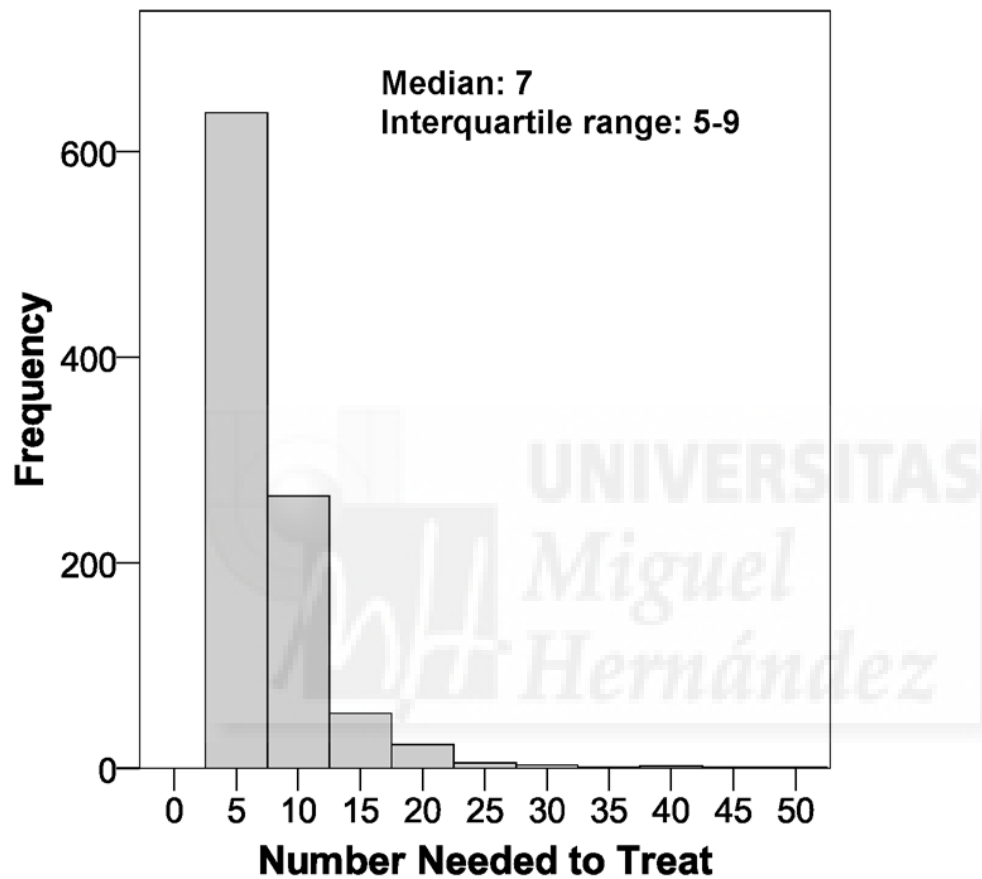
ARR, reducción absoluta del riesgo.

Figura 3: Distribución de la reducción del riesgo absoluto obtenido mediante la metodología bootstrap: influencia del consentimiento informado escrito en la tasa de no-persistencia.



RRR, reducción del riesgo relativo.

Figura 4: Distribución del número (de pacientes) necesario tratar obtenido mediante la metodología bootstrap: influencia del consentimiento informado escrito en la tasa de no-persistencia.



7. DISCUSIÓN.





Resumen

Este estudio ha determinado que la utilización de consentimiento informado para la iniciación del tratamiento con metilfenidato en niños con TDAH, ha aumentado las tasas de persistencia. Además, este mismo resultado ha sido corroborado a través de la metodología bootstrap, lo cual da mayor validez al mismo (74).

Fortalezas y debilidades del estudio

La fortaleza fundamental de este trabajo es que de forma novedosa se valora la influencia del consentimiento informado sobre la tasa de persistencia, ya que esta cuestión no ha sido valorada por otros estudios de investigación. Por otra parte, se dispuso de un tamaño muestral que otorgó una potencia del 90% para el contraste realizado, lo cual viene combinado con una probabilidad muy alta (>0.999) de que el empleo del consentimiento sea factor protector de la no-persistencia ($RR < 1$) (Figura 1). Finalmente, como se ha mencionado anteriormente, la metodología bootstrap nos ofrece mayor precisión en nuestros resultados (74).

Hemos valorado nuestra pregunta de investigación a través de un estudio de cohortes, en vez de un ensayo clínico aleatorizado. Esto ha sido debido a que cada profesional sanitario tiene la posibilidad de emplear o no el consentimiento informado, por lo que no sería ético forzarle a cambiar su práctica clínica habitual. No obstante, hemos de tener en cuenta que ambos grupos (con y sin consentimiento informado) han sido completamente homogéneos, tanto al inicio del estudio como al final del mismo (Tabla 2). Respecto al sesgo de selección, se incluyeron a todos los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, durante un periodo de tiempo determinado. Si tenemos en cuenta que los pacientes de los Departamentos de Salud son mayoritariamente atendidos por los servicios de Psiquiatría implicados en nuestro estudio, dicho sesgo queda minimizado. En lo referente al sesgo de información, todas las variables se

midieron rigurosamente siguiendo la metodología indicada previamente. Por otro lado, hubiera sido interesante poder medir las circunstancias individuales de cada paciente en cuanto a la relación con su médico en particular, lo cual queda pendiente para futuros estudios, especialmente con diseño cualitativo, en donde se valoren las causas de esta falta de persistencia. Finalmente, el sesgo de confusión fue minimizado mediante la utilización de dos grupos completamente homogéneos, aunque no habían sido aleatorizados previamente. Asimismo, nuestra pregunta de investigación pudo ser valorada utilizando métodos estadísticos más avanzados. Por ejemplo, podíamos haber desarrollado un modelo de regresión logística o un diseño de medidas repetidas. Otra opción podía ser una curva de supervivencia, que arrojaría luz acerca de la fuerza relativa de las asociaciones entre variables independientes. De esta forma, debería ser posible evaluar la fuerza relativa de las asociaciones entre el consentimiento informado, la presencia de efectos adversos, la edad, el sexo, las tomas diarias, el estilo de trabajo del médico con los pacientes, añadir otras intervenciones, etc. En el resultado de la no-persistencia, e incluso las interacciones entre estos factores con el consentimiento informado. Sin embargo, en nuestra muestra no pudimos llevar a cabo estos métodos, debido a que nuestro tamaño muestral era insuficiente para esta tarea (solamente 20 sucesos) y este tamaño solamente permite un predictor en el modelo de regresión logística (el grupo) (77). Por ello, animamos a otros autores a realizar estudios similares usando la metodología propuesta en este párrafo. Finalmente, merece la pena hacer notar que la medición de nuestra variable de resultado se realizó mediante valoración durante la visita médica, y como tal puede suponer un sesgo (olvido o deseo de agradar). Consecuentemente, los estudios futuros podrían utilizar medidas más objetivas de adherencia (recuento de comprimidos, registros, dispensadores automáticos de medicación, etc). Otra fuente de sesgo no mencionada previamente es que la aplicación del consentimiento informado fue realizado a discreción del facultativo. Por tanto, la asignación de la intervención (consentimiento escrito) no fue aleatoria, y podría ser que aquellos facultativos que eligieron el consentimiento por escrito pudieran tener características personales o en su práctica clínica que incrementaran la posibilidad de que sus pacientes se adhirieran a las recomendaciones médicas.

Comparación con la literatura existente

Si comparamos la tasa de no-persistencia del grupo sin consentimiento informado por escrito con los otros estudios (Tabla 1), pues por norma general no se suele utilizar en la práctica clínica, obtenemos que nuestra proporción está dentro del rango encontrado por los otros autores (19-60%) y más cerca del extremo inferior que del superior (23.8%). En referencia a la utilización del consentimiento informado por escrito, no hemos encontrado otros trabajos de investigación que lo hayan empleado, por lo que sólo podemos comparar nuestra tasa de no-persistencia con el rango definido anteriormente. Nuestro valor es muy inferior al extremo inferior ($7.5 < 19\%$), lo cual ha sido muy satisfactorio, ya que dicho valor es muy inferior a la tasa de no-persistencia determinada en la literatura científica (Tabla 1). Ésta es la única comparación que podemos realizar, ya que no hemos encontrado trabajos comparando la utilización del consentimiento informado por escrito con la práctica clínica habitual.

Implicaciones para la investigación y la práctica clínica habitual

Nuestros resultados han mostrado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de no-persistencia entre la utilización o no del consentimiento informado por parte del profesional sanitario, siendo la magnitud de esta diferencia del 16.3%. Aparte de la significancia estadística, siempre hemos de valorar si los resultados tienen también significancia clínica. Ésta fue notable, ya que redujimos la falta de persistencia en uno de cada seis niños con ADHD, lo que equivaldría a un mejor tratamiento de la enfermedad y en consecuencia un control de la misma más efectivo.

Los resultados obtenidos de este estudio y las conclusiones derivadas del mismo, presentan importantes implicaciones en la investigación acerca del cumplimiento terapéutico, así como acerca del papel que puede jugar el consentimiento informado

en aspectos que van más allá de la legalidad vigente, y que están intrínsecamente ligados a la práctica clínica, como es el abandono del tratamiento. Además, nos ofrece nuevas vías para mejorar el abordaje terapéutico de un trastorno con tanto impacto social, como es el TDAH en niños y adolescentes, ya que la implementación sistemática de protocolos de consentimiento informado en estos casos, puede favorecer el cumplimiento del tratamiento farmacológico y por tanto conseguir una mejor evolución clínica. Todo ello en consonancia con un aumento de los niveles de toma de decisiones compartidas entre el profesional sanitario y el paciente en ADHD, los cuales son bajos según estudios publicados en la literatura científica (78). Sin embargo, debemos de ser cautos con estas afirmaciones ya que es un estudio inicial completamente observacional que debería de corroborar sus resultados mediante un ensayo clínico aleatorizado controlado.



8. CONCLUSIÓN.





Este estudio ha determinado que a la hora de iniciar tratamiento con metilfenidato en niños con TDAH, la utilización del consentimiento informado por escrito obtiene mayores tasas de persistencia, lo cual es muy relevante para el tratamiento de esta patología. Estos resultados han sido validados internamente a través de la metodología bootstrap, dándole mayor validez a los mismos. Animamos a otros autores a replicar nuestro estudio en otras áreas geográficas, para determinar si podríamos integrar sistemáticamente el consentimiento informado por escrito en la práctica clínica habitual de la intervención farmacológica para el TDAH.





9. REFERENCIAS.





1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Organización Mundial de la Salud. CIE-10: Trastornos Mentales y del Comportamiento. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Descripciones Clínicas y pautas para el diagnóstico. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1992.
3. Wong IC, Asherson P, Bilbow A, Clifford S, Coghill D, DeSoysa R et al. Cessation of attention deficit hyperactivity disorder drugs in the young (CADDY)—a pharmacoepidemiological and qualitative study. *Health Technol Assess.* 2009;13:1-120
4. Steinhausen HC, Nøvik TS, Baldursson G, Curatolo P, Lorenzo MJ, Pereira RR et al. Co-existing psychiatric problems in ADHD in the ADORE cohort. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006;15:i25-i29.
5. Masi L. ADHD and Comorbid Disorders in Childhood Psychiatric Problems, Medical Problems, Learning Disorders and Developmental Coordination Disorder. *Clin Psychiatry.* 2015.
6. Sibley MH, Swanson JM, Arnold LE, Hechtman LT, Owens EB, Stehli A et al. Defining ADHD symptom persistence in adulthood: optimizing sensitivity and specificity. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016; Sep 19 (Epub ahead of print).
7. Wood AC, Buitelaar J, Rijdsdijk F, Asherson P, Kuntsi J. Rethinking shared environment as a source of variance underlying attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: comment on Burt (2009). *Psychol Bull.* 2010;136:331–40.
8. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2005;57:1313–23.

9. Cortese S. The neurobiology and genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16:422-33.
10. Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2010;33:159–80.
11. Prince J. Catecholamine dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:S39-S45.
12. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* 2007;61(12): 1361-9.
13. Narr KL, Woods RP, Lin J, Kim J, Phillips OR, Del’Homme M, et al. Widespread cortical thinning is a robust anatomical marker for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48:1014e22.
14. Coghill D, Banaschewski T. The genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother.* 2009;9:1547e65.
15. Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2008;121:e358e65.
16. Polańska K, Jurewicz J, Hanke W. Exposure to environmental and lifestyle factors and attention-deficit/hyperactivity disorder in children—a review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health.* 2012;25: 330-55.
17. Nigg J, Nikolas M, Burt SA. Measured gene-by-environment interaction in relation to attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49:863-73.
18. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* 2007;164:942-8.

19. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol.* 2014;43:434-42.
20. Shaw-Zirt B, Popali-Lehane L, Chaplin W, Bergman A. Adjustment, social skills, and self-esteem in college students with symptoms of ADHD. *J of Atten Disord.* 2005;8:109-20.
21. Cortese S, Moreira-Maia CR, St. Fleur D, Morcillo-Peñalver C, Rohde LA, Faraone SV. Association between ADHD and obesity: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry.* 2015;173: 34-43.
22. Danckaerts M, Sonuga-Barke E J, Banaschewski T, Buitelaar J, Döpfner M, Hollis C et al. The quality of life of children with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2010;19:83-105.
23. Braun S, Russo L, Zeidler J, Linder R, Hodgkins P. Descriptive comparison of drug treatment-persistent, -nonpersistent, and nondrug treatment patients with newly diagnosed attention deficit/hyperactivity disorder in Germany. *Clin Ther.* 2013;35:673-85.
24. Le HH, Hodgkins P, Postma MJ, Kahle J, Sikirica V, Setyawan J et al. Economic impact of childhood/adolescent ADHD in a European setting: the Netherlands as a reference case. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2014;23:587-98.
25. Fletcher J, Wolfe B. Long-term consequences of childhood ADHD on criminal activities. *J Ment Health Policy Econ.* 2009;12:119.
26. Alda Diez JA, Boix Lluch C, Colomé Roura R, Fernández Anguiano M, Gassió Subirachs R, Izaguirre Eguren J et al. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Instituto de Salud Carlos III; Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010.

27. Taylor E, Kendall T, Asherson P, Bailey S, Bretherton K, Brown A et al. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The NICE guideline on diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults: national clinical practice guideline number 72. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists. 2009.
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Rubifen. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; Revisión 6/2015.
29. Buitelaar J, Medori R. Treating attention-deficit/hyperactivity disorder beyond symptom control alone in children and adolescents: a review of the potential benefits of long-acting stimulants. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19:325–40.
30. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*. 2004;113:762-9.
31. Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:559-67.
32. Dilla T, Valladares A, Liza L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria*. 2009;41:342-8.
33. Gajria K, Lu M, Sikirica V, Greven P, Zhong Y, Qin P et al. Adherence, persistence, and medication discontinuation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder - a systematic literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1543-69.
34. Beau-Lejdstrom R, Douglas I, Evans SJ, Smeeth L. Latest trends in ADHD drug prescribing patterns in children in the UK: prevalence, incidence and persistence. *BMJ Open*. 2016;6:e010508.

35. Bahmanyar S, Sundström A, Kaijser M, von Knorring AL, Kieler H. Pharmacological treatment and demographic characteristics of pediatric patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Sweden. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23:1732-8.
36. Hodgkins P, Sasané R, Meijer WM. Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: incidence, prevalence, and treatment patterns in the Netherlands. *Clin Ther.* 2011;33:188-203.
37. Atzori P, Usala T, Carucci S, Danjou F, Zuddas A. Predictive factors for persistent use and compliance of immediate-release methylphenidate: a 36-month naturalistic study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19:673-81.
38. McCarthy S, Wilton L, Murray ML, Hodgkins P, Asherson P, Wong IC. Persistence of pharmacological treatment into adulthood, in UK primary care, for ADHD patients who started treatment in childhood or adolescence. *BMC Psychiatry.* 2012;12:219.
39. Zetterqvist J, Asherson P, Halldner L, Långström N, Larsson H. Stimulant and non-stimulant attention deficit/hyperactivity disorder drug use: total population study of trends and discontinuation patterns 2006-2009. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;128:70-7.
40. Winterstein AG, Gerhard T, Shuster J, Zito J, Johnson M, Liu H et al. Utilization of pharmacologic treatment in youths with attention deficit/hyperactivity disorder in Medicaid database. *Ann Pharmacother.* 2008;42:24-31.
41. Charach A, Gajaria A. Improving psychostimulant adherence in children with ADHD. *Expert Rev Neurother.* 2008;8:1563-71.
42. Miller AR, Lalonde CE, McGrail KM. Children's persistence with methylphenidate therapy: a population-based study. *Can J Psychiatry.* 2004;49:761-8.

43. Ahmed R, Aslani P. Attention-deficit/hyperactivity disorder: an update on medication adherence and persistence in children, adolescents and adults. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2013;13:791-815.
44. Gau SS, Shen HY, Chou MC, Tang CS, Chiu YN, Gau CS. Determinants of adherence to methylphenidate and the impact of poor adherence on maternal and family measures. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16:286-97.
45. Hébert J, Polotskaia A, Joobar R, Grizenko N. Adherence to psychostimulant medication in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the role of attitudes. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;22:317-23.
46. Coletti DJ, Pappadopoulos E, Katsiotas NJ, Berest A, Jensen PS, Kafantaris V. Parent perspectives on the decision to initiate medication treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2012;22:226-37.
47. Charach A, Fernandez R. Enhancing ADHD medication adherence: challenges and opportunities. *Curr Psychiatry Rep.* 2013;15:371.
48. Grady C. Enduring and emerging challenges of informed consent. *N Engl J Med.* 2015;372:855-62.
49. Levy ML, Larcher V, Kurz R. Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). Informed consent/assent in children. Statement of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). *Eur J Pediatr.* 2003;162:629-33.
50. Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Ley 41/2002, de 14 de noviembre. *Boletín Oficial del Estado*, nº 274, (15-11-2012).

51. Ley de Derechos e Información al Paciente de la Comunidad Valenciana Ley 1/2003, de la Generalitat de 28 de enero. Diario Oficial de la Generalitat Valenciana nº 4.430, de 31 de enero.
52. Ley de Salud de la Comunidad Valenciana. Ley 10/2014, de 29 de diciembre. Diario Oficial de la Comunidad Valenciana nº 7.434, de 31 de diciembre.
53. Generalitat Valenciana. Consellería de Sanitat Universal y Salut Pública [sede web]. Valencia: Consellería de Sanitat Universal y Salut Pública [acceso 10 de mayo de 2017]. Procedimiento para la obtención del Consentimiento Informado [1 página]. <http://www.san.gva.es/documents/151744/192115/00.pdf>
54. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th edn. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2011. Pag. 1804.
55. Walkup J. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter on the use of psychotropic medication in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009;48:961-73.
56. Lázaro J, Gracia D. La relación médico-enfermo a través de la historia. An Sist Sanit Navar.2006;Vol. 29:7-17.
57. Kaba R, Sooriakumaran P. The evolution of the doctor-patient relationship. Int J Surg.2007;5:57-65.
58. Balint E. The possibilities of patient-centered medicine. JR Coll Gen Pract. 1969;17:269-76.
59. Mead N, Bower P. Patient-centredness: a conceptual framework and review of the empirical literature. Soc Sci Med. 2000;51:1087-110.
60. Stavropoulou C. Non-adherence to medication and doctor–patient relationship: Evidence from a European survey. Patient Educ Couns. 2011;83:7-13.

61. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26:331-42.
62. Thompson L, McCabe R. The effect of clinician-patient alliance and communication on treatment adherence in mental health care: a systematic review. *BMC Psychiatry.* 2012;12: 1.
63. Del Piccolo L, Goss C. People-centred care: new research needs and methods in doctor–patient communication. *Challenges in mental health. Epidemiol Psychiatr Sci.* 2012; 21(02):145-49.
64. Drake RE, Cimpian D, Torrey WC. Shared decision making in mental health: prospects for personalized medicine. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009;11:455-63.
65. Brinkman WB, Hartl J, Rawe LM, Sucharew H, Britto MT, Epstein JN. Physicians' shared decision-making behaviors in attention-deficit/hyperactivity disorder care. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165:1013-19.
66. Spatz ES, Krumholz HM, Moulton BW. The New Era of Informed Consent: Getting to a Reasonable-Patient Standard Through Shared Decision Making. *JAMA.* 2016; 315:2063-64.
67. Wells RE, Kaptchuk TJ. To tell the truth, the whole truth, may do patients harm: the problem of the nocebo effect for informed consent. *Am J Bioeth.* 2012; 12:22-9.
68. Rojas-Mirquez JC, Rodriguez-Zuñiga MJ, Bonilla-Escobar FJ, Garcia-Perdomo HA, Petkov M, Becerra L et al. Nocebo effect in randomized clinical trials of antidepressants in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:375.
69. Instituto Nacional de Estadística. INEbase/cifras de población [base de datos en internet]. Madrid: INE [fecha de acceso 10 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es>

70. Generalitat Valenciana. Análisis de la situación de salud de los valencianos. III Plan de Salud. Valencia: Generalitat Valenciana, Consellería de Salud Universal y Salud Pública; 2010.
71. Hong M, Lee WH, Moon DS, Lee SM, Chung US, Bahn GH. A 36 month naturalistic retrospective study of clinic-treated youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2014;24:341-46.
72. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976.
73. Zhang S, Faries DE, Vowles M, Michelson D. ADHD Rating Scale IV: psychometric properties from a multinational study as a clinician-administered instrument. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2005;14:186-201
74. Steyerberg EW, Harrell FE Jr, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:774-8
75. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Intuniv. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2017.
76. Strange BC. Once-daily treatment of ADHD with guanfacine: patient implications. *Neuropsychiatr dis treat.* 2008; 4: 499-506.
77. Collins GS, Mallett S, Omar O, Yu LM. Developing risk prediction models for type 2 diabetes: a systematic review of methodology and reporting. *BMC Med.* 2011;9:103.

78. Brinkman WB, Hartl J, Rawe LM, Sucharew H, Britto MT, Epstein JN. Physicians' shared decision-making behaviors in attention-deficit/hyperactivity disorder care. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165:1013-19.



10. ANEXOS.







1. Identificación y descripción del procedimiento:

Tratamiento farmacológico con metilfenidato, estimulante suave del Sistema Nervioso Central, como parte de un programa integral de tratamiento en niños mayores de 6 años y adolescentes con TDAH. Su uso debe acompañarse de otras medidas (psicológicas, educativas y sociales). El metilfenidato es el fármaco del que se tiene más experiencia para el tratamiento de estos pacientes, y se presenta en formas de liberación inmediata -y corta duración del efecto- (Rubifen[®] y Medicebran[®]) y de liberación -con mayor duración del efecto- (Concerta[®] y Medikinet[®]).

2. Objetivo y beneficios que se espera alcanzar.

Controlar los síntomas básicos del TDAH (inatención, hiperactividad, impulsividad). Mejoría en la adaptación al entorno familiar, escolar, y social; así como en los rendimientos escolares y su propia autoestima. No está indicado en todos los niños con TDAH, y cuando lo está no siempre la respuesta es positiva (mejoran alrededor del 70%)

3. Alternativas razonables a dicho procedimiento.

La atomoxetina, fármaco no estimulante, también está indicado en el tratamiento del TDAH en niños mayores de 6 años y adolescentes. Existen otras alternativas terapéuticas farmacológicas (por ejemplo los antidepresivos -tricíclicos, ISRS, reboxetina, bupropion-, habitualmente considerados como fármacos de segunda o tercera elección), de las que se dispone de una menor experiencia y cuya indicación para el TDAH no se recoge en la ficha técnica del producto.

En los casos leves pueden ser suficientes las medidas psicológicas y psicoeducativas; y en los más severos, a veces es conveniente asociar otros fármacos.

4. Consecuencias previsibles de su realización

Mejoría o control de los síntomas básicos.

Los efectos del fármaco son de corta duración por lo que debe tomarse diariamente, de la forma adecuada, prescrito y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos del comportamiento de niños y adolescentes, durante periodos prolongados de tiempo.

5. Consecuencias previsibles de la no realización.

Persistencia de los síntomas y peor adaptación al entorno y consigo mismo.

6. Riesgos.

Más frecuentes: Cefalea, pérdida apetito, insomnio, dolor de estómago.

Frecuentes: empeoramiento del TDAH, astenia, mareos, somnolencia, náuseas o vómitos al inicio del tratamiento, taquicardia, palpitaciones, aumento de la tensión arterial, picor, urticaria, retraso en el crecimiento o en la ganancia de peso - generalmente transitorios- en tratamientos prolongados, ansiedad, depresión, cambios bruscos en las emociones, hostilidad, nerviosismo, retraimiento.

Poco frecuentes: Visión borrosa, sueños anormales, ideas de suicidio -muy raras-, alucinaciones, psicosis, manía, convulsiones, afectación hepática o de la cantidad de células de la sangre, aparición o aumento de tics, inhibición del metabolismo de anticoagulantes, antiepilépticos o algunos antidepresivos -por lo que habrá que ajustar las dosis, en caso de que se esté tomando estos medicamentos-.

Precauciones: antes del tratamiento hay que conocer si el paciente tiene problemas con su tensión arterial o frecuencia cardíaca y si hay antecedentes de problemas cardiovasculares en su familia, por si requiere una evaluación previa por un especialista. También se valorará la existencia de síntomas psiquiátricos, que podrían empeorar con el tratamiento. Periódicamente se harán controles de la presión arterial, frecuencia cardíaca, talla y peso.

7. Riesgos y consecuencias en función de la situación clínica del paciente.

Dada la situación clínica y circunstancias personales del paciente, podría aparecer

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al producto o sus excipientes (entre otros: almidón de maíz, galactosa, celulosa), ansiedad o tensión marcadas, glaucoma, trastorno de Tourette en paciente o familiares, combinación con fármacos IMAOs irreversibles, hipertiroidismo, angina de pecho y arritmias cardíacas, hipertensión grave, depresión grave, anorexia nerviosa, síntomas psicóticos o tendencia suicida, pacientes drogodependientes, embarazadas.

Tratamiento con metilfenidato del trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH)

Declaración de consentimiento

Don/doña de años de edad, con domicilio en DNI y nº de SIP

Don/doña de años de edad, con domicilio en en calidad de (representante legal, familiar o allegado de la paciente), con DNI

Declaro:

Que el Doctor/a me ha explicado que es conveniente/necesario, en mi situación la realización de

y que he comprendido adecuadamente la información que me ha dado.

En a de de 2.....

Fdo.: Don / doña DNI

Fdo.: Dr/a DNI

Colegiado nº:

Revocación del consentimiento

Revoco el consentimiento prestado en fecha de de 2..... y no deseo proseguir el tratamiento que doy con esta fecha por finalizado.

En a de de 2.....

Fdo. el médico Fdo. el/la paciente

Colegiado nº:

