



Revisión

Eficacia de la viloxazina oral de liberación prolongada (SPN-812) como tratamiento para el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en niños y adolescentes. Una revisión sistemática y meta-análisis

Efficacy of extended-release oral viloxazine (SPN-812) as a treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in children and adolescents. A systematic review and meta-analysis

Mario Jaasiel López-Cruz¹ y Alicia Arronte-Rosales²

¹ Alumno del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM.

² Profesora de asignatura A, integrante de la Unidad de Investigación en Gerontología y de la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS)

RESUMEN

Introducción. El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es el problema psiquiátrico más frecuente en niños y adolescentes, el cual se expresa como niveles patológicos de inatención e hiperactividad que repercuten en la vida del paciente pediátrico. Actualmente la terapia más habitual incluye terapia con fármacos estimulantes, los cuales causan varios efectos secundarios que pueden afectar el desarrollo del niño. Recientemente la FDA aprobó el uso de viloxazina oral en cápsulas de liberación prolongada, un tratamiento no estimulante para el TDAH, en niños y adolescentes. **Objetivo.** Presentar una síntesis del conocimiento sobre la eficacia de la viloxazina oral de liberación prolongada en la disminución de los síntomas del TDAH en pacientes pediátricos, evaluada mediante el instrumento TDAH-RS-5. **Método.** Se llevó a cabo una búsqueda en PubMed, Web Of Science, Scopus, ScienceDirect, y SciELO, hasta el 8 de noviembre de 2022. Se realizó un meta-análisis de los estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad, así como homogeneidad en cuanto diseño, dosis y tiempo de tratamiento, basado en la diferencia de medias en la puntuación TDAH-RS-5 al final del tratamiento. **Resultados.** Se identificaron 4 ensayos clínicos aleatorizados de los cuales 4 fueron incluidos en el meta-análisis. El SPN-812 en dosis de 200 mg mostró una disminución en la puntuación TDAH-RS-5 (DM=-5.84, IC95%: -7.93 a -3.75, p<0.00001, n=715) con respecto al placebo. Por su parte, el SPN-812 de 400 mg también mostró una disminución en la puntuación TDAH-RS-5 (DM=-4.4, IC95%=-6.73 a -2.08, p<0.001, n= 596). **Conclusión.** Los resultados sugieren que la administración de Viloxazina oral de liberación prolongada en pacientes pediátricos puede disminuir los síntomas del TDAH en niños y adolescentes, sin embargo, es necesario realizar más ensayos clínicos aleatorizados, debido al alto riesgo de sesgo de patrocinio, ya que los 4 ensayos clínicos fueron financiados por el laboratorio que fabrica el SPN-812.

Palabras clave: TDAH-RS-5, déficit de atención, hiperactividad, TDAH, viloxazina, SPN-812, no-estimulante, niños, adolescentes

ABSTRACT

Background. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is the most frequent psychiatric problem in children and adolescents, which is expressed as pathological levels of inattention and hyperactivity that affect the life of the pediatric patient. Currently, the most common therapy includes therapy with stimulant drugs, which cause several side effects that can affect the development of the child, for which the FDA recently approved the use of oral viloxazine in prolonged-release capsules, however, the studies are inconsistent. **Objective.** To present a synthesis of knowledge on the effectiveness of extended-release oral viloxacin in reducing ADHD symptoms in pediatric patients, evaluated using the ADHD-RS-5 instrument. **Method.** A search was carried out in PubMed, Web Of Science, Scopus, ScienceDirect, and SciELO, until November 8, 2022. A meta-analysis was carried out of the studies that met the eligibility criteria, as well as homogeneity in design, dose and treatment time, based on the mean difference in the ADHD-RS-5 score at the end of treatment. **Results.** Four randomized clinical trials were identified, of which four were included in the meta-analysis. SPN-812 at a dose of 200 mg showed a decrease in the ADHD-RS-5 score (MD=-5.84, 95% CI: -7.93 to -3.75, p<0.00001, n=715) compared to placebo. For its part, SPN-812 400 mg also showed a decrease in the ADHD-RS-5 score (MD=-4.4, 95% CI=-6.73 to -2.08, p<0.001, n=596). **Conclusion.** The results suggest that the administration of extended-release oral Viloxazine in pediatric patients may reduce the symptoms of ADHD in children and adolescents; however, it is necessary to conduct more randomized clinical trials, due to the high risk of sponsorship bias, since the 4 clinical trials were funded by the laboratory that manufactures SPN-812.

Keywords: ADHD-RS-5, attention deficit, hyperactivity, ADHD, viloxazine, SPN-812, non-stimulant, children, adolescents.

Correspondencia: Alicia Arronte-Rosales

E.mail: arronteposgrado@gmail.com

Artículo recibido: 20 de junio de 2023

Artículo aceptado: 15 de noviembre de 2023

López-Cruz MJ y Arronte-Rosales A. Eficacia de la viloxazina oral de liberación prolongada (SPN-812) como tratamiento para el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en niños y adolescentes. Una revisión sistemática y meta-análisis. *CyRS*. 2023; 5(2): 41-53 <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2023.5.2.5>



INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es reconocido por la Organización Mundial de la Salud desde 1992, como una enfermedad categorizada dentro de los trastornos del comportamiento y las emociones, siendo una de las afecciones psiquiátricas con mayor prevalencia en niños, con aproximadamente 5%. Al respecto, el TDAH está categorizado por la *American Psychiatric Association* en su Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales Quinta Edición (DSM-5) como un Trastorno del Neurodesarrollo, definido como “Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo”.¹ A pesar de no estar bien definida la etiología del TDAH, este suele presentarse con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, especialmente durante la juventud. No obstante, esta diferencia en el diagnóstico es aún controversial, debido a un posible sesgo de sexo en el diagnóstico.²

Los niños y adolescentes con TDAH presentan niveles de inatención, desorganización e hiperactividad que impactan en su vida personal e incluso en la de sus padres, quien suelen sentirse frustrados, culpables, deprimidos e insatisfechos en su rol de padres. El TDAH persiste hasta la edad adulta, y se le ha relacionado con desarrollo de trastornos por uso de alcohol/sustancias, conducta antisocial y, con menor frecuencia, con trastornos de ansiedad y depresivos.³⁻⁵

Existen varias herramientas que permiten evaluar la gravedad del TDAH en cada paciente, según el grado de evolución de los síntomas. En este sentido, los estudios realizados en las últimas tres décadas permiten dividir los síntomas en dos grupos según su naturaleza: (i) inatención e (ii) hiperactividad-impulsividad. Para establecer el diagnóstico positivo de TDAH se requiere que los síntomas afecten negativamente el funcionamiento del niño o adolescente en el hogar y la escuela. Por esta razón, la escala TDAH-RS-5 incluye dos escalas que evalúan el deterioro funcional relacionado con la inatención y la hiperactividad-impulsividad en el hogar y en la escuela. Al respecto, la escala TDAH-RS-5 se ajusta a los criterios establecidos por el DSM-5.⁶

El tratamiento habitual incluye terapia conductual, enfocada en disminuir las distracciones y mejorar la

organización del tiempo, así como tratamiento psicofarmacológico, que puede ser estimulante o no estimulante.⁷ El tratamiento farmacológico estimulante para TDAH ha sido ampliamente estudiado, en especial el uso de metilfenidato, y en casi todos los estudios se han encontrado diferencias estadísticamente significativas a favor de dicho fármaco, observándose mejoría en actividad motora, funciones cognitivas, capacidad para interacción social y rendimiento académico. No obstante, este fármaco suele presentar efectos adversos como insomnio, nerviosismo, cefalea, labilidad emocional, vértigos y mareos, así como una disminución en el crecimiento de los niños.⁸

En 2021 la FDA (*Food and Drug Administration*, por sus siglas en inglés) aprobó el uso de la viloxazina oral en cápsulas de liberación prolongada (SPN-812) como tratamiento no estimulante para el TDAH en pacientes pediátricos de 6 a 17 años. La aprobación de este medicamento se fundamentó en una serie de ensayos clínicos controlados de fase III que demostraron una mejoría significativa en pacientes pediátricos diagnosticados con TDAH, sin embargo, todos ellos fueron realizados por el mismo equipo de investigadores, y financiados por *Supernus Pharmaceuticals*, empresa líder en la fabricación de Viloxazina oral de liberación prolongada.⁹

En este marco el objetivo del presente estudio es presentar una síntesis del conocimiento sobre la eficacia de la viloxazina oral de liberación prolongada para la disminución de síntomas en niños con TDAH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis siguiendo los criterios *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA)¹⁰ (Apéndice A).

Estrategia de búsqueda

La búsqueda sistemática se realizó en 5 plataformas de documentos científicos: *PubMed*, *Web Of Science*, *Scopus*, *ScienceDirect* y *SciELO*, hasta el 8 de noviembre de 2022, acorde con las palabras clave y estrategias incluidas en el Apéndice B, con el ob-

jetivo de encontrar los ensayos clínicos aleatorizados fase III disponibles en español e inglés que evaluaron la eficacia de la viloxazina oral en niños y/o adolescentes. Adicionalmente, se realizó una búsqueda complementaria en Google, así como en la Cochrane Library.

Para la gestión y el proceso de selección y exclusión de los artículos, se utilizó el *software Mendelley*.

Criterios de inclusión

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados fase III, en los que participaron pacientes pediátricos de entre 6 y 17 años, con un diagnóstico confirmado de TDAH, en los cuales se comparó Viloxazina oral con placebo.

Desenlace

El desenlace primario incluido en el análisis fue la disminución del puntaje en la escala TDAH-RS-5. Existen otros indicadores que han sido usados en el estudio, diagnóstico y tratamiento del TDAH, como el CGI-S. Sin embargo, en esta revisión se basará el análisis en la puntuación obtenida en el instrumento TDAH-RS-5.

Extracción de datos

Los datos de cada estudio fueron extraídos por dos revisores de manera independiente (MJL-C y AA-R). Se registró de cada estudio el primer apellido del autor y el año de publicación de cada uno de los artículos en que se publicaron los resultados del estudio. Asimismo, se extrajo el tamaño y las características de la población, así como la puntuación inicial de cada grupo de análisis. Subsecuentemente, se extrajo el cambio desde el inicio del estudio (CFB), que indica la proporción de la disminución en cantidad negativa, así como su error estándar correspondiente. Con base en estos datos, se calculó la puntuación final para cada grupo experimental y para el grupo placebo, y se calculó la desviación estándar mediante la fórmula $DE=EE*\sqrt{n}$.

Evaluación de riesgo de sesgo

Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizó la herramienta RoB-2 de la Colaboración Cochrane, misma

que actualmente es la más ampliamente utilizada para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos clínicos aleatorizados durante la elaboración de revisiones sistemáticas Cochrane y No Cochrane.¹¹ Esta herramienta evalúa siete ámbitos: (i) generación de secuencias aleatorias (sesgo de selección), (ii) ocultación de la asignación (sesgo de selección), (iii) cegamiento de participantes y aplicadores (sesgo de realización), (iv) cegamiento del analista de resultados (sesgo de detección), (v) datos de resultados incompletos (sesgo de deserción), (vi) informe selectivo de resultados (sesgo de informe) y (vii) otras fuentes de sesgo.¹²

Análisis estadístico

Con el fin de evaluar si hay una diferencia significativa en la puntuación TDAH-RS-5 al final del estudio entre el grupo control y el grupo experimental, se calculó la diferencia de medias (DM) entre ambos grupos de análisis con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Para estimar la heterogeneidad entre estudios se utilizó el estadístico I^2 , que evalúa la inconsistencia entre estudios, es decir, el impacto que tiene la heterogeneidad estadística en el meta-análisis. Se consideró heterogeneidad significativa un valor de $I^2>50\%$.¹³ El meta-análisis se realizó utilizando un modelo de efectos fijos, debido a la baja heterogeneidad entre estudios ($I^2=0\%$, $p=0.75$). Para el meta-análisis, así como las pruebas de heterogeneidad, se utilizó el *software RevMan* 5.4.1 de la Colaboración Cochrane.

RESULTADOS

Búsqueda sistemática

Mediante la estrategia de búsqueda se obtuvieron un total de 70 artículos en las bases de datos consultadas. La consulta de otras fuentes de información (Google y Cochrane Library) no reportó resultados. Tras la eliminación de artículos duplicados, se revisó el título y resumen de 43 estudios, de los cuales 6 cumplieron los criterios de inclusión para su revisión de texto completo y 2 fueron excluidos por diferentes motivos (Apéndice C), por lo que finalmente 4 cumplieron los criterios de elegibilidad para la revisión sistemática y meta-análisis (Figura 1).

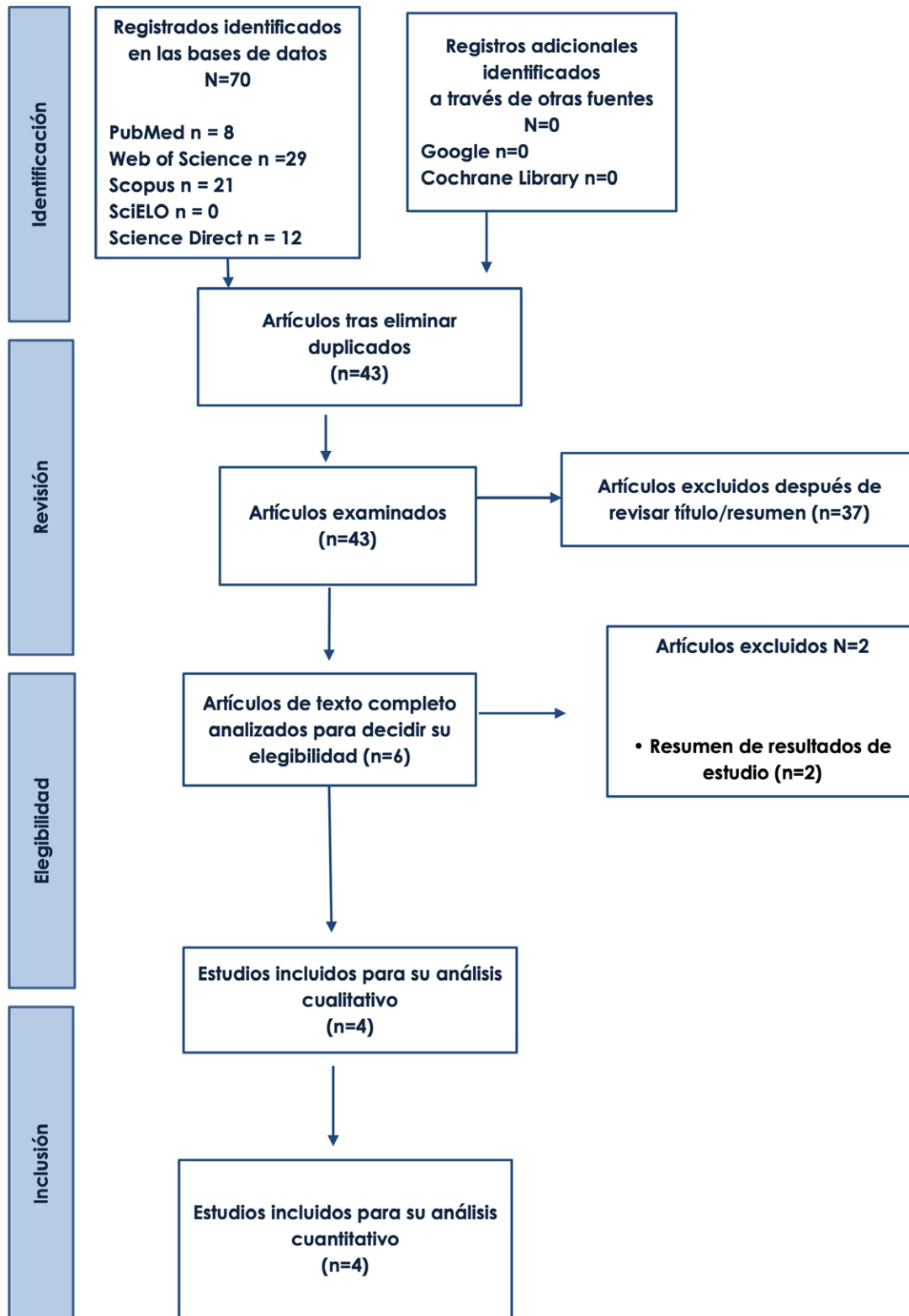


Figura 1. Diagrama de PRISMA sobre la selección de estudios para la revisión sistemática y el meta-análisis

Características de los estudios

Los cuatro estudios incluidos fueron ensayos clínicos aleatorizados fase III, de acuerdo con los criterios de inclusión. Dos ensayos incluyeron sólo a niños de entre 6 y 11 años; los otros dos incluyeron adolescentes de entre 12 y 17 años. El total de sujetos incluidos en el meta-análisis fue de 1354, de los cuales 873 (64.24%) fueron hombres y 481 (35.76%) mujeres. Las dosis de aplicación fueron 100, 200, 400 y 600 mg. Cada uno de los estudios tuvo entre

6 y 8 semanas de duración. Las características de la población y de las intervenciones se encuentran descritas en el Cuadro 1. Por su parte, los resultados de la determinación del riesgo de sesgo se muestran en la Figura 2. Debido a que tres de los artículos fueron publicados el mismo año y por el mismo autor, se agregó un diferenciador con letra para cada uno, siendo: Nasser et al. (2020) (NCT03247530), Nasser et al. (2021) (NCT03247556), Nasser et al. (2021b) (NCT03247517), Nasser et al. (2021c) (NCT03247543).

Cuadro 1. Características principales de los estudios incluidos (N=1354)

Autor (año)	Características de la población	Dosis	SPN-812		Placebo	
			TDAH-RS-5 Media (DE)	Total	TDAH-RS-5 Media (DE)	Total
Nasser et al. (2020) ¹⁴	N=460; edad: 8.5±1.7; hombre/mujer: 290/170	100 mg	28.4 (14.06)	147	32.7 (14.19)	155
		200 mg	26.3 (14.08)	158		
Nasser et al. (2021) ¹⁵	N=292; edad: 13.8±1.6; hombre/mujer: 198/94	400 mg	22.9 (13.53)	99	25.6 (13.52)	96
		600 mg	23.1 (13.69)	97		
Nasser et al. (2021b) ¹⁶	N= 301; edad: 13.9±1.56; hombre/mujer: 191/110	200 mg	23.9 (14.06)	94	29.1 (13.97)	104
		400 mg	22.9 (14.01)	103		
Nasser et al. (2021c) ¹⁷	N= 301; edad: 8.4±1.7; hombre/mujer: 194/107	200 mg	26.2 (14.48)	107	31.8 (14.77)	97
		400 mg	27.5 (14.77)	97		

Como puede apreciarse en la Figura 2 y 3, existe un alto riesgo de sesgo en el dominio de "otros sesgos" en los cuatro artículos, ya que los cuatro fueron financiados por la empresa Supernus Pharmaceu-

ticals, quien actualmente es el único fabricante de SPN-812 (sesgo de patrocinio).¹⁸ Por otra parte, los artículos no especifican que exista cegamiento de los analistas (probable sesgo de detección).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Nasser, 2020	+	+	+	?	+	+	-
Nasser, 2021	+	+	+	?	+	+	-
Nasser, 2021b	+	+	+	?	+	+	-
Nasser, 2021c	+	+	+	?	+	+	-

Figura 2. Resumen del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el meta-análisis

Meta-análisis

Para el meta-análisis se incluyeron los cuatro estudios seleccionados a través de la revisión sistemática, de los cuales todos utilizaron la escala TDAH-RS-5 para estimar la gravedad de los síntomas en los pacientes. Se realizó un meta-análisis basado en el cálculo de la diferencia de medias (DM) entre el grupo de intervención y el grupo placebo en la puntuación obtenida en el instrumento TDAH-RS-5 al final del estudio. Se realizó el análisis por subgrupos de las dosis más frecuentes: 200mg y 400mg.

La muestra total de los 3 estudios que comprenden el análisis de SPN-812 de 200 mg versus placebo, fue de 715 sujetos, de los cuales 359 recibieron el tratamiento y 356 recibieron un placebo. Se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.00001$) de $DM = -5.84$ puntos en el instrumento TDAH-RS-5 ($IC_{95\%}: -7.93$ a -3.75) a favor del SPN-812 de 200 mg. Además, no se observó heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 0\%$, $p = 0.89$).

Para el subgrupo de SPN-812 de 400 mg se incluyeron 3 estudios, los cuales incluían esta dosis en el grupo de intervención. La muestra total de estos 3 estudios fue de 596 sujetos, de los cuales 299 recibieron el tratamiento y 297 recibieron un placebo. Se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) de $DM = -4.41$ puntos en el instrumento

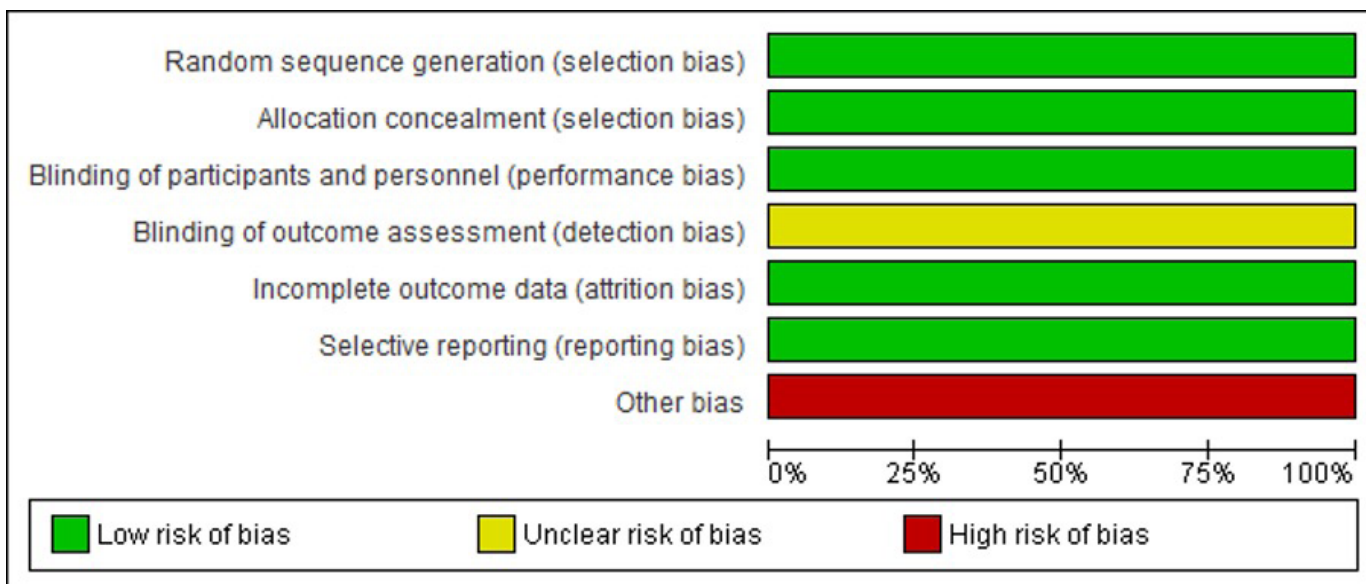


Figura 3. Riesgo de sesgo de los estudios seleccionados

TDAH-RS-5 ($IC_{95\%} = -6.73$ a -2.08) a favor del SPN-812 de 400mg. Por su parte, no se observó heterogeneidad entre los estudios incluidos en esta comparación ($I^2=0\%$, $p=0.75$) (Figura 4).

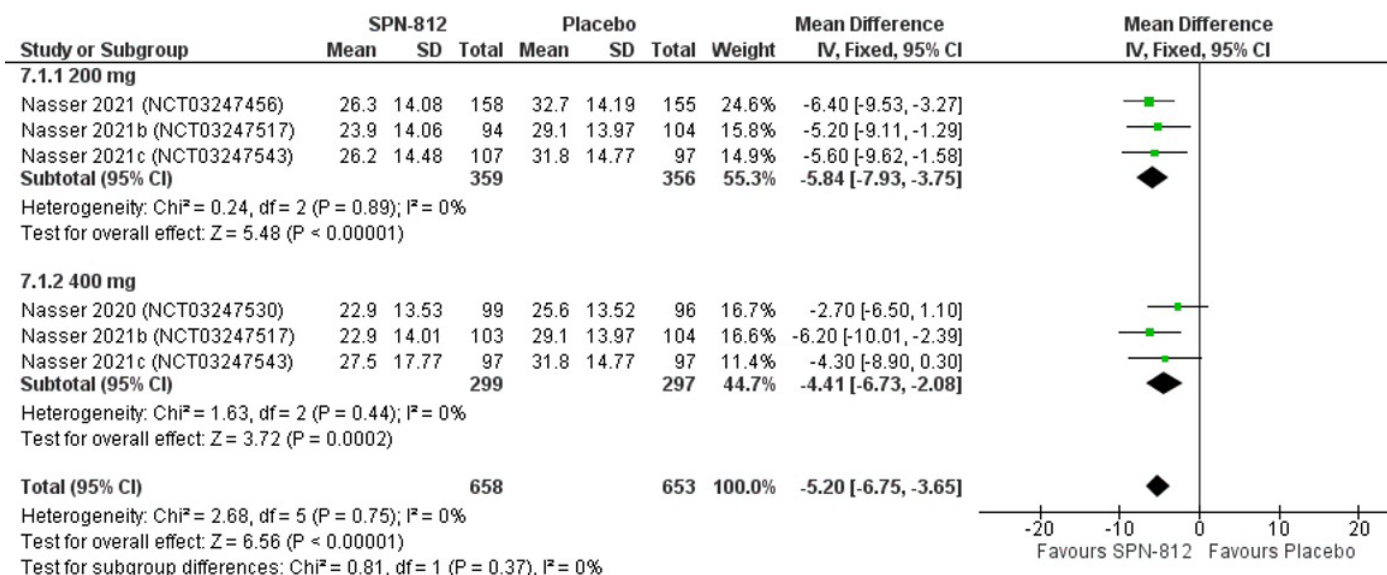


Figura 4. Efecto de SPN-812 sobre la sintomatología clínica de TDAH evaluada a través de la puntuación TDAH-RS-5 por dosis.

DISCUSIÓN

La revisión sistemática y meta-análisis se llevó a cabo con el fin de evaluar la eficacia de la Viloxazina oral de liberación prolongada (SPN-812), recientemente aprobada por la FDA como tratamiento para el TDAH en niños y adolescentes de entre 6 y 17 años. Se incluyeron 4 ensayos clínicos aleatorizados fase III que evaluaron la eficacia del SPN-812 en pacientes pediátricos. La comparación realizada entre SPN-812 de 200 mg y placebo, sugiere una disminución marginal en la sintomatología de TDAH, ya que la puntuación en el instrumento TDAH-RS-5, aunque fue estadísticamente significativa ($DM=-5.84$, $IC_{95\%}: -7.93$ a -3.75 , $p<0.00001$), la significancia clínica podría no ser tan evidente. Por su parte, la comparación entre SPN-812 de 400 mg y Placebo, también mostró una disminución de la puntuación en el instrumento TDAH-RS-5 ($DM=-4.41$, $IC_{95\%} = -6.73$ a -2.08 , $p<0.001$). Es importante señalar que la escala TDAH-RS-5 oscila entre 0 y 54 puntos, por lo que sería importante evaluar si la magnitud del efecto del fármaco cumple con las expectativas terapéuticas en un análisis costo-beneficio.¹⁹

Aunque el meta-análisis muestra una disminución en el puntaje de la TDAH-5, lo que sugiere una mejora en los síntomas de los pacientes pediátricos con respecto al placebo en ambas dosis, llama la atención que no se observó un incremento en el puntaje a mayor dosis, cuyos resultados sugieren que el aumento de dosis no incrementa la disminución de la sintomatología. Esto cobra especial sentido al tomar en cuenta que recientemente se ha sugerido que el mecanismo de acción de la Viloxazina consiste principalmente en la inhibición de los transportadores de norepinefrina, así como en la regulación de la serotonina mediante actividad antagonista en los receptores $HT-5_{2B}$, y agonista en los receptores $HT-5_{2C}$, aumentando los niveles de serotonina extracelular en la corteza prefrontal; sin embargo, el análisis *in vivo* en pacientes pediátricos sugirió que el porcentaje de ocupación de receptores no aumenta de forma dosis-dependiente en dosis mayores a 200 mg.²⁰ No obstante, para evaluar la efectividad de cada dosis se requiere de más estudios que evalúen la efectividad a diferentes dosis terapéuticas.



Durante décadas el tratamiento habitual para TDAH ha consistido en terapia estimulante (metilfenidatos, anfetaminas), no obstante, este tratamiento no siempre resulta adecuado para todos los pacientes; se calcula que del 25% al 30% de los pacientes con terapia estimulante no responden al tratamiento de forma efectiva, o no toleran la terapia con estimulantes.²¹ Por otra parte, la administración de estos fármacos en niños puede tener efectos adversos en el desarrollo de la estatura, o provocar aumento de peso, lo que repercute en la salud física y mental del infante.¹⁹ Aunado a todo ello, es importante recordar que este tipo de fármacos tiene un elevado potencial de dependencia física y psicológica.²² Tomando en cuenta lo anterior, es evidente la necesidad de encontrar alternativas terapéuticas no estimulantes, que reduzcan al máximo los efectos adversos en la población pediátrica que es especialmente vulnerable.

Una de las limitaciones más importantes de esta revisión sistemática fue el escaso número de estudios encontrado, además de que todos fueron publicados por el mismo grupo de investigación y financiados por la empresa líder en fabricación de Viloxazina oral. Aunado a ello, podemos incluir que el protocolo de investigación no fue registrado en PROSPERO o alguna otra plataforma como constancia de los objetivos y la planificación del estudio. Lo anterior pone de manifiesto la necesidad de realizar una síntesis cuando haya una mayor cantidad de estudios disponibles, de ser posible, de algún otro autor sin conflicto de intereses.

CONCLUSIONES

La síntesis del conocimiento presentada sugiere que la administración de Viloxazina oral tiene un efecto estadísticamente significativo sobre la mejoría de los síntomas de TDAH en pacientes pediátricos, sin embargo, la magnitud del efecto podría no ser clínicamente relevante y por lo tanto no justificar el uso del fármaco como un tratamiento único. No obstante, ya que la investigación de la eficacia de estos fármacos es relativamente reciente, se requiere de un mayor número de estudios que evalúen la efectividad del fármaco tanto a diferentes dosis, como en distintos grupos de edad, ya que hay diferencias significativas entre pacientes de 6 años y pacientes de 17 años. Además, se requiere un estudio más amplio del mecanismo de acción de la Viloxazina, ya que su actividad regulatoria en el sistema serotoninérgico podría

tener aplicaciones en distintos trastornos, así como en pacientes con TDAH que presentan agresiones impulsivas u otros trastornos de la conducta.

Por otra parte, considerando que actualmente existe una cantidad importante de fármacos estimulantes como no estimulantes para el tratamiento del TDAH, resultaría conveniente evaluar la eficacia y seguridad del SPN-812 en contraste con otros fármacos de uso recomendado en niños y adolescentes.

AGRADECIMIENTOS

A la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM. Proyecto PAPIME PE210523, por la asesoría metodológica.

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition DSM-5TM. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Mowlem FD, Rosenqvist MA, Martin J, Lichtenstein P, Asherson P, Larsson H. Sex differences in predicting ADHD clinical diagnosis and pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019;28(4):481-489. doi: 10.1007/s00787-018-1211-3.
3. Di Lorenzo R, Balducci J, Poppi C, Arcolin E, Cutino A, Ferri P, D'Amico R, Filippini T. Children and adolescents with ADHD followed up to adulthood: a systematic review of long-term outcomes. *Acta Neuropsychiatr*. 2021;33(6):283-298. doi: 10.1017/neu.2021.23.
4. Escobar R, Soutullo CA, Hervas A, Gastaminza X, Polavieja P, Gilaberte I. Worse quality of life for children with newly diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder, compared with asthmatic and healthy children. *Pediatrics*. 2005;116(3):e364-9. doi: 10.1542/peds.2005-0386.
5. Presentación MJ, Pinto V, Meliá A, Miranda A. Efectos sobre el contexto familiar de una intervención psicosocial compleja en niños con TDAH. *Escritos de Psicología*. 2009; 2(3):18-26.
6. DuPaul G, Power T, Anastopoulos A, Reid R. Escala de evaluación TDAH-RS-5 para niños y adolescentes. New York: Manual Moderno; 2018.

7. Gratch L. El trastorno por déficit de atención (ADD-ADHD): Clínica, diagnóstico y tratamiento en la infancia, la adolescencia y la adultez. 2a Edición. España: Editorial Médica Panamericana; 2011.
8. Salazar M, Peralta C, Pastor FJ. Tratado de Psicofarmacología: Bases y aplicación Clínica. 2a Edición. España: Editorial Médica Panamericana; 2012.
9. Lamb YN. Viloxazine: Pediatric First Approval. *Paediatr Drugs*. 2021;23(4):403-409. doi: 10.1007/s40272-021-00453-3.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021; 74(9):790-799. doi: 10.1016/j.rec.2021.07.010.
11. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019; 366: l4898.
12. Minozzi S, Cinquini M, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Banzi R. The revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) showed low interrater reliability and challenges in its application. *J Clin Epidemiol*. 2020;126:37-44. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.06.015.
13. Migliavaca, CB, Stein, C, Colpani, V, et al. Meta-analysis of prevalence: I2 statistic and how to deal with heterogeneity. *Res Syn Meth*. 2022; 13(3): 363-367. doi:10.1002/jrsm.1547
14. Nasser A., Liranso T., Adewole T., et. al.: A phase III, randomized, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of once-daily SPN-812 (viloxazine extended-release) in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. *Clin Ther*. 2020; 42 (8):1452-1466.
15. Nasser A, Liranso T, Adewole T, Fry N, Hull JT, Chowdhry F, et al. A Phase 3 Placebo-Controlled Trial of Once-Daily 400-mg and 600-mg SPN-812 (Viloxazine Extended-Release) in Adolescents with ADHD. *Psychopharmacol Bull*. 2021; 51(2):43-64.
16. Nasser A, Liranso T, Adewole T, Fry N, Hull JT, Busse GD, et al. A Phase 3, Placebo-Controlled Trial of Once-Daily Viloxazine Extended-Release Capsules in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2021;41(4):370-380. doi: 10.1097/JCP.0000000000001404.
17. Nasser A, Liranso T, Adewole T, et al. Once-Daily SPN-812 200 and 400 mg in the treatment of ADHD in School-aged Children: A Phase III Randomized, Controlled Trial. *Clin Ther*. 2021; (43(4): 684-700.
18. Saltaji H, Armijo-Olivo S, Cummings GG, Amin M, Major PW, da Costa BR. Influence of Sponsorship Bias on Treatment Effect Size Estimates in Randomized Trials of Oral Health Interventions: A Meta-epidemiological Study. *J Evid Based Dent Pract*. 2021;21(2):101544. doi: 10.1016/j.jebdp.2021.101544.
19. Nasser A, Kosheleff AR, Hull JT, Liranso T, Qin P, Busse GD, et al. Translating Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale-5 and Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Effectiveness Scores into Clinical Global Impressions Clinical Significance Levels in Four Randomized Clinical Trials of SPN-812 (Viloxazine Extended-Release) in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2021;31(3):214-226. doi: 10.1089/cap.2020.0148.
20. Yu C, Garcia-Olivares J, Candler S, Schwabe S, Maletic V. New Insights into the Mechanism of Action of Viloxazine: Serotonin and Norepinephrine Modulating Properties. *J Exp Pharmacol*. 2020;12:285-300. doi: 10.2147/JEP.S256586
21. Cutler AJ, Mattingly GW, Jain R, O'Neal W. Current and future nonstimulants in the treatment of pediatric ADHD: monoamine reuptake inhibitors, receptor modulators, and multimodal agents. *CNS Spectr*. 2022;27(2):199-207. doi: 10.1017/S1092852920001984
22. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2020;395(10222):450-462. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33004-1.

Apéndice A. Lista de verificación de cumplimiento metodológicos de PRISMA-2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
TÍTULO			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	1
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	2, 3
INTRODUCCIÓN			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	2
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	3
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	-
Criterios de admisibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.	4
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	3
Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	3

Apéndice A. Lista de verificación de cumplimiento metodológicos de PRISMA-2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
TÍTULO			
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	5,6
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	5
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	5
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	5
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias).	5
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	5
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	8,10
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados.	9
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	6



Apéndice A. Lista de verificación de cumplimiento metodológicos de PRISMA-2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
RESULTADOS			
Características del estudio	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	6
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	8
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un forest plot.	9
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	9
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).	7,8
Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]).	9
DISCUSIÓN			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	10
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	10
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	10
FINANCIAMIENTO			
Financiamiento	27	Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.	-

El número de páginas corresponde al manuscrito original antes del diseño editorial.

Apéndice B. Estrategias de búsqueda por cada base de datos.

Base de datos	Estrategia	Resultado
Web Of Science	(ADHD OR "attention deficit" AND children OR "school-age children" NOT adult) AND (viloxazine OR "viloxazine extended-release" OR SPN-812 OR "viloxazine ER") Se utilizó la condición "NOT ADULT" que proporciona la herramienta de edición de búsqueda	29; 20/11/22
PubMed	(ADHD[TIAB] OR "attention deficit" AND children OR "school-age children") AND (viloxazine OR "viloxazine extended-release" OR "viloxazine ER" OR SPN-812) Se aplicó el filtro Randomized Controlled Trial	8; 18/11/2022
Scopus	((viloxazine) OR (spn-812)) AND (adhd) AND ((children) OR (adolescents) AND NOT (adults))	21; 20/11/22
SciELO	((tdah) AND (niños) OR (adolescentes)) AND (viloxazina) Se aplicó el filtro Randomized Controlled Trial	0; 18/11/2022
ScienceDirect	(ADHD OR "attention deficit" AND children OR "school-age children" NOT adult) AND (viloxazine OR "viloxazine extended-release" OR SPM-812 OR "viloxazine ER") Se aplicó el filtro Research articles	12; 18/11/2022

Apéndice C. Listado de estudios de texto completo que no cumplieron con los criterios de elegibilidad.

Referencia	Motivo de exclusión
Nasser A, Hull J, Chowdhry FA, Adewole T, Liranso T, Marcus R. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating Efficacy and Safety of Extended-Release Viloxazine (SPN-812) for Pediatric ADHD: Update on the Second Adolescent Study. <i>Neurotherapeutics</i> . 2019; 16(3): 915. doi:10.1007/s13311-019-00751-2	Resumen de resultados de un ensayo clínico ya incluido.
Adewole T, Liranso T, et al. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (p301) assessing the efficacy and safety of SPN-812 (extended-release viloxazine) 100 and 200mg for the treatment of ADHD in children. <i>J Am Acad Child Adolesc Psychiatry</i> . 2019; 58(10):S169–70.	Resumen de resultados de un ensayo clínico ya incluido.