



ARTÍCULO ESPECIAL

Metilfenidato en el tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad en pediatría: monitorización en matrices biológicas

E. Papaseit^{a,b}, O. García-Algar^{b,c,d,*}, S. Simó^{b,c}, S. Pichini^{b,c,e} y M. Farré^{a,f}

^a *Grup de Recerca Clínica en Farmacologia Humana i Neurociències, Programa de Neurociències, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona, España*

^b *Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

^c *Unitat de Recerca Infància i Entorn, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Servicio de Pediatría, Hospital del Mar, Barcelona, España*

^d *Red SAMID, RETIC, Instituto Carlos III, Madrid, España*

^e *Department of Therapeutic Research and Medicines Evaluation, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia*

^f *Departamento de Farmacología, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

Recibido el 14 de junio de 2012; aceptado el 31 de agosto de 2012

Disponible en Internet el 10 de octubre de 2012

PALABRAS CLAVE

Metilfenidato;
Psicoestimulante;
Dopamina;
Trastorno por déficit de atención con hiperactividad;
Monitorización de fármacos

KEYWORDS

Methylphenidate;
Stimulant;
Dopamine;
Attention deficit and hyperactivity disorder;

Resumen En los últimos años, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se ha convertido en el trastorno psiquiátrico más frecuentemente diagnosticado y tratado en población pediátrica. En los años 80 fue aprobado en España el metilfenidato (MFD), un fármaco psicoestimulante, para el tratamiento sintomático del TDAH. Desde entonces, se ha convertido en uno de los medicamentos más ampliamente estudiado y prescrito tanto en niños como en adultos.

En este artículo se revisan los principios farmacológicos del MFD especialmente su farmacocinética en matrices biológicas convencionales (sangre, orina) y no convencionales (cabello, saliva y sudor), preparados farmacéuticos, concentraciones terapéuticas y efectos indeseables. © 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder: Monitoring in biological matrices

Abstract Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) has emerged in the last few years as the most commonly diagnosed and treated psychiatric disorder in the paediatric population. In 1980's, methylphenidate (MFD) a psychomotor stimulant drug, was approved in Spain for

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 90458@imas.imim.es (O. García-Algar).

Therapeutic drug monitoring

the symptomatic therapy of ADHD. Since then, MFD has become one of the most extensively prescribed and studied treatment for ADHD both in children and adults.

In this paper, the main pharmacological issues of MFD are reviewed, focusing on its pharmacokinetics in conventional (blood and urine) and non-conventional (hair, oral fluid and sweat) biological matrices, its pharmaceutical preparations, therapeutic levels and side effects.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un trastorno neurocognitivo con una elevada prevalencia mundial que podría afectar hasta al 10% de la población general¹. En España, las tasas de TDAH se sitúan alrededor del 1-4% en población escolar y entre el 3-4% en adultos^{2,3}.

De acuerdo con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV)⁴ y según las guías de práctica clínica^{5,6}, el tratamiento farmacológico del TDAH se recomienda como parte del abordaje multimodal integrado cuando otras medidas son insuficientes. En la actualidad, los 2 fármacos comercializados en España para el tratamiento sintomático del TDAH en niños mayores de 6 años y adolescentes son el metilfenidato (MFD), un fármaco psicoestimulante ampliamente estudiado, y más recientemente la atomoxetina. De hecho, el MFD es considerado uno de los fármacos de primera línea en el tratamiento del TDAH tras demostrar su eficacia en la reducción de la hiperactividad-impulsividad y falta de atención, la mejoría del rendimiento académico, la concentración, la memoria (especialmente la memoria de trabajo) y el comportamiento social⁷.

El objetivo de este artículo es revisar los principios farmacológicos del MFD y especialmente su farmacocinética en matrices biológicas convencionales (sangre y orina) y no convencionales (saliva, sudor y cabello).

Estructura química

El MFD es un derivado de la piperidina, relacionado estructuralmente con la anfetamina cuyo nombre químico es éster metílico del ácido 2-fenil-2-(2-piperidil) acético. El MFD se caracteriza, de forma similar a otros derivados anfetamínicos por poseer 2 centros quirales que dan lugar a 4 posibles isómeros⁸. Las formulaciones farmacéuticas disponibles en España contienen la mezcla racémica de los isómeros [d,l]-treo-MFD, responsable en parte de los efectos secundarios cardiovasculares y anorexígenos⁹. Actualmente en otros países ya están comercializadas preparaciones que únicamente contienen el isómero d-treo-MFD, es decir, la parte que proporciona exclusivamente los efectos psicoestimulantes terapéuticos.

Mecanismo de acción

El MFD es un potente inhibidor del transportador presináptico de la dopamina y en menor medida del transportador de noradrenalina^{10,11}. A diferencia de las anfetaminas que

umentan la liberación de dopamina, serotonina y noradrenalina en las sinapsis, el MFD bloquea casi de forma única su recaptación. Este mecanismo es similar a como actúa la cocaína, y por vía intravenosa bloquean el transportador de forma similar, pero en el caso del MFD mucho menos por vía oral. Este bloqueo amplifica la neurotransmisión mediante el aumento de la concentración de dopamina liberada de forma pulsátil en el espacio sináptico^{12,13}.

El mecanismo de acción específico del MFD por el que mejora el TDAH no se conoce con precisión.

Farmacocinética

Absorción

El MFD administrado por vía oral es absorbido rápida y extensamente en el tracto gastrointestinal. Debido al importante efecto del metabolismo de primer paso hepático, la exposición sistémica del fármaco no modificado (es decir, la biodisponibilidad absoluta) tras la administración oral es baja y variable (11-53%)¹⁴. El tiempo hasta la concentración máxima depende de la preparación farmacéutica. De este modo, a dosis altas existen evidencias de no-linealidad, lo cual podría estar relacionado con la saturación del metabolismo de primer paso. Además, se ha demostrado una alta variabilidad en la biodisponibilidad inter e intraindividual¹⁵. Su efecto clínico máximo se produce durante la fase de absorción, que es paralela a la liberación de los neurotransmisores al sistema nervioso central (SNC) aproximadamente 2 h después de la ingesta¹⁶.

Distribución

El MFD se distribuye rápidamente a los diferentes tejidos, con un volumen de distribución en estado de equilibrio de aproximadamente 2-6 l/kg y una unión a proteínas baja (10-33%). El MFD difunde fácilmente a través de la barrera hematoencefálica y las concentraciones en el SNC pueden ser similares o superiores a las plasmáticas¹⁷. El MFD se deposita en cabello y se encuentra en saliva (ver más adelante).

Metabolismo

El MFD se metaboliza por diferentes vías. Después de la absorción, sufre un importante metabolismo de primer paso hepático principalmente mediante hidrólisis. Esta vía está mediada esencialmente por la carboxiesterasa, que a través de un proceso de desesterificación forma el principal metabolito del MFD, el ácido ritalínico (AR)¹⁸. Este metabolito que es farmacológicamente inactivo es fácilmente excretado y representa el 60-80% de la dosis de MFD administrado. El 20-40% restante sufre un proceso de oxidación hepática¹⁹.

En presencia de alcohol, la carboxiesterasa puede formar etilfenidato (ver apartado de interacciones).

Eliminación

La depuración del MFD es rápida, con poca o ninguna acumulación diaria, incluso para las formulaciones de liberación prolongada (LP). La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de aproximadamente 2-6 h, mientras que la $t_{1/2}$ del AR es de 8 h²⁰. Tras la administración oral de MFD de liberación inmediata (LI), alrededor del 50% de la dosis es excretada en orina en las primeras 8 h, principalmente en forma de AR (45%), mientras que solo entre el 0,6 y el 0,8% se excreta sin metabolizarse. Los resultados en el caso de las formulaciones de LP son ligeramente superiores: el 60% de la dosis se excreta como AR y aproximadamente un 3% como fármaco no metabolizado²¹.

Dosis indicadas en trastorno por déficit de atención con hiperactividad

Actualmente, se considera que la respuesta clínica al fármaco es muy individualizada y muchos pacientes responden a dosis consideradas bajas. Los estudios realizados en población pediátrica indican que las dosis estándar de MFD de LI recomendada para los síntomas de TDAH son de 0,5-2 mg/kg/día y la dosis máxima diaria de 60 mg/día. Se debe iniciar con dosis bajas de 2,5-5 mg en función del peso administrada 2 o 3 veces al día (desayuno, comida y merienda) e ir incrementando progresivamente 2,5-5 mg/semana en función de la respuesta clínica y de la presencia de efectos indeseables. En el caso de formulaciones de MFD de LP se recomiendan dosis entre 15 y 45 mg/día²². La concentración en equilibrio estable se obtiene a las 3 semanas de tratamiento continuado.

No hay pautas establecidas para el tiempo durante el cual se debe mantener el tratamiento.

Preparados farmacéuticos

En España los medicamentos de uso humano que contienen MFD aprobados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios contienen una mezcla racémica de d- y l-MFD (1:1) y se comercializan en presentaciones orales (comprimidos y cápsulas). Están disponibles formulaciones de LI (Rubifén® y Medicebran®), LP (Concerta®) y liberación modificada (LM, Medikinet®)^{23,24}.

En Estados Unidos, además de los preparados orales de MPH de LI (Ritalin®) y LP (Ritalin LA®, Metadate®, Concerta®) la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado MFD en solución (Methylin Oral Solution®) y comprimidos masticables de LI (Methylin Chewable Tablets®), parches transdérmicos de LP (Daytrana®) y también preparados que contienen únicamente dexmetilfenidato (isómero d-treo-MFD) tanto de LI como LP (Focalin® y Focalin® XR, respectivamente)²⁵.

En el caso de los parches, está pendiente la próxima aprobación por la *European Medicines Agency* tras la realización de un estudio en población europea²⁶. Reacciones adversas-Las reacciones adversas asociadas al MFD son generalmente leves y predominantemente de tipo gastrointestinales y exacerbación de los efectos sobre el SNC. Estas generalmente

disminuyen tras la administración del fármaco durante una o 2 semanas, y frecuentemente pueden resolverse modificando la hora y/o la dosis de administración²⁷. En el caso de los parches transdérmicos además se han descrito efectos derivados de la aplicación tópica como eritema, pápulas y vesículas autolimitadas con la discontinuidad del tratamiento. El efecto rebote suele aparecer generalmente por la tarde o por la noche, o tras la interrupción del tratamiento y puede prevenirse con el uso de preparados de acción prolongada o la administración de una dosis baja de MFD a media tarde. Durante el tratamiento con MFD se ha descrito insomnio, disminución del apetito, aparición o empeoramiento de trastornos psiquiátricos, nerviosismo, irritabilidad, síndrome de Gilles de la Tourette u otros tics²⁸. Existe controversia acerca del efecto del MFD a largo plazo sobre el crecimiento y los efectos a nivel cardiovascular en población pediátrica. La reducción de la altura y el peso en niños podría estar relacionada con la dosis de MFD y asociado a los 3 primeros años de tratamiento (disminución aproximada de 1 cm/año)²⁹. La supresión inicial suele ir seguida de un efecto de recuperación del crecimiento, y por lo general, no afecta al peso ni la talla adulta³⁰. Estos efectos sobre el crecimiento se atribuyen a la inhibición de la secreción de hormona del crecimiento y otras hormonas relacionadas con el crecimiento (prolactina, hormonas tiroideas, hormonas sexuales e insulina) secundaria al aumento de las concentraciones de dopamina y noradrenalina³¹. Por lo general, se recomienda vigilancia de la talla y el peso, la administración del fármaco con el desayuno y el almuerzo o inmediatamente después, así como hacer descansos durante los períodos no lectivos a fin de aumentar la probabilidad de recuperación del crecimiento como parte de la pauta habitual.

En cuanto a los posibles efectos cardiovasculares del MFD, se ha observado un incremento de la presión arterial (aumento de > 10 mmHg la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica) y trastornos del ritmo (incremento de la frecuencia cardíaca, prolongación del QTc y muerte súbita)³². Los estudios más recientes realizados en niños y adultos jóvenes tratados con fármacos para el TDAH³³ (uno de ellos patrocinado por la FDA y en colaboración con la *Agency for Healthcare Research and Quality* ³³, no han objetivado ninguna relación entre el uso de estos fármacos y episodios cardiovasculares adversos graves tales como hemorragia cerebral, infarto agudo de miocardio y muerte súbita cardíaca. Estos resultados contrastan con los de un estudio previo con un grupo de control en el que se observó un aumento siete veces mayor de muertes cardíacas súbitas³⁴. Actualmente con la información disponible no se puede descartar un aumento pequeño o moderado del riesgo. Por ello, se recomienda la realización de un examen cardiovascular antes del inicio del tratamiento y un seguimiento durante el mismo.

Potencial de abuso

El MFD es considerado un fármaco con potencial de abuso incluido en la lista II del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de las Naciones Unidas³⁵. Su mecanismo de acción y efecto de clase produce un incremento en los niveles extracelulares de dopamina en el eje mesolímbico-cortical que

activa el sistema de recompensa. Los efectos reforzadores se asocian con mejoría del ánimo, sensación de aumento de la actividad física, mental y estado de alerta, supresión del apetito, fatiga y sueño, aumento de atención y euforia, es decir, a sus propiedades farmacológicas^{36,37}. El abuso de MFD, y de otros psicoestimulantes, se asocia con un incremento importante y rápido de la dopamina, que se produce principalmente con la llegada rápida del fármaco al SNC después de su administración intravenosa o intranasal³⁸. Por tanto, el potencial de abuso para los preparados de administración oral y las preparaciones de LP es relativamente más bajo³⁹.

A partir de los años 70 se documentaron las primeras intoxicaciones agudas por MFD vía intranasal⁴⁰⁻⁴³ (comprimidos pulverizados) e intravenosa^{44,45} (comprimidos disueltos) principalmente en pacientes con abuso de otras sustancias debido a sus efectos comparables a la cocaína (colocón o *high*)⁴⁶.

En la década de los 90, paralelamente al aumento de la prevalencia de TDAH, se incrementó notablemente el uso no médico del MFD entre estudiantes para mejorar el rendimiento escolar así como para fines recreativos en adolescentes y jóvenes, y también en adultos diagnosticados de TDAH⁴⁷. Los datos más recientes indican que un 2,2% de estudiantes de 5-17 años han usado Ritalin® en los últimos 12 meses frente al 1,5 y 1% (Ritalin® y Concerta®, respectivamente) en población general⁴⁸.

Interacciones

MFD puede disminuir la eficacia de fármacos antihipertensivos. Se recomienda evitar el tratamiento concomitante de MFD con cualquier otro fármaco que aumente la presión sanguínea y específicamente con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa durante los 15 días previos al inicio del tratamiento con MFD por el riesgo de una crisis hipertensiva^{24,49}.

Se han notificado efectos adversos graves incluyendo muerte súbita asociados al uso concomitante de agonistas alfa 2 de acción central²⁴.

El uso concomitante de MFD y agonistas o antagonistas dopaminérgicos puede asociarse con interacciones farmacodinámicas, dado que todos ellos modifican las concentraciones extracelulares de dopamina²⁴.

Existe un riesgo de aumento repentino de presión sanguínea durante la cirugía en la que se emplean anestésicos halogenados, por lo que se recomienda suspender el tratamiento con MFD 24 h antes del procedimiento quirúrgico²⁴.

A finales de los años 90, en el contexto de la frecuente combinación de MFD y alcohol (persistencia de los síntomas de TDAH en la adolescencia y edad adulta) y a propósito de 2 casos de intoxicación letal secundaria a la intoxicación por MFD-alcohol se identificó un nuevo metabolito (etilfenidato) que propició el inicio de los estudios de interacción farmacocinética-farmacodinámica entre ambas sustancias^{49,50}. El uso de alcohol antes y después de la administración de MFD aumenta significativamente las concentraciones de MFD⁵¹. El alcohol actúa como sustrato en la formación de l-etilfenidato (l-EPH) mediado por una esterasa hepática (carboxiesterasa) y, en menor medida, de d-EPH, el metabolito farmacológicamente activo. Este

proceso es análogo a la formación de etilcocaína (cocaetilena) a partir de cocaína. Teniendo en cuenta estos resultados, se ha hipotetizado que el alcohol podría actuar como un inhibidor de la esterasa y/o que el propio metabolito, el etilfenidato, actuó como tal⁵². En consecuencia, no se recomienda el consumo concomitante de alcohol durante el tratamiento con MFD.

Monitorización en matrices biológicas

En las últimas décadas, debido a la dificultad para monitorizar el cumplimiento terapéutico y determinar las concentraciones de determinados fármacos en ciertos grupos de pacientes vulnerables, se han desarrollado métodos analíticos alternativos que posibilitan la monitorización de estas sustancias en matrices biológicas no convencionales^{53,54}. La monitorización de MFD en niños y adolescentes es considerada de especial importancia por las consecuencias clínicas derivadas de la falta de cumplimiento y/o la administración de dosis subóptimas y, en consecuencia, por los efectos potencialmente tóxicos en individuos aún en fases vulnerables de desarrollo. Además, la monitorización clásica en población pediátrica implica una dificultad añadida, ya que los procedimientos acostumbra a ser invasivos y requieren la cooperación del niño y los padres. De este modo, la determinación de MFD y su principal metabolito, el AR, en matrices biológicas no convencionales (saliva, sudor y cabello) se ha convertido en una alternativa válida a las matrices convencionales (sangre y orina)^{55,56} (tabla 1).

Matrices convencionales

Plasma

El plasma es una de las matrices tradicionalmente usada para la monitorización de fármacos.

A finales de los años 70 se describió por primera vez el perfil farmacocinético del MFD y de su principal metabolito, AR, en población pediátrica⁵⁷. Desde entonces los estudios farmacocinéticos, de forma paralela a las nuevas preparaciones y pautas de dosificación, han proporcionado información de gran utilidad para establecer las dosis y posologías recomendadas en niños y adolescentes^{8,58-64}. Durante estos últimos años, los datos disponibles comparan las diferentes preparaciones farmacéuticas de MFD con el fin de conseguir un mejor control de los síntomas con las mínimas reacciones adversas y regímenes de administración simplificados^{15,65,66}.

Sin embargo, en la práctica clínica habitual la monitorización de MFD resulta de escaso interés dada la ausencia de relación entre las concentraciones y los efectos terapéuticos.

Orina

Tradicionalmente, la orina ha estado considerada la matriz por excelencia para la detección de sustancias de abuso.

En este caso, dado que el MFD se transforma rápidamente en AR y es eliminado en la orina¹⁴, este es el mejor indicador de exposición aguda al fármaco. En comparación con el plasma, la monitorización en orina ofrece algunas ventajas en cuanto a la obtención y manipulación de la muestra.

Paralelamente a los estudios farmacocinéticos de MFD en plasma iniciados en la década de los 70, numerosos estudios

Tabla 1 Parámetros farmacocinéticos de metilfenidato y ácido ritalínico en matrices biológicas convencionales (plasma y orina) y no convencionales (saliva y pelo) en población pediátrica

Matriz	N.º sujetos/edad (años)	Dosis	C _{máx}	T _{máx}	AUC	Vd	t _{1/2}	Aclaramiento (CL)	Referencia
Plasma	4/7-11	mg/12 h			ng/ml/h	l/kg	h	l/h/kg	Hungund et al., 1979 ⁵⁷
Plasma	14/7-12,4	10-20 mg/kg/día	μg/l	h	86,93 ± 34,55 ng/ml/h	20,1 ± 9,0	2,56 ± 0,16 h A: 2,53 ± 0,59 B: 2,61 ± 0,29	5,47 ± 2,18	Shaywitz et al., 1982 ⁵⁸
Plasma	25/6,7-12	A: 0,34 B: 0,68 mg/kg/12 h A: 0,25 B: 0,5 C: 1,0	A: 11,2 ± 2,7 B: 20,2 ± 9,1 ng/ml A: 10,95 ± 4,93 B: 19,39 ± 8,30 C: 41,75 ± 22,75	A: 2,22 ± 0,49 B: 1,81 ± 0,49	A: 59,5 ± 13,9 B: 103,7 ± 55,9				Winsberg et al., 1982 ⁵⁹
Plasma	6/7-12	mg/kg/día	μg/l	h			h	l/h/kg	Wargin et al., 1983 ⁶⁰
Plasma	5/8-14	0,2-0,3 mg/kg/día 0,25-0,68 mg/kg/día A: ayunas DE: Desayuno	10,8 ± 1,9 μg/ml MFD A: 27,82 ± 9,21 D: 34,7 ± 14,8 AR A: 1,87 ± 0,57 D: 611 ± 152,2	1,5 ± 0,2 h MFD A: 1,6 ± 0,42 D: 1,0 ± 0,35 AR A: 3,4 ± 0,41 D: 3,52 ± 0,59			2,43 h MFD A: 2,10 ± 0,36 D: 2,14 ± 0,32 AR A: 3,4 ± 0,41 D: 3,52 ± 0,59	10,2 ± 2,2	Chan et al., 1983 ⁶¹
Plasma	26/6-13	mg/kg/día	ng/ml	min	ng/ml/h		h		Gualtieri et al., 1984 ⁶²
Plasma	6/8-13	0,3 mg/día 10 mg/día A: d-MFD B: l-MFD	12,6 ± 12,2 ng/ml A: 7,07 ± 1,23 B: 1,00 ± 0,19	103,8 ± 52,5 h A: 2,15 ± 0,50 B: 2,01 ± 1,16	3.026,9 ± 2.930,2 ng/h/ml A: 30,46 ± 9,57 B: 6,66 ± 1,38	l/kg 39,2 ± 10,3	2,4 ± 0,6 h 3,15 ± 1,04	l/h/k A: 5,96 ± 1,71 B: 3,61 ± 1,12	Hubbard et al., 1989 ⁶³

Tabla 1 (Continuación)

Matriz	N.º sujetos/edad (años)	Dosis	Cmáx	Tmáx	AUC	Vd	t _{1/2}	Aclaramiento (CL)	Referencia
Plasma	6/8-14	mg/día	ng/ml	h	ng/h/ml	l/kg	h	l/h/kg	Hubbard et al., 1989 ⁶³
		10	D: 18,8 L: 1,6	D: 2,8 L: 3,1	D: 92,47 L: 7,37	13,19	3,15 ± 1,04	3,0	
		D: d-MFD L: l-MFD							
Plasma	9/9-11	mg/día	ng/ml	h	ng/h/ml		h		Srinivas et al., 1992 ⁸
		10* 5A 5B	A*: 6,42 ± 2,17 B*: 1,27 ± 0,53	A*: 2,3 ± 0,50 B*: 2,4 ± 0,5	A*: 27,71 ± 9,53 B*: 4,61 ± 1,77		A*: 1,87 ± 0,65 B*: 1,43 ± 0,76		
		A: d-MFD B: l-MFD	A: 5,6 ± 2,179 B: 0,78 ± 0,55	A: 2,44 ± 0,53 B: 2,1 ± 0,3	A: 23,5 ± 12,14 B: 2,01 ± 1,16		A: 1,87 ± 0,83 B: 0,98 ± 0,21		
Plasma	48/9-11	mg/kg/día	ng/ml		mg/kg/h	ml/kg	h		Teicher et al., 2000 ⁶⁴
		LI	A: 14,1 ± 6,2 B: 16,4 ± 5,0 C: 17,1 ± 3,4 D: 15,2 ± 3		A: 118,5 ± 48,5 B: 122,2 ± 37,8 C: 109,4 ± 25,8 D: 95,8 ± 22,8	A: 998,6 ± 3,30 B: 1003,1 ± 10,39 C: 1.000,0 ± 0,01 D: 1.000,0 ± 0,13	A: 2,942 ± 1,625 B: 2,112 ± 1,061 C: 1,248 ± 0,338 D: 1,835 ± 1,155		
Plasma	23/4-8	mg	ng/ml	h	ng/h/ml	l	h	l/h	Wigal et al., 2007 ⁶⁵
	A: 4-5 años B: 6-8 años	A: 5 B: 7,5	A: 10,2 ± 5,0 B: 7,6 ± 4,2	A: 2,57 ± 0,9 B: 2,56 ± 1,1	A: 75,2 ± 54 B: 41,8 ± 22	A: 457,8 ± 210 B: 737,8 ± 296	A: 3,82 ± 2,7 h B: 2,18 ± 0,3	A: 99,5 ± 44 B: 232,6 ± 75	
Plasma	14/6-12	mg/día	ng/ml	h	mg/h/ml		h		Quinn et al., 2007 ⁶⁶
		LP: 38,6 ± 17,7 LI: 19,3 ± 8,9	LP: 12,12 ± 5,76 LI: 20,41 ± 8,50	LP: 3,97 ± 2,61 LI: 5,47 ± 1,67	LP: 145,48 ± 65,61 LI: 142,96 ± 54,63		LP: 5,07 ± 1,47 LI: 2,86 ± 0,41		
Saliva	8/7-11	mg/día	ng/ml		mg/h/ml		h		Greenhill et al., 1987 ⁷²
		10 (LI) 20 (LP)	LI: 88,8 ± 6,2 LP: 41,3		LI: 17,17 ± 6,86 LP: 8,24 ± 3,55		LI: 1,7 ± 0,7 LP: 5,2 ± 0,8		
Saliva	1/12	mg/día (LP) 20	ng/ml				h 3		Marchei et al., 2010 ⁵⁶
			MFD: 30,9 AR: 675,9						

Saliva	1/13	mg/día (LM) 20	ng/ml MFD: 53,58 AR: 18,12			Marchei et al., 2009 ⁷¹
Sudor	74/6-12	mg/8 h A: 10 B: 15 C: 20 D: 30 *: d-MPH **: l-MPH	ng/ml A*: 20,0 B*: 23,9 C*: 30,5 D*: 46,5 A**: 14,6 B**: 15,0 C**: 18,4 D**: 29,5	h A*: 7,12 B*: 8,04 C*: 8,75 D*: 8,79 A**: 7,12 B**: 7,20 C**: 7,33 D**: 7,34	ng/h/ml A*: 139 B*: 171 C*: 225 D*: 332 A**: 72,5 B**: 112 C**: 136 D**: 2.886	Pierce et al., 2010 ⁷³
Sudor	1/13	mg/día (LM) 20	ng/ml 11,17 (8 h postadmi- nistración)			Marchei et al., 2010 ⁵⁶
Pelo	17/7-16	mg A: 10-15 B: 20 C: 40-54	ng/mg A: 0,106-0,229 B: 0,287-0,562 C: 0,610-0,963			Sticht et al., 2007 ⁷⁵
Pelo	11/ND	mg/día 5-36	ng/mg 0,15-4,17			Marchei et al., 2008 ⁷⁶

AR: ácido ritalínico; AUC: área bajo la curva; Cmáx: concentración máxima; D: d-MFD; L: l-MFD; LI: liberación inmediata; LM: liberación modificada; LP: liberación prolongada; MFD: metilfenidato; t_{1/2}: AUC: semivida de eliminación; Tmáx: tiempo hasta la concentración máxima.

en adultos cuantificaron el MFD y el AR, y posteriormente, sus enantiómeros en orina²¹. En los últimos años se han validado diferentes metodologías para su detección, entre ellas la cromatografía de gases (GC), cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) y técnicas de inmunoensayo enzimático (ELISA)⁶⁷⁻⁶⁹. Actualmente la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS-MS) es considerada el patrón o *gold standard* por ser un procedimiento rápido y sencillo tanto de detección como de confirmación⁷⁰. Sin embargo, no existen estudios realizados en población pediátrica así como tampoco ninguna técnica utilizada en la práctica clínica habitual de detección del fármaco o de su metabolito, que permita un mejor control del cumplimiento terapéutico.

Matrices no convencionales

Saliva

La saliva es considerada una matriz alternativa de exposición aguda como el plasma. Es menos invasiva y más rentable que el plasma y útil para la monitorización de algunos fármacos (administrados en las horas previas a la dosificación).

En el caso del MFD, la concentración de MFD en saliva es significativamente mayor que la del plasma ya que en condiciones de ausencia de estimulación del flujo salival, la acidez del MFD en saliva es superior a la de la sangre, contrariamente al AR. En cualquier caso, la concentración de MFD y AR en saliva presenta una gran variabilidad interindividual, no solo en momento de la concentración máxima cuando se presume que hay cierta contaminación bucal debida a los comprimidos sino también horas después de la administración^{56,71}.

En este sentido, en 1987 se describió por primera vez el perfil farmacocinético del MFD en saliva en niños⁷². La extrapolación de los valores en saliva a las concentraciones plasmáticas ha indicado que el MFD de LI tiene una biodisponibilidad mucho mayor que el MFD de LP. Sin embargo, estos resultados tienen un valor limitado, puesto que el MFD en saliva presenta una alta tasa de ionización a pH fisiológico, y por lo tanto las concentraciones obtenidas tienen poca fiabilidad para predecir la concentración plasmática de MFD.

A pesar de ello, parece que estudios posteriores han establecido cierta correlación entre la concentración de MFD en plasma y saliva⁵⁶.

Sudor

El sudor es considerado una interesante matriz de exposición aguda, ya que se trata de un ultrafiltrado del plasma. Los componentes excretados a través del sudor pueden servir como referencia clínica para la evaluación de diferentes sustancias básicas que también encontramos en el plasma, entre ellos los fármacos⁵⁴. Así, la detección de MPH en sudor (tras la aplicación de parches transdérmicos) se apunta como una alternativa viable a las pruebas de orina para la monitorización no invasiva de uso y abuso del fármaco^{56,73}.

Cabello

El análisis del pelo es la mejor matriz alternativa para la detección de la exposición crónica a fármacos por ser considerado el método más sencillo y fácilmente reproducible⁵⁴. Su recogida es no-invasiva, permite la obtención de una

gran cantidad de muestra y ofrece información retrospectiva directa sobre el cumplimiento terapéutico. Su principal ventaja frente a las matrices biológicas convencionales es que permite la identificación retrospectiva de la exposición a largo plazo (meses), ya que se estima que el pelo crece 1 cm al mes aproximadamente. Esta característica permite analizarlo usando segmentos y crear un calendario de cumplimiento. De esta forma, el uso a largo plazo de un fármaco debe documentarse mediante análisis multisegmentario^{74,75}. Las sustancias ácidas se incorporan rara vez en el pelo como es el caso del AR que no está presente en los pacientes tratados con MFD. Por esta razón, la investigación se ha centrado exclusivamente en la detección de MFD.

Se ha demostrado que el análisis de MFD en pelo resulta un método apropiado si este se administra a dosis diarias de 40 mg o superiores⁷⁴. De todos modos, se ha observado que las concentraciones de MFD en pelo de niños tratados con las mismas dosis de MFD durante el período correspondiente a un mismo segmento de pelo eran variables. Se obtuvieron concentraciones más bajas en los segmentos más distales, lo que podría ser atribuido a la «contaminación» del pelo por la grasa o el sudor en los segmentos más proximales o a la degradación del fármaco por tratamientos cosméticos en la parte distal⁷⁶.

A día de hoy no se ha correlacionado la dosis diaria administrada de MFD con la concentración en el pelo.

Conclusiones

Los parámetros farmacocinéticos del MFD deben ser considerados como punto de partida para tener una visión de eficacia y seguridad en el tratamiento del TDAH. El MFD y su metabolito, el AR, se han determinado habitualmente en plasma, pero los datos sobre su utilidad para la monitorización son limitados. Por este motivo los estudios más recientes presentan la posibilidad adicional de monitorizar el MFD y/o su metabolito, el AR, en matrices biológicas no invasivas mostrando que pueden ser detectados en saliva, sudor o cabello como una alternativa al plasma para el control de cumplimiento en población pediátrica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. 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.
2. Cardo E, Servera M, Llobera J. Estimation of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among the standard population on the island of Majorca. *Rev Neurol*. 2007;44:10-4.
3. Cardo E, Servera-Barceló M. The prevalence of attention deficit hyperactivity disorder. *Rev Neurol*. 2005;15 40 Suppl. 1:S11-5.
4. American Psychiatric Association. DSM-IV TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales-IV (texto revisado). Barcelona: Masson; 2001.
5. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. NICE clinical guideline 72. Issue date: September 2008. Developed

- by the National Collaborating Centre for Mental Health Attention deficit. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG72/NICEGuidance/pdf/English> [consultado 14 Jun 2012].
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2009. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign112.pdf> [consultado 14 Jun 2012].
 7. O'Toole K, Abramowitz A, Morris R, Dulcan M. Effects of methylphenidate on attention and nonverbal learning in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:531-8.
 8. Srinivas NR, Hubbard JW, Quinn D, Midha KK. Enantioselective pharmacokinetics and pharmacodynamics of dl-threo-methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52:561-8.
 9. Patrick KS, Caldwell RW, Ferris RM, Breese GR. Pharmacology of the enantiomers of threo-methylphenidate. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987;241:152-8.
 10. Wilens TE, Spencer TJ. The stimulants revisited. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000;9:573-603, viii.
 11. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Ding YS, Logan J, et al. Relationship between psychostimulant-induced "high" and dopamine transporter occupancy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:10388-92.
 12. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Franceschi D, Maynard L, et al. Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications. *Synapse*. 2002;43:181-7.
 13. Volkow ND, Wang GJ, Newcorn J, Fowler JS, Telang F, Solanto MV, et al. Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naïve adults with ADHD. *Neuroimage*. 2007;34:1182-90.
 14. Faraj BA, Israili ZH, Perel JM, Jenkins ML, Holtzman SG, Cucinell SA, et al. Metabolism and disposition of methylphenidate-14C: studies in man and animals. *J Pharmacol Exp Ther*. 1974;191:535-47.
 15. Meyer MC, Straughn AB, Jarvi EJ, Patrick KS, Pelsor FR, Williams RL, et al. Bioequivalence of methylphenidate immediate-release tablets using a replicated study design to characterize intrasubject variability. *Pharm Res*. 2000;17:381-4.
 16. Chan YM, Soldin SJ, Swanson JM, Deber CM, Thiessen JJ, Macleod S. Gas chromatographic/mass spectrometric analysis of methylphenidate (ritalin) in serum. *Clin Biochem*. 1980;13:266-72.
 17. Markowitz JS, Straughn AB, Patrick KS, DeVane CL, Pestreich L, Lee J, et al. Pharmacokinetics of methylphenidate after oral administration of two modified-release formulations in healthy adults. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:393-401.
 18. Redalieu E, Bartlett MF, Waldes LM, Darrow WR, Egger H, Wagner WE. A study of methylphenidate in man with respect to its major metabolite. *Drug Metab Dispos*. 1982;10:708-9.
 19. Modi NB, Lindemulder B, Gupta SK. Single and multiple-dose pharmacokinetics of an oral once-a-day osmotic controlled-release OROS (methylphenidate HCl) formulation. *J Clin Pharmacol*. 2000;40:379-88.
 20. Srinivas NR, Hubbard JW, Korchinski ED, Midha KK. Enantioselective pharmacokinetics of dl-threo-methylphenidate in humans. *Pharm Res*. 1993;10:14-21.
 21. Srinivas NR, Hubbard JW, Korchinski ED, Midha KK. Stereoselective urinary pharmacokinetics of dl-threo-methylphenidate and its major metabolite in humans. *J Pharm Sci*. 1992;81:747-9.
 22. Connor DF, Steingard RJ. New formulations of stimulants for attention-deficit hyperactivity disorder: therapeutic potential. *CNS Drugs*. 2004;18:1011-30.
 23. Markowitz JS, Straughn AB, Patrick KS. Advances in the pharmacotherapy of attention-deficit-hyperactivity disorder: focus on methylphenidate formulations. *Pharmacotherapy*. 2003;23:1281-99.
 24. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/> [consultado 14 Jun 2012].
 25. Disponible en: <http://www.rxlist.com/script/main/hp.asp> [consultado 14 Jun 2012].
 26. Disponible en: <http://www.pharmanews.eu/shire/157-shire-withdraws-european-application-for-daytrana> [consultado 14 Jun 2012].
 27. Greenhill LL, Findling RL, Swanson JM. A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2002;109:E39.
 28. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, et al. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20:17-37.
 29. Swanson J, Gupta S, Guinta D, Flynn D, Agler D, Lerner M, et al. Acute tolerance to methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66:295-305.
 30. Negrao BL, Viljoen M. Stimulants and growth in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Med Hypotheses*. 2011;77:21-8.
 31. Faraone SV, Biederman J, Morley CP, Spencer TJ. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47:994-1009.
 32. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm279011.htm> [consultado 14 Jun 2012].
 33. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheatham TC, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med*. 2011;365:1896-904.
 34. Winterstein AG. Use of ADHD drugs in children and young adults does not increase risk of serious cardiovascular adverse events compared with non-use. *Evid Based Ment Health*. 2012;15:43.
 35. Disponible en: http://www.incb.org/pdf/s/conv/convention_1971_es.pdf [consultado 14 Jun 2012].
 36. Chait LD. Reinforcing and subjective effects of methylphenidate in humans. *Behav Pharmacol*. 1994;5:281-8.
 37. Kollins SH, MacDonald EK, Rush CR. Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and human subjects: a review. *Pharmacol Biochem Behav*. 2001;68:611-27.
 38. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Fischman M, Foltin R, Abumrad NN, et al. Methylphenidate and cocaine have a similar in vivo potency to block dopamine transporters in the human brain. *Life Sci*. 1999;65:PL7-12.
 39. Ozdemir E, Karaman MG, Yurteri N, Erdogan A. A case of suicide attempt with long-acting methylphenidate (Concerta). *Atten Defic Hyperact Disord*. 2010;2:103-5.
 40. Coetzee M, Kaminer Y, Morales A. Megadose intranasal methylphenidate (ritalin) abuse in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Subst Abus*. 2002;23:165-9.
 41. Jaffe SL. Intranasal abuse of prescribed methylphenidate by an alcohol and drug abusing adolescent with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1991;30:773-5.
 42. Massello 3rd W, Carpenter DA. A fatality due to the intranasal abuse of methylphenidate (Ritalin). *J Forensic Sci*. 1999;44:220-1.
 43. Garland EJ. Intranasal abuse of prescribed methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37:573-4.
 44. Stecyk O, Loludice TA, Demeter S, Jacobs J. Multiple organ failure resulting from intravenous abuse of methylphenidate hydrochloride. *Ann Emerg Med*. 1985;14:597-9.

45. Mehta H, Murray B, Loludice TA. Hepatic dysfunction due to intravenous abuse of methylphenidate hydrochloride. *J Clin Gastroenterol.* 1984;6:149.
46. Bruggisser M, Bodmer M, Liechi ME. Severe toxicity due to injected but not oral or nasal abuse of methylphenidate tablets. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13267.
47. Novak SP, Kroutil LA, Williams RL, van Brunt DL. The nonmedical use of prescription ADHD medications: results from a national Internet panel. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2007;2:32.
48. Monitoring The Future. National survey results on drug use, 1975-2010 Disponible en http://monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mtf-vol1_2010.pdf [consultado 14 Jun 2012].
49. Markowitz JS, Logan BK, Diamond F, Patrick KS. Detection of the novel metabolite ethylphenidate after methylphenidate overdose with alcohol coingestion. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19:362-6.
50. Patrick KS, Straughn AB, Minhinnett RR, Yeatts SD, Herrin AE, DeVane CL, et al. Influence of ethanol and gender on methylphenidate pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:346-53.
51. Koehm M, Kauert GF, Toennes SW. Influence of ethanol on the pharmacokinetics of methylphenidate's metabolites ritalinic acid and ethylphenidate. *Arzneimittelforschung.* 2010;60:238-44.
52. Zhu HJ, Patrick KS, Markowitz JS. Enantiospecific determination of DL-methylphenidate and DL-ethylphenidate in plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application to human ethanol interactions. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2011;879:783-8.
53. Bailey B, Klein J, Koren G. Noninvasive methods for drug measurement in pediatrics. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44:15-26.
54. Pichini S, Altieri I, Zuccaro P, Pacifici R. Drug monitoring in non-conventional biological fluids and matrices. *Clin Pharmacokinet.* 1996;30:211-28.
55. Lim HK, Hubbard JW, Midha KK. Development of enantioselective gas chromatographic quantitation assay for dl-threo-methylphenidate in biological fluids. *J Chromatogr.* 1986;378:109-23.
56. Marchei E, Farré M, Pellegrini M, García-Algar O, Vall O, Pacifici R, et al. Pharmacokinetics of methylphenidate in oral fluid and sweat of a pediatric subject. *Forensic Sci Int.* 2010;20:59-63.
57. Hungund BL, Hanna M, Winsberg BG. A sensitive gas chromatographic method for the determination of methylphenidate (Ritalin) and its major metabolite alpha-phenyl-2-piperidine acetic acid (ritalinic acid) in human plasma using nitrogen-phosphorous detector. *Commun Psychopharmacol.* 1978;2:203-8.
58. Shaywitz SE, Hunt RD, Jatlow P, Cohen DJ, Young JG, Pierce RN, et al. Psychopharmacology of attention deficit disorder: pharmacokinetic, neuroendocrine, and behavioral measures following acute and chronic treatment with methylphenidate. *Pediatrics.* 1982;69:688-94.
59. Winsberg BG, Kupietz SS, Sverg J, Hungund BL, Young NL. Methylphenidate dose oral plasma concentrations and behavioral response in children. *Psychopharmacology (Berl).* 1982;76:329-32.
60. Wargin RA, Patrick K, Kilts C, Gualtieri CT, Ellington K, Mueller R, et al. Pharmacokinetics of methylphenidate in man, rat and monkey. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983;226:382-6.
61. Chan YP, Swanson JM, Soldin SS, Thiessen JJ, Macleod SM, Logan W. Methylphenidate hydrochloride given with or before breakfast: II. Effects on plasma concentration of methylphenidate and ritalinic acid. *Pediatrics.* 1983;72:56-9.
62. Gualtieri CT, Hicks RE, Patrick K, Schroeder SR, Breese GR. Clinical correlates of methylphenidate blood levels. *Ther Drug Monit.* 1984;6:379-92.
63. Hubbard JW, Srinivas NR, Quinn D, Midha KK. Enantioselective aspects of the disposition of dl-threo-methylphenidate after the administration of a sustained-release formulation to children with attention deficit-hyperactivity disorder. *J Pharm Sci.* 1989;78:944-7.
64. Teicher MH, Polcari A, Foley M, Valente E, McGreenery CE, Chang WW, et al. Methylphenidate blood levels and therapeutic response in children with attention-deficit hyperactivity disorder: I. Effects of different dosing regimens. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16:416-31.
65. Wigal SB, Gupta S, Greenhill L, Posner K, Lerner M, Steinhoff K, et al. Pharmacokinetics of methylphenidate in preschoolers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17:153.
66. Quinn D, Bode T, Reiz JL, Donnelly GA, Darke AC. Single-dose pharmacokinetics of multilayer-release methylphenidate and immediate-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:760-6.
67. Aoyama T, Kotaki H, Honda Y, Nakagawa F. Kinetic analysis of enantiomers of threo-methylphenidate and its metabolite in two healthy subjects after oral administration as determined by a gas chromatographic-mass spectrometric method. *J Pharm Sci.* 1990;79:465-9.
68. Ramos L, Bakhtiar R, Majumdar T, Hayes M, Tse F. Liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry enantiomeric separation of dl-threo-methylphenidate. (Ritalin) using a macrocyclic antibiotic as the chiral selector. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 1999;13:2054-62.
69. Solans A, Carnicero M, de la Torre R, Segura J. Simultaneous detection of methylphenidate and its main metabolite, ritalinic acid, in doping control. *J Chromatogr B Biomed Appl.* 1994;658:380-4.
70. Paterson SM, Moore GA, Florkowski CM, George PM. Determination of methylphenidate and its metabolite ritalinic acid in urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2012;15:20-6.
71. Marchei E, Farré M, Pellegrini M, Rossi S, García-Algar O, Vall O, et al. Liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry determination of methylphenidate and ritalinic acid in conventional and non-conventional biological matrices. *J Pharm Biomed Anal.* 2009;49:434-9.
72. Greenhill LL, Cooper T, Solomon M, Fried J, Cornblatt B. Methylphenidate salivary levels in children. *Psychopharmacol Bull.* 1987;23:115-9.
73. Pierce D, Katic A, Buckwalter M, Webster K. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of methylphenidate administered as methylphenidate transdermal system or osmotic-release oral system methylphenidate to children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:554-64.
74. Cooper GA, Kronstrand R, Kintz P. Society of Hair Testing guidelines for drug testing in hair. *Forensic Sci Int.* 2012;10:20-4.
75. Sticht G, Sevecke K, Käferstein H, Döpfner M, Rothschild MA. Detection of methylphenidate in the hair of children treated with Ritalin. *J Anal Toxicol.* 2007;31:588-91.
76. Marchei E, Munoz JA, Garcia-Algar O, Pellegrini M, Vall O, Zuccaro P, et al. Development and validation of a liquid chromatography-mass spectrometry assay for hair analysis of methylphenidate. *Forensic Sci Int.* 2008;176:42-6.