



Departamento de Farmacología y Terapéutica
HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Riesgo cardiovascular de fármacos psico-estimulantes en el Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad.

Dra. Valentina Catenaccio

El Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) constituye actualmente el trastorno del desarrollo más frecuente en escolares. Su prevalencia a nivel mundial oscila entre 3 a 12 % y en Uruguay es de 7,6%, predominando en varones 3 a 1. Se asocia frecuentemente a otras enfermedades de la esfera neuro-psiquiátrica como el trastorno oposicionista desafiante, trastorno bipolar, trastorno por ansiedad, epilepsia entre otros. El TDAH genera repercusiones psico-sociales y académicas tanto en la niñez como en la adolescencia y adultez, asociándose con el comportamiento antisocial y el abuso de sustancias (1, 2 ,3 ,4).

Se comprende fácilmente entonces la importancia del tratamiento de esta enfermedad, con un abordaje que abarca al niño, los padres y la escuela. Uno de los componentes relevantes del tratamiento es la terapia farmacológica. Esta última incluye medicamentos simpaticomiméticos adrenérgicos y dopaminérgicos (llamados "estimulantes"): metilfenidato, dexmetilfenidato y sales de anfetaminas; el inhibidor de la recaptación de noradrenalina: atomoxetina y los agonistas alfa 2 adrenérgicos: clonidina y guanfacina. Todos excepto la clonidina están aprobados por la Food and Drugs Administration (FDA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para su uso en el TDAH (5,6)

Metilfenidato ha mostrado eficacia en la mayoría de ensayos clínicos mejorando los síntomas del TDAH y algunos ensayos encontraron mejoras en el rendimiento escolar y la interacción social. Los diferentes estimulantes y atomoxetina presentan eficacia similar. Sin embargo poco se conoce acerca de los beneficios a largo plazo de estos medicamentos (7,8)

El perfil de seguridad de estos grupos es predecible a partir de sus mecanismos de acción y efectos farmacológicos. Entre los efectos adversos muy frecuentes (mayores a 10%) se encuentran el insomnio y la cefalea; frecuentes (mayores a 1%) labilidad emocional, parestesias, efectos gastrointestinales (náuseas, epigastralgia, diarrea), cardiovasculares (hipertensión, taquicardia) y retraso del crecimiento asociado a la producción de anorexia y los efectos adversos poco frecuentes (1 en 1000) los trastornos psicóticos (6).

El riesgo cardiovascular de los estimulantes ha sido causa de gran preocupación e investigación tras la notificación en el año 1999 de casos de muerte súbita en niños.

Si bien los efectos frecuentes como elevación de la presión arterial sistólica y diastólica (entre 4 a 10 mm de Hg) y la frecuencia cardíaca (6 a 20 cpm) puede explicarse por sus efectos simpaticomiméticos indirectos, estos hallazgos pusieron de manifiesto la necesidad de reevaluar la relación beneficio riesgo del uso de este grupo terapéutico. (5,6)

En el período 1999-2003 se recibieron en la FDA 25 notificaciones que incluían muerte súbita, infarto agudo de miocardio (IAM) y stroke, estos dos últimos en adultos. La agencia canadiense de medicamentos retiró del mercado Adderall® (sales de anfetamina) en base a los reportes de muerte súbita en niños y posteriormente tanto esta agencia como la FDA colocaron un alerta de tipo “Black box” (advertencia más seria de la FDA que implica efectos adversos posiblemente letales) en la ficha técnica de dicho medicamento.

En 2006 un comité asesor de la FDA propone extender esta alerta a la ficha técnica de todos los estimulantes y atomoxetina; sin embargo es analizado por un comité pediátrico y no se toma la medida por falta de evidencia al respecto. De todas formas, en el año 2007 la FDA emite un comunicado de prensa que exhorta a los fabricantes de los medicamentos aprobados para el tratamiento de TDAH a realizar una guía para los pacientes, informando acerca del riesgo de muerte súbita en niños con cardiopatía estructural y el riesgo de muerte súbita, IAM y stroke en adultos.

Teniendo en cuenta estos sucesos, la American Heart Association en el año 2008 recomienda la realización de un electrocardiograma de rutina a los pacientes que fueran a recibir medicación para el TDAH. No obstante, la Asociación Americana de Pediatría no está de acuerdo con la medida debido a la baja frecuencia de muerte súbita en niños sanos y la evidencia limitada sobre el tema, y propone como recomendación la consulta con cardiólogo en el caso de pacientes con cardiopatía (9,10).

En 2009 se publicó un estudio descriptivo retrospectivo cuyo objetivo fue evaluar los casos de muerte en niños y adultos jóvenes que recibieran estimulantes y atomoxetina (11). Incluyó pacientes entre 2 a 21 años que recibieron metilfenidato, dexanfetamina o atomoxetina en el período 1993 a 2006 utilizando como fuente una base de datos del Reino Unido y como variable primaria la muerte. De los 5351 pacientes que incluyó el estudio, 7 pacientes murieron, no hubo ningún caso de muerte súbita y se produjeron dos suicidios.

Este estudio presenta las limitaciones propias de un estudio descriptivo en el que no se puede establecer relación causal pues no hay grupo comparador pero representa una primera aproximación a la investigación sobre muerte súbita en niños que recibieran estimulantes.

En 2011 Cooper y colaboradores publican un estudio de cohortes retrospectivo que tuvo como objetivo evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares serios en niños y adultos jóvenes en tratamiento farmacológico de TDAH (12). Incluyó pacientes de 2 a 24 años en tratamiento con metilfenidato, dexmetilfenidato, dextroanfetaminas, sales de anfetamina, atomoxetina y pemolina (1 expuesto y 2 controles). Su fuente de información fue la revisión de historias clínicas de 4 bases de datos de Estados Unidos en el período 1986 a 2005. En cuanto a la población incluyó pacientes con cardiopatía congénita y excluyó pacientes con enfermedades que pusieran en riesgo la vida o aquellos que hubieran tenido IAM o stroke en el año previo. La variable primaria del estudio fue evento cardiovascular serio incluyendo muerte súbita, IAM y stroke. A destacar de las características basales de la población, el grupo de pacientes expuestos a tratamiento presentaban mayor porcentaje

de enfermedades psiquiátricas (depresión mayor, enfermedad bipolar, autismo) que el grupo control, lo cual condice con la comorbilidad presente en este trastorno, así como mayor número de anomalías cardíacas congénitas menores. El estudio incluyó 1.200.438 pacientes con un tiempo total de seguimiento de 2,5 millones personas-año y se observaron 81 eventos cardiovasculares (3,1 por 100.000 personas año). El riesgo de eventos cardiovasculares severos no tuvo diferencias significativas entre los pacientes tratados versus los no tratados, con un Hazard Ratio de 0,75 (IC 95% 0,31-1,85). El estudio presenta como limitaciones que es retrospectivo con los posibles sesgos que esto implica, y el pequeño número de eventos hallados, lo que limita su poder. Como fortalezas incluye un número elevado de pacientes, evalúa variables duras e incluye pacientes con cardiopatía estructural, los cuales potencialmente presentan más riesgo de efectos adversos cardiovasculares. A pesar de la inclusión de estos pacientes no se pudo demostrar mayor riesgo cardiovascular.

Por tanto, los medicamentos estimulantes utilizados en el TDAH presentan un perfil de efectos cardiovasculares conocidos, frecuentes, predecibles por su mecanismo de acción y por tanto dosis dependientes, como son la elevación de presión arterial y frecuencia cardíaca. Si bien existen notificaciones espontáneas de muerte súbita en niños, no se ha podido caracterizar adecuadamente la relación entre este evento y el uso de estos medicamentos. Los estudios clínicos disponibles son escasos y con limitaciones metodológicas.

Sería relevante la realización de más estudios comparativos, con datos pre existentes o estudios prospectivos, que evalúen estos efectos en niños y adultos. Las actividades de farmacovigilancia intensiva podrían ser también de gran utilidad. No obstante, con la información disponible, es importante recordar la necesidad de realizar una adecuada monitorización del tratamiento, sobre todo del punto de vista clínico (control de frecuencia cardíaca y presión arterial), especialmente en pacientes de riesgo como aquellos con antecedentes personales o familiares de muerte súbita y pacientes con cardiopatía congénita estructural y en estos pacientes solicitar un electrocardiograma y/o consulta con cardiograma.

Referencias:

- (1) Viola L., Garrido G Características epidemiológicas del trastorno por déficit atencional en los escolares uruguayos Revista de Psiquiatría del Uruguay|Volumen 73 N° 2 Diciembre 2009
- (2) Hodgkins P, Shaw M, McCarthy S and Sallee F The Pharmacology and Clinical Outcomes of Amphetamines to Treat ADHD Does Composition Matter? CNS Drugs 2012; 26 (O) 2.15-268
- (3) Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. Lancet 2005; 366: 237-48
- (4) Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. Am J Psychiatry 2007; 164: 942-8
- (5) Fichas técnica de Ritalina R, Adderall R, Strattera R, Intuniv R, Nexclon R disponible en www.fda.gov
- (6) Fichas técnicas de Concerta R, Atomoxetina R, disponible en [AEMPS aemps.gob.es](http://AEMPS.aemps.gob.es)
- (7) S. Van der Oord, Prins P., Oosterlaan J., Emmelkamp PM. Efficacy of methylphenidate psychosocial treatments and their combination in school-aged children with ADHD: A meta-analysis Clinical Psychology Review 28 (2008) 783–800

(8) Faraone SV.,Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis Eur Child Adolesc Psychiatry (2010) 19:353–364

(9) Batra A, Alexander M, Silka M Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Stimulant Therapy, and the Patient with Congenital Heart Disease: Evidence and Reason Pediatr Cardiol (2012) 33:394–401

(10) US Food and Drugs Administration Safety and Research (CDER) disponible en www.fda.gov/medwatch/safety/2005

(11) McCarthy S, Cranswick N, Potts L, Taylor E, Wong IC. Mortality associated with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) drug treatment: a retrospective cohort study of children, adolescents and young adults using the general practice research database. Drug Saf 2009;32:1089-96

(12) Cooper W.,Habel L.,Sox C., Chan A., Arbogast P.,Cheetham C., et al ADHD Drugs and serious cardiovascular events in children and young adults N Eng J Med 2011 365;20