

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
www.evidenciasenpediatria.es

## Artículos valorados críticamente

### Nuevos datos apoyan la falta de riesgo cardiovascular de los psicofármacos empleados para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Aparicio Rodrigo M<sup>1</sup>, González de Dios J<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Salud Entrevías. Área 1. Madrid (España).

<sup>2</sup>Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

Correspondencia: María Aparicio Rodrigo, m.a.rodriigo@telefonica.net

**Palabras clave en inglés:** atomoxetine; cardiovascular diseases; central nervous system stimulants; methylphenidate; cardiac sudden death; attention deficit disorder with hyperactivity.

**Palabras clave en español:** atomoxetina; enfermedades cardiovasculares; estimulantes del sistema nervioso central; metilfenidato; muerte súbita; trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Fecha de recepción: 18 de noviembre de 2011 • Fecha de aceptación: 21 de noviembre de 2011

Fecha de publicación del artículo: 23 de noviembre de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:81.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Aparicio Rodrigo M, González de Dios J. Nuevos datos apoyan la falta de riesgo cardiovascular de los psicofármacos empleados para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Evid Pediatr. 2011;7:81.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2011;7:81>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

# Nuevos datos apoyan la falta de riesgo cardiovascular de los psicofármacos empleados para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Aparicio Rodrigo M<sup>1</sup>, González de Dios J<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Salud Entrevías. Área 1. Madrid (España).

<sup>2</sup>Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

Correspondencia: María Aparicio Rodrigo, m.a.rodrido@telefonica.net

**Referencia bibliográfica:** Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC *et al.* ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med.* 2011;365:1896-904.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** no hay pruebas de que el uso de un medicamento para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad se asocie con incremento de efectos cardiovasculares importantes.

**Comentario de los revisores:** este nuevo estudio, con una muestra muy superior a los anteriores, sigue apoyando los hallazgos de trabajos previos en los que no se encuentra que la administración de medicamentos para tratar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad suponga un riesgo cardiovascular añadido para estos pacientes.

**Palabras clave:** atomoxetina; enfermedades cardiovasculares; estimulantes del sistema nervioso central; metilfenidato; muerte súbita; trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

## New data support the lack of cardiovascular risk of psychoactive drugs used for attention-deficit/hyperactivity disorder

### Abstract

**Authors' conclusions:** there is no evidence that current use of an attention-deficit hyperactivity disorder drug was associated with an increased risk of serious cardiovascular events.

**Reviewers' commentary:** this new study, with a higher sample than the previous ones, continues to support their findings on the lack of cardiovascular effects of psychoactive drugs used for patients with attention-deficit/hyperactivity disorder.

**Keywords:** atomoxetine; cardiovascular diseases; central nervous system stimulants; methylphenidate; cardiac sudden death; attention deficit disorder with hyperactivity.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** valorar si los fármacos psicoestimulantes (FP) que se prescriben para tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) incrementan la incidencia de eventos cardiovasculares graves.

**Diseño:** estudio de cohortes retrospectivo.

**Emplazamiento:** atención primaria y especializada en Estados Unidos.

**Población de estudio:** pacientes con edades comprendidas entre los dos y los 24 años, en tratamiento con FP para el TDAH con una administración continuada durante 365 días (se

permitieron periodos sin medicación de hasta siete días) y que no padecían enfermedades graves con riesgo vital. Las variables fueron extraídas de cuatro bases de datos de los siguientes planes de salud: Tennessee Medicaid, Washington State Medicaid, Kaiser Permanente California, OptumInsight Epidemiology desde 1986- 2002 (según inicio de informatización) hasta 2005. La información se completó con datos del Registro Estatal de Certificados de Defunción y del Índice Nacional de Fallecimientos. Para cada uno de los pacientes se seleccionaron de forma aleatoria dos controles sin tratamiento con FP ni enfermedades graves de base, de la misma fuente de datos y en función del año, la edad y el sexo. No se excluyeron pacientes con cardiopatías congénitas. Se incluyeron 1 200 438 pacientes (edad media de 11,1 años y seguimiento medio de 2,1 años) para un seguimiento total de 2 379 104 personas/año, que

incluyeron 373 667 personas/año con uso actual de medicación frente a TDAH.

**Evaluación del factor de riesgo:** los fármacos incluidos en el estudio fueron: metilfenidato, dexmetilfenidato, dextroanfetamina, sales de anfetamina, atomoxetina o pemolina metilfenidato. No se hace referencia a las dosis de los mismos. Los datos se obtuvieron de los registros informáticos de los planes médicos referidos con anterioridad.

**Medición del resultado:** como variable principal se consideró la incidencia de eventos cardiovasculares graves (muerte súbita [MS], infarto agudo de miocardio [IAM] y accidente cerebrovascular [AC]). Todos los casos de MS e IAM fueron revisados por dos cardiólogos y los de AC por dos neurólogos, que fueron cegados para el factor de riesgo. Los desacuerdos se resolvieron por consenso. Se excluyeron los casos en los que se sospechaba otra causa distinta de fallecimiento que la cardiovascular o las muertes súbitas en pacientes con enfermedades cardíacas graves con probabilidad alta de fallecer por su patología cardíaca. Los eventos en los que no se disponía de información médica se trataron según su clasificación mediante un sistema informático.

**Resultados principales:** se identificaron 81 eventos cardiovasculares graves (33 MS, 9 IAM y 39 AC), lo que implica 3,1 por 100 000 personas/año. La tasa ajustada de efectos cardiovasculares graves no difirió significativamente entre los que estaban siendo tratados con FP frente al TDAH, respecto a los no tratados con estos fármacos (*hazard ratio*\* o cociente de riesgos instantáneo [CRI] ajustado: 0,75; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,31 a 1,85) o los antiguos consumidores de los mismos (CRI: 1,03; IC 95%: 0,57 a 1,89). No hubo diferencias significativas entre los pacientes en tratamiento con FP y los no tratados (CRI ajustado: 0,70; IC 95%: 0,31 a 1,85). Tampoco hubo diferencias entre grupos al comparar cada evento cardiovascular de forma independiente, ni al estudiar solo los pacientes en tratamiento con metilfenidato (CRI: 0,96; IC 95%: 0,31 a 2,97), el fármaco más utilizado en esta indicación.

**Conclusión:** no se encontró evidencia que avale una mayor incidencia de eventos cardiovasculares graves en pacientes en tratamiento con FP para el TDAH.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** Agency for healthcare Research and Quality and The Food and Drug Administration.

\**Hazard ratio* (HR) o cociente de riesgos instantáneos [CRI]: es la diferencia entre dos curvas de supervivencia. La reducción del riesgo de muerte (o evento) del grupo tratamiento, comparado con el grupo control, durante el tiempo de seguimiento.  $HR = \text{hazard del grupo A} / \text{hazard del grupo B}$ . Desde el punto de vista práctico, el HR tiene una interpretación parecida al riesgo relativo (RR), aunque puede exagerar ligeramente (menos que la *odds ratio*) el verdadero valor del RR. La diferencias entre RR y HR serán mayores si el RR o el riesgo absoluto son grandes, o a medida que el seguimiento sea más prolongado.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** el aumento de la prescripción de FP para TDHA, junto a la notificación en 2007 de posibles eventos cardiovasculares mortales posiblemente asociados a estos fármacos, ha llevado a cuestionarse su seguridad. En un artículo publicado recientemente en *Evidencias en Pediatría*<sup>1</sup> se hace una revisión sobre este tema. La dificultad más importante con la que se enfrentan los trabajos disponibles es el tamaño de la muestra, que en general es escaso debido a la baja incidencia de eventos cardiovasculares graves en estos niños. Este aspecto es una de las ventajas que aporta este nuevo estudio, con una muestra total de 1 200 438 niños y adultos jóvenes.

**Validez o rigor científico:** se trata de un estudio con buena calidad metodológica, aunque con las dificultades propias de cualquier estudio de cohortes a la hora de interpretar los resultados. En el 21% de los eventos cardiovasculares graves no se dispuso de datos clínicos para su valoración. De los 97 casos sin información clínica, solo se incluyeron ocho. Este procedimiento, aunque no es perfecto, parece adecuado para suplir la falta de información y probablemente no afecta de forma significativa a los resultados. Se encontraron diferencias en las características basales de los participantes: los tratados con FP por TDAH presentaron un mayor uso de los servicios sanitarios, más prevalencia de enfermedades psiquiátricas y mayor incidencia de asma, convulsiones y enfermedades cardíacas congénitas. Para compensar estas diferencias, el análisis de datos se ajustó en función de diferentes variables mediante *propensity scores*\*\* específicos para cada base de datos. No se hizo un cálculo previo del tamaño de la muestra, aunque a priori podría parecer suficiente. Los mismos autores reconocen que podría ser insuficiente para realizar el análisis de cada evento de forma individual, estudiar cada fármaco en particular o investigar sobre subgrupos más vulnerables a FP.

**Importancia clínica:** la administración de FP para el TDHA no aumenta la incidencia de eventos cardiovasculares graves (CRI ajustado: 0,70; IC 95%: 0,31 a 1,85). El tamaño de la muestra parece suficiente para dar credibilidad a estos resultados, aunque no para los resultados parciales. Los resultados generales coinciden con los de un estudio coetáneo<sup>2</sup> y otros previamente publicados, salvo los de uno<sup>3</sup> con claras deficiencias metodológicas ya descritas por otros autores<sup>4</sup>. Una aportación novedosa es la inclusión de pacientes con cardiopatías congénitas previas, excluidos en otros estudios, que con frecuencia precisan este tratamiento. Su inclusión no condicionó un aumento del riesgo. El análisis estadístico

\*\**Propensity score* (PS) o índice de propensión: es un método de control de los factores de confusión en estudios observacionales. Se define como la probabilidad condicionada que tiene cada individuo de la muestra de ser asignado al grupo de tratamiento, dado el resto de covariables. Este PS convierte un estudio observacional en un estudio cuasiexperimental. En ocasiones, en los estudios la aleatorización de la muestra simplemente es impensable por razones éticas o prácticas: una solución adecuada en muchas investigaciones médicas, sociológicas, psicológicas o económicas ha sido el uso del PS.

excluyendo a estos pacientes no varió los resultados, aunque ya se ha hecho referencia a la dudosa validez de estos datos.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** hoy por hoy, el problema principal en el TDAH es el sobrediagnóstico y, por tanto, el sobretratamiento con FP. El verdadero “riesgo” consiste en no hacer un diagnóstico preciso del TDAH y una indicación ajustada del FP para cada paciente. Si estas etapas son correctas y se indican FP, estos parecen seguros. El riesgo de eventos cardiovasculares graves de los FP para el TDAH parece mínimo y por tanto no justifica la realización en estos pacientes de otras pruebas distintas a las que se deben solicitar a la población general. Ello no dispensa al profesional sanitario de incluir (en la historia clínica y la exploración física que se realice) el despistaje de enfermedades cardíacas (estos últimos datos por sí justificarían la necesidad de otras pruebas o la derivación al especialista).

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aparicio Rodrigo M, González de Dios J, Ramos Lizana J. Se puede tratar el déficit de atención con hiperactividad sin hacer un electrocardiograma. *Evid Pediatr.* 2011;7:80.
2. G2. Schelleman H, Bilker WB, Strom BL, Kimmel SE, Newcomb C, Guevara JP et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD Agents. *Pediatrics.* 2011;127:1102-10.
3. Gould MS, Walsh BT, Munfakh JL, Kleinman M, Duan N, Olfson M et al. Sudden death and use of stimulant medication in youths. *Am J Psychiatry.* 2009;166:992-1001.
4. Communication about an Ongoing Safety Review of Stimulant Medications used in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). En: FDA U.S. Food and Drug Administration [en línea] [fecha de consulta: 10-VII-2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm165858.htm>