



ORIGINAL

Impacto del tratamiento con metilfenidato sobre las propiedades funcionales y estructurales del ventrículo izquierdo a medio plazo en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad[☆]



Adrián García Ron^{a,*}, María Rodríguez Mesa^b, Eva Arias Vivas^a y Marta Bote Gascon^a

^a Unidad de Neuropediatría, Instituto del Niño y del Adolescente, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Infanta Cristina, Madrid, España

Recibido el 8 de septiembre de 2020; aceptado el 23 de diciembre de 2020

Disponible en Internet el 4 de febrero de 2021

PALABRAS CLAVE

Deficit de atención e hiperactividad;
Efectos adversos cardiovasculares;
Psicoestimulantes;
Metilfenidato;
Lisdexanfetamina;
Función diastólica;
Seguridad cardiovascular

Resumen

Introducción: El metilfenidato (MTF) es un psicoestimulante que aumenta frecuencia cardiaca (FC) y presión arterial (PA), lo cual a largo plazo podría modificar la geometría del ventrículo izquierdo (VI) y alterar sus propiedades funcionales, principalmente la diastólica.

Material y métodos: Estudio prospectivo, longitudinal y comparativo tipo caso-caso en niños y adolescentes sanos diagnosticados de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) tratados con MTF durante 3 años. Se valoró pre y postratamiento PAS/PAD, geometría ventricular, función sistólica y diastólica.

Resultados: Incluimos a 112 pacientes, completando 73. El 75,3% varones, entre 4-15 años ($9 \pm 2,6$), con índice de masa corporal de $18,27 \pm 3,75$ y una dosis media de MTF de $0,9 \pm 0,17$ mg/kg/día. Objetivamos aumento de PAS/PAD de $3,7 \pm 9$ mmHg ($p = 0,004$) y $2 \pm 11,5$ mmHg, respectivamente. No tuvimos ningún evento cardiovascular grave, cambios estructurales ni variación en los parámetros de función sistólica estudiados. Sin embargo, encontramos un aumento discreto, pero progresivo y significativo del tiempo de relajación isovolumétrica del VI ($p = 0,046$) y del tiempo de desaceleración ($p = 0,016$) indicativos de alteración en la relajación. No observamos variación en los parámetros relacionados con la distensibilidad ni con las presiones diastólicas tempranas y ningún paciente cumplió criterios de disfunción diastólica.

[☆] El presente estudio fue presentado en el 66.º Congreso de la AEP, celebrado en Zaragoza del 7 al 9 de junio del 2018, y fue premiado dentro de las mejores comunicaciones orales.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drgarciarlon@gmail.com (A. García Ron).

Conclusiones: El incremento de PAS/PAD y las alteraciones de la relajación del VI objetivadas podrían ser un indicador precoz de una posible disfunción diastólica y riesgo cardiovascular a largo plazo.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Attention-deficit hyperactivity disorder;
Cardiovascular adverse effects;
Stimulant medications;
Methylphenidate;
Lisdexanfetamine;
Diastolic function;
Cardiovascular safety

The impact of methylphenidate treatment on the functional and structural properties of the left ventricle: A medium-term prospective study

Abstract

Introduction: Although methylphenidate (MPH) used for treatment of Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) are considered safe in healthy children and adolescents in the short and medium term, there is a widespread concern about long-term cardiovascular safety.

Material and methods: Interventional, prospective, longitudinal and comparative study with a crossover design to evaluate the cardiovascular impact of the treatment with MPH in healthy children and adolescents diagnosed with ADHD. A protocol for the cardiovascular evaluation was established at a basal point, after the first and the second year of the beginning with treatment based on the monitoring of Blood pressure (BP) and echocardiographic follow-up of the systolic and diastolic functions, and structural cardiac properties.

Results: 73 patients completed the study, with an average age of 9 ± 2.6 years, 75.3% were male and the majority were thin (64.4%). We found an increase in Systolic and Diastolic BP of 3.7 ± 9 mmHg ($P=.004$) and 2 ± 11.5 mmHg respectively. There were no severe cardiovascular events. We didn't find any echocardiographic alterations namely on the structural properties or parameters of systolic function. Regarding diastolic function, a significant increase in the isovolumic relaxation time (IVRT) ($P=.046$) and deceleration time ($P=.016$) was observed. However, no significant alterations in the parameters related to distensibility of the LV neither in the early diastolic pressure were found.

Conclusion: Further studies are needed to evaluate the impact of psychostimulants as a modifiable long-term Cardiovascular Risk Factor.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es el trastorno del neurodesarrollo más frecuente en la infancia con una prevalencia que oscila entre el 5 y el 8% según las características socioculturales de la población analizada, las fuentes de información consultadas o los criterios diagnósticos utilizados¹⁻³.

En la última década, hemos experimentado un importante incremento de la prescripción de psicoestimulantes en países occidentales⁴⁻⁶ y se prevé que el porcentaje de pacientes potencialmente expuestos sea cada vez mayor, debido a su extensión a otras indicaciones^{7,8} y al incremento en usos ilícitos como mejorar el rendimiento cognitivo en personas sanas («píldoras inteligentes») ⁹.

Aunque la evidencia clínica apoya la idea de que el riesgo cardiovascular a corto y medio plazo en niños, adolescentes y adultos sanos es bajo^{10,11}, tras una publicación en 2006¹² acerca del posible riesgo de eventos cardiovasculares graves (infartos de miocardio, muerte súbita, etc.), aunque no demostrado, existe una preocupación generalizada sobre su seguridad cardiovascular a largo plazo¹³⁻¹⁶.

Se ha descrito un aumento de la frecuencia cardíaca (FC) y presión arterial (PA) entre 5-10 latidos por minuto y 4-5 mmHg de media, respectivamente^{16,17}, existiendo un subconjunto de niños y adolescentes (alrededor del 5-15%) que pueden experimentar incrementos mayores, o incluso referir algún tipo de queja durante el tratamiento¹⁷. Aunque algunos autores consideran estos efectos cardiovasculares irrelevantes, debemos tener en cuenta que pequeños aumentos de la PA pueden modificar progresivamente la geometría del ventrículo izquierdo (VI) y alterar sus propiedades funcionales. En este contexto, la disfunción diastólica ha sido el tipo de daño cardíaco más frecuentemente documentado¹⁸.

Teniendo en cuenta que desconocemos si existe una relación entre la dosis o el tiempo de exposición a psicoestimulantes con la aparición efectos adversos cardiovasculares, y que el metilfenidato (MTF) y la lisdexanfetamina (LDX) son agentes simpaticomiméticos cuya influencia sobre la FC y la PA es una característica intrínseca a su actividad farmacológica, creemos que su seguridad cardiovascular no está bien establecida.

Los objetivos del estudio fueron:

1. Valorar si la influencia de los psicoestimulantes sobre el tono simpático y la poscarga repercuten a medio plazo sobre las propiedades funcionales (sistólicas o diastólicas) o estructurales del VI.
2. Valorar la utilidad de la exploración ecocardiográfica seriada para este propósito en niños y adolescentes sanos con TDAH, tratados con psicoestimulantes.
3. Determinar la necesidad de protocolizar un seguimiento cardiovascular a medio plazo en este grupo de pacientes.

Material y métodos

Estudio de intervención prospectivo, longitudinal y comparativo tipo case-crossover para evaluar la repercusión cardiovascular del tratamiento con psicoestimulantes (MTF o LDX) a dosis terapéuticas habituales en la práctica clínica (0,8-1,5 mg/kg/día), en niños y adolescentes diagnosticados de TDAH según los criterios del *Manual de diagnóstico y estadística de los trastornos mentales* en su versión IV revisada y V (DEM-IV-TR y DSM-V) y tratados por primera vez («pacientes naïve»), en la consulta de Neuropediatría de un Hospital de nivel II situado al sur de la Comunidad de Madrid (España).

La inclusión de pacientes se realizó durante el periodo comprendido desde enero del 2011 hasta junio del 2014, completando el seguimiento todos los pacientes en julio del 2017.

Criterios de exclusión

Patología cardíaca conocida que contraindicara el uso de psicoestimulantes o pudiera sesgar los resultados del estudio: cardiopatía congénita, isquémica, historia de muerte súbita, síncope, palpitaciones en reposo, intolerancia al ejercicio, arritmias cardíacas...

Factores de riesgo cardiovascular que pudieran alterar la función diastólica:

1. Hipertensión arterial (HTA) conocida¹⁹: definida por una PAS/PAD > P95 para la edad, sexo y talla correspondientes y según las tablas de población americana de la Task Force²⁰ y las europeas de Wühl y Stergiou²¹⁻²³ para la monitorización ambulatoria de la PA de 24 h y la medida de la PA domiciliar respectivamente.
2. Comorbilidades médicas que afecten a la función diastólica como la diabetes mellitus (DM) tipo 1²⁴ e insuficiencia renal crónica^{25,26}.
3. Obesidad: definida a partir del índice de masa corporal (IMC) > 30.
 - Abandono del tratamiento antes de completar el estudio.
 - Mala adherencia al tratamiento o «vacaciones terapéuticas».
 - Tratamiento con cualquier otro fármaco.
 - Rechazo del tratamiento con psicoestimulantes o prescripción de no estimulantes como la atomoxetina.

Monitorización de PAS/PAD

Fueron realizadas en la consulta, siempre por el mismo facultativo, siguiendo las recomendaciones de la Sociedad

Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Hipertensión^{27,28}. Se utilizaron un dispositivo oscilométrico y un manguito de esfigmógrafo según la anchura y la longitud del brazo y se tomaron 3 medidas a lo largo de la consulta obteniendo el valor definitivo promediando los datos obtenidos.

Estudio ecocardiográfico

Fueron realizados siempre por el mismo facultativo experto en cardiología infantil, en posición supina lateral izquierda, con el mismo equipo (Esaote MyLab™25Gold, Esaote España S.A.), una sonda de 3 o 5 MHz (transductor multifrecuencia) según la edad del paciente y siguiendo las recomendaciones de la American Society of Echocardiography²⁹. El cable de electrocardiograma se conectó al ecógrafo para definir y medir el tiempo de los eventos del ciclo cardíaco.

1. *Ecocardiografía estructural*: morfología de las cámaras cardíacas, válvulas y grandes vasos desde múltiples accesos.
2. *Geometría ventricular izquierda*: por ecocardiografía en modo M en eje paraesternal largo, medimos el espesor de la pared posterior (PP) del VI, del septum interventricular (SIV) y el diámetro diastólico del VI (DdVI). La masa ventricular izquierda fue calculada según la fórmula Devereux³⁰ y se normalizó según la superficie corporal.
3. *Función sistólicas*: determinamos la fracción de eyección (FE) y acortamiento (FA) del VI así como el desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE).
4. *Función diastólica*: las velocidades de flujo mitral se obtuvieron en la vista apical de 4 cámaras. Se determinaron las mediciones de la velocidad temprana de entrada diastólica (E), velocidad durante la contracción auricular activa (A) y la relación (E/A) mediante Doppler pulsado, así como el tiempo de desaceleración (TD) de la onda E por DTI. Usando índices de velocidad de tejido pulsado, los volúmenes de muestra se colocaron en los lados laterales de los anillos mitral y tricúspide y la base del tabique interventricular. Se midieron también las velocidades sistólica máxima, diastólica temprana y tardía (E' y A', respectivamente) y se calculó la relación E/E'. El tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) se midió en las paredes laterales del VI. Para reducir la variabilidad intraobservador se realizaron 3 mediciones diferentes para cada índice y se tomó el promedio.

En este estudio, la disfunción diastólica del VI se definió como relación E/E' > 8 o la relación E/A < 1,0.

Se consideraron valores normales del TRIV y TD: 50 ± 9 ms y 142 ± 19 ms, respectivamente^{29,31}.

Estadística

Todos los análisis estadísticos y gráficos fueron realizados con el programa estadístico SPSS en su versión 23 (IBM SPSS Statistics Versión 23). El nivel de significación (p) para todos los análisis se consideró a partir de un valor de la p < 0,05.

Las variables cualitativas se resumieron con su distribución de frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas con la media y desviación estándar. La comparación de los parámetros de estudio en el tiempo se analizó realizando un análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas introduciendo los diferentes momentos como factor intrasujeto. Para las comparaciones entre los 3 momentos se aplicó el método de corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Con el objetivo de evaluar el efecto de la dosis del fármaco en la evolución de los parámetros en el tiempo, se realizó un ANOVA de medidas repetidas de un factor introduciendo el tiempo como factor intrasujeto y la dosis (variable dicotomizada en 2 grupos según fuera > 0,9 mg/kg/día o < 0,9 mg/kg/día) como factor intragrupo.

Se evaluó el cambio en la evolución de los parámetros en el tiempo entre la visita basal y la visita 3 mediante la interacción de los factores tiempo y dosis (fig. 1).

Resultados

Incluimos a un total de 112 pacientes, de los cuales 39 (34,8%) fueron saliendo en distintos momentos y por distintas causas (fig. 2), completando el estudio 73 pacientes con edades comprendidas entre los 4 y 15 años, edad media de $9 \pm 2,6$ años en el momento de la inclusión (V1), el 75,3% varones (n = 55) y delgados en su mayoría (64,4%) con un IMC medio de $18,27 \pm 3,75$. Respecto al diagnóstico de TDAH, el subtipo más frecuentemente incluido fue el inatento (56%) y el 66% presentó alguna comorbilidad neuropsicológica siendo la más frecuente los trastornos del aprendizaje (40%) seguidos de trastornos de conducta (18%), del sueño (4%) y la discapacidad cognitiva leve (4%). Respecto al tratamiento, el MTF fue el estimulante más utilizado (92%) y el MTF de liberación osmótica sostenida (Metilfenidato OROS, Concerta, Janssen-Cilag, S.A., España) la fórmula farmacéutica más frecuentemente prescrita (58%). No hubo diferencias entre la dosificación de ambos estimulantes (MTF

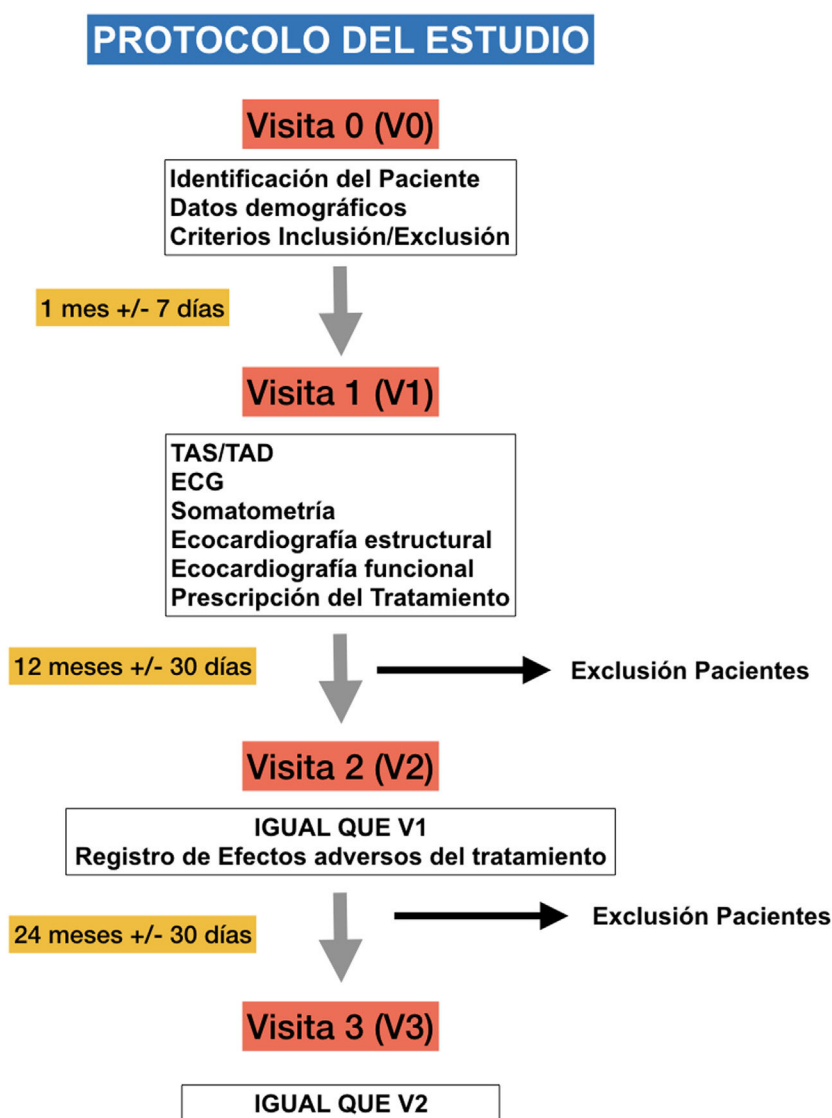


Figura 1 Diseño del protocolo de seguimiento.

INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE PACIENTES

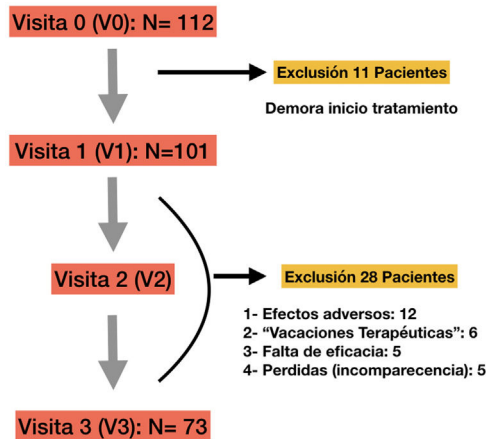


Figura 2 Exclusiones y pérdidas a lo largo del estudio.

y LDX) y cuya dosis varió entre 0,5-1,36 mg/kg/día con una dosis media de 0,9 0,17 mg/kg/día. Las características demográficas de nuestra población se detallan en la **tabla 1**.

Respecto al estado cardiovascular al inicio del estudio, todos los pacientes tuvieron unas cifras de PAS/PAD normales con relación al sexo, la edad y la somatometría, con unos valores medios de $104 \pm 8,3$ mmHg y de $62,7 \pm 8,3$ mmHg, respectivamente. No encontramos alteraciones en ninguno de los parámetros estudiados (DdVI, PP, SIV, masa del VI) para describir la geometría ventricular izquierda y la masa ventricular calculada según la fórmula Devereux y agrupada según la superficie corporal fue normal. Tampoco encontramos alteraciones en parámetros de función sistólica de VI o VD (valores medios de FE $67,7 \pm 5,5$, FA $37,2 \pm 4,5$ y un TAPSE $22,64 \pm 2,48$) y una función diastólica normal (relación media E/E' $5,5$ y E/A $1,85$) (**tabla 2**).

Tabla 1 Características demográficas de la muestra. Pacientes incluidos

Pacientes incluidos	112
Abandonos (%)	34,8
N.º final	73
Edad, años (media \pm DE)	$9 \pm 2,6$
Varones (%)	75,3
IMC (media \pm DE)	$18,27 \pm 3,75$
Subtipo TDAH (%)	Inatento 56 Combinado 43 Hiperactivo 2
Comorbilidad neuropsicológica (%)	66 T. aprendizaje 40 T. conducta 18 T. sueño 4 Discapacidad cognitiva leve 4
Psicoestimulante (%)	Metilfenidato 92
Dosis (mg/kg/día), media \pm DE	$0,9 \pm 0,17$
Nivel sociocultural (%)	Elemental 20,6 Medio 40,3 Superior 39,1

IMC: índice de masa corporal; MTF: metilfenidato; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Evolución cardiovascular

Se objetivó un incremento significativo entre V1 y V3 de la PAS de $3,7 \pm 9$ mmHg ($p = 0,004$) y de la PAD de $2 \pm 11,5$ mmHg, en este caso sin significación estadística, que fue independiente de la dosis (alta: $> 0,9$ mg/kg/día vs. baja: $< 0,9$) y el tipo de estimulante (MTF vs. LDX).

Desde el punto de vista estructural, la geometría y la masa ventricular se mantuvieron estables al final del estudio. Los parámetros relacionados con función sistólica de

Tabla 2 Estado cardiovascular al inicio del estudio

	Media	Intervalo	DE
DdVI (mm)	4	2-5,1	0,56
PP (mm)	0,537	0,38-1	0,112
SIV (mm)	0,563	0,33-1	0,128
MVI (g)	59,9	20,7-125	25,3
FE (%)	67,7	57-81	5,5
FA (%)	37,2	29-49	4,5
TAPSE (mm)	22,6	17-34	2,5
E (m/s)	1,05	0,65-1,43	0,15
A (m/s)	0,57	0,4-0,8	0,12
E/A	1,85	1-3	0,42
TD (ms)	110	51-192	37
TRIV (ms)	57,3	32-108	13,2
E/E'	5,5	3-9	1,31

A (onda): velocidad durante la contracción auricular activa; DE: desviación estándar; DdVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; E (onda): velocidad temprana de entrada diastólica; E/A: relación onda E/A; E/E': relación onda E/E'; FA: fracción de acortamiento; FE: fracción de eyección; MVI: masa del ventrículo izquierdo; PP: pared posterior; SIV: septo interventricular; TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo; TD: tiempo de desaceleración; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica del VI.

Tabla 3 Evolución del estado cardiovascular durante el estudio

	V1	V2	V3	p(V1-V3)
DdVI (mm)	4 ± 0,56	4,3 ± 0,56	4,7 ± 0,58	0,246
PP (mm)	0,537 ± 0,112	0,54 ± 0,09	0,545 ± 0,1	1,00
SIV (mm)	0,563 ± 0,128	0,561 ± 0,1	5,5 ± 0,1	1,00
MVI (g)	59,9 ± 25,3	61 ± 26,4	61,96 ± 25,7	0,61
TAPSE (mm)	22,6 ± 2,48	22 ± 3,4	22,2 ± 2,95	0,68
FE (%)	67,7 ± 5,5	68,9 ± 4,6	70,3 ± 5,1	0,02
FA (%)	37,2 ± 4,5	38,9 ± 4,5	39,9 ± 4,6	0,01
E (m/s)	1,05 ± 0,15	1,01 ± 0,16	1,03 ± 0,16	1,00
A (m/s)	0,57 ± 0,12	0,57 ± 0,12	0,59 ± 0,13	0,95
E/A	1,85 ± 0,42	1,78 ± 0,52	1,74 ± 0,38	0,167
TD (ms)	110 ± 37	99 ± 24,9	96,3 ± 25,7	0,016
TRIV (ms)	57,3 ± 13,2	58,99 ± 17,1	62,4 ± 14,6	0,046
E/E'	5,5 ± 1,31	5,4 ± 1,16	5,23 ± 1	0,276

A (onda): velocidad durante la contracción auricular activa; DdVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; E (onda): velocidad temprana de entrada diastólica; E/A: relación onda E/A; E/E': relación onda E/E'; FA: fracción de acortamiento; FE: fracción de eyección; MVI: masa del ventrículo izquierdo; PP: pared posterior; SIV: septo interventricular; TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo; TD: tiempo de desaceleración; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica del VI.

En negrita se resaltan los datos estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

Datos de V1, V2 y V3: media ± DE.

ambos ventrículos (FE 70,3 ± 5,1, FA 39,9 ± 4,6 y un TAPSE 22,2 ± 2,95) no experimentaron cambios significativos a lo largo de los 3 controles. Respecto a la función diastólica, se objetivó un aumento discreto pero progresivo y significativo del TRIV desde 57,3 ± 13,2 en V1 hasta 62,4 ± 14,6 en V3 ($p = 0,046$) y del porcentaje pacientes con el TRIV alargado (31%) al final del estudio. Sin embargo, no encontramos alteración significativa de los parámetros relacionados con la distensibilidad del VI ni con las presiones diastólicas tempranas y ningún paciente cumplió criterios estrictos de disfunción diastólica. Aunque se encontraron variaciones significativas en el TD ($p = 0,016$), estas no fueron clínicamente relevantes, el tamaño de la onda E se mantuvo por encima de la onda A con una relación entre ambas (E/A) por encima de 1 durante todo el seguimiento, y tampoco se objetivaron variaciones significativas en la relación E/E' (tabla 3).

Discusión

El MTF es un psicoestimulante disponible en la Unión Europea (UE) desde la década de los 50; sin embargo, y a pesar de que su prescripción en los países occidentales se ha disparado en la última década⁴⁻⁶, el perfil de efectos adversos a largo plazo no está completamente caracterizado.

Tras una revisión del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Comisión Europea realizada en enero de 2009³², se establecieron unas recomendaciones para estandarizar su prescripción, la información acerca de su seguridad en todos los estados miembros de la UE y se indicó la necesidad de realizar más estudios que investigaran, entre otras cosas, los efectos cardiovasculares a largo plazo en adultos que han tomado o están tomando MTF³².

Estudios realizados con estimulantes de abuso como la metanfetamina indican una posible cardiotoxicidad

relacionada con el desequilibrio que se genera entre el incremento de las necesidades de O₂ que produce el aumento de la FC y la PA, y su baja disponibilidad a nivel cardíaco^{33,34}, que conlleva la vasoconstricción que asocia. Además, niveles excesivos de catecolaminas pueden causar necrosis del músculo cardíaco, fibrosis o hipertrofia^{34,35}.

Aunque no existe evidencia de que los estimulantes prescritos en el TDAH condicionen un incremento del riesgo cardiovascular en jóvenes sanos³⁶, si partimos de la base de que el MTF y la LDx, por su mecanismo de acción, tienen un efecto similar a los estimulantes de abuso³⁷, parece razonable al menos plantear estudios que evalúen las posibles consecuencias cardiovasculares a largo plazo.

Nuestro estudio, a diferencia de otros¹²⁻¹⁷, es el primero en valorar de forma prospectiva y a medio plazo (36 meses) posibles alteraciones precoces de las propiedades estructurales o funcionales del corazón mediante estudio ecocardiográfico seriados, en niños y adolescentes con TDAH que inician tratamiento con psicoestimulantes.

Establecimos un protocolo de seguimiento y de evaluación ecocardiográfica similar al de estudios parecidos realizados en diversas enfermedades crónicas de pacientes pediátricos^{19,24-26}, pero con unos criterios de exclusión muy estrictos que minimizaran las posibles variables de confusión o modificadoras del efecto como la obesidad, HTA previa al tratamiento, cardiopatía, etc.

Obtuvimos una muestra considerable²⁴⁻²⁶, pero con algunas particularidades desde el punto de vista epidemiológico¹⁻⁵, como el predominio del TDAH inatento (56%) sobre el combinado y de los trastornos del aprendizaje sobre los trastornos de conducta (40% vs. 18%) como comorbilidad más frecuente. Su explicación se basa en que, debido al predominio de los síntomas conductuales de tipo externalizante, los TDAH combinados mostraron mayor «urgencia terapéutica»

y 11 paciente incluidos en V0 rehusaron acudir a V1 y fueron excluidos del estudio. Aunque es una muestra homogénea respecto al nivel socioeconómico y cultural, la sintomatología y las disfunciones producidas por el trastorno, estas variantes epidemiológicas podrían alejar la muestra de ser representativa de la práctica clínica habitual y poder extrapolar los resultados sobre la seguridad cardiovascular a toda la población.

Otro aspecto epidemiológico importante por su posible influencia en la seguridad cardiovascular a largo plazo, es que, desde el punto de somatométrico, la mayoría de los pacientes (64,4%) fueron delgados según el IMC (< 18,49) y al igual que lo descrito en otros estudios realizados a nivel nacional³⁸, de forma global, se produjo un descenso de $0,5 \pm 2,2$ puntos de que en nuestra muestra a expensas principalmente de una ligera pérdida de peso.

La importancia del dato radica en que el exceso de peso aumenta el riesgo cardiovascular de manera independiente a otros FRCV en hombres y especialmente en mujeres. Además, favorece la presencia de otros FRCV como la HTA, DM o la dislipidemia (especialmente hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL y aumento de LDL), la aparición de hipertrofia ventricular, y aumenta los niveles de marcadores de inflamación sistémica^{39,40}. Teniendo en cuenta que la obesidad en la edad pediátrica se asocia a su persistencia en la edad adulta, el hecho de que en nuestra muestra no haya ningún paciente obeso ni sus FRCV asociados puede reforzar los resultados obtenidos.

Respecto a la evolución cardiovascular, aunque como era de esperar^{16,17} encontramos un incremento progresivo de la PAS/PAD y las mediciones se realizaron siguiendo las recomendaciones establecidas^{22,27,28}, pensamos que deben ser interpretados con cautela.

A diferencia del resto, y partiendo de una hipótesis aún no demostrada⁴¹, el aumento de PAS/PAD fue independiente del tipo y la dosis (alta vs. baja) de estimulante.

Puesto que no hubo ningún evento cardiovascular grave, y no encontramos alteraciones ecocardiográficas estructurales ni funcionales suficientes como para hablar de disfunción sistólica o diastólica en los 3 años de seguimiento, podríamos concluir que ambos psicoestimulantes son seguros desde el punto de vista cardiovascular.

Sin embargo, teniendo en cuenta que los cambios que producen los psicoestimulantes en la PA no se traducen automáticamente en un efecto cardiovascular clínicamente relevante, pensamos que los datos obtenidos indicativos de estadios precoces de alteraciones de la relajación son relevantes y abren la puerta a nuevas investigaciones aleatorizadas, con grupo control, mayor tamaño muestral y a más largo plazo que confirmen los resultados obtenidos.

Desde el punto de vista fisiopatológico, nuestros resultados sugieren que el aumento de la PA, aunque no sea clínicamente significativo, podría condicionar un remodelado miocárdico que no demuestra alteraciones en la valoración ecocardiográfica 2D, pero sí en el Doppler.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Polanczyk D, 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.
- Cardo E, Servera M, Vidal C, de Azua B, Redondo M, Riutort L. The influence of different diagnostic criteria and the culture on the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder. *Rev Neurol*. 2011;52:S17–09.
- Catalá-López F, Peiró S, Ridao M, Sanfélix-Gimeno G, Gènova-Melera R, Catalá MA. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry*. 2012;12:168.
- Janois LO, Liliemark J, Klintberg K, von Knorring AL. Central stimulants in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. A naturalistic study of the prescription in Sweden, 1977-2007. *Nord J Psychiatry*. 2009;63:508–16.
- Gumy C, Huissoud T, Dubois-Arber F. Prevalence of methylphenidate prescription among school-aged children in a Swiss population: Increase in the number of prescriptions in the Swiss Canton of Vaud, from 2002 to 2005, and changes in patient demographics. *J Atten Disord*. 2010;14:267–72.
- Criado-Alvarez JJ, Romo-Barrientos C. Variability and tendencies in the consumption of methylphenidate in Spain. An estimation of the prevalence of attention deficit hyperactivity disorder. *Rev Neurol*. 2003;37:806–10.
- Ekinci O, Direk MÇ, Gunes S, Teke H, Ekinci N, Yıldırım F <ET_AL>. Short-term efficacy and tolerability of methylphenidate in children with traumatic brain injury and attention problems. *Brain Dev*. 2017;39:327–36.
- Adams J, Alipio-Jocson V, Inoyama K, Bartlett V, Sandhu S, Oso J, et al. Methylphenidate, cognition, and epilepsy: A double-blind, placebo-controlled, single dose study. *Neurology*. 2017;88:470–6.
- Bogle KE, Smith BH. Illicit methylphenidate use: A review of prevalence, availability, pharmacology, and consequences. *Curr Drug Abuse Rev*. 2009;2:157–76.
- Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, Zuddas A, Asherson P, Buitelaar J, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15:476–95.
- Groenman AP, Schwenen LJ, Dietrich A, Hoekstra PJ. An update on the safety of psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16:455–64.
- Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2006;354:1445–8.
- Knight M. Stimulant-drug therapy for attention-deficit disorder (with or without hyperactivity) and sudden cardiac death. *Pediatrics*. 2007;119:154–5.
- 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.
- Habel LA, Cooper WO, Sox CM, Chan KA, Fireman BH, Arbogast PG. ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA*. 2011;306:2673–83.
- Dalsgaard S, Kvist AP, Leckman JF, Nielsen HS, Simonsen M. Cardiovascular safety of stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A nationwide prospective cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24:302–10.
- Hammerness PG, Perrin JM, Shelley-Abrahamson R, Wilens TE. Cardiovascular risk of stimulant treatment in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: Update and clinical recommendations. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50:978–90.

18. Lande MB, Kupferman JC. Pediatric hypertension: The year in review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014;53:315–9.
19. Agu NC, McNiece Redwine K, Bell C, Garcia KM, Martin DS, Poffenbarger TS, et al. Detection of early diastolic alterations by tissue Doppler imaging in untreated childhood-onset essential hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8:303–11.
20. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics*. 2004;114:555–76.
21. Stergiou G, Nasothimiou E, Giovas P, Kapoyiannis A, Vazeou A. Diagnosis of hypertension in children and adolescents based on home versus ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2008;26:1556–62.
22. Wühl E, Hadtstein C, Mehls O, Schaefer F, Escape Trial Group. Home, clinic, and ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic renal failure. *Pediatr Res*. 2004;55:492–7.
23. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al., European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2009;27:1719–42.
24. Fang ZY, Yuda S, Anderson V, Short L, Case C, Marwick TH. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:611–7.
25. Simpson JM, Rawlins D, Mathur S, Chubb H, Sinha MD. Systolic and diastolic ventricular function assessed by tissue Doppler imaging in children with chronic kidney disease. *Echocardiography*. 2013;30:331–7.
26. Lindblad YT, Axelsson J, Balzano R, Vavilis G, Chromek M, Celsi G, et al. Left ventricular diastolic dysfunction by tissue Doppler echocardiography in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:2003–13.
27. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension: European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011–53.
28. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105–87.
29. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smieth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:107–33.
30. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57:450–8.
31. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Evaluación de la función diastólica. En: Oh JK, Seward JB, Tajik AJ, editores. *Eco manual*. 2.ª ed. Madrid: Marban Libros SL; 2004. p. 45–58.
32. European Union. Referrals document. 2009 [consultado Mar 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Methylphenidate_31/WC500011125.pdf.
33. Frishman WH, del Vecchio A, Sanal S, Ismail A. Cardiovascular manifestations of substance abuse. Part 2: Alcohol, amphetamines, heroin, cannabis, and caffeine. *Heart Dis*. 2003;5:253–69.
34. Yu Q, Larson DF, Watson RR. Heart disease, methamphetamine and AIDS. *Life Sci*. 2003;73:129–40.
35. Matoba R. Cardiac lesions in methamphetamine abusers. *Jpn J Legal Med*. 2001;55:321–30.
36. Graham J, Coghill D. Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: Epidemiology, prevention and management. *CNS Drugs*. 2008;22:21–37.
37. Maxwell RA, Sylwestrowicz HD, Holland R, Schneider F, Daniel AI. Some actions of methylphenidate on the vascular system, arterial tissue and the nictitating membrane. *J Pharmacol Exp Ther*. 1961;131:355–65.
38. Díez-Suárez A, Vallejo-Valdivielso M, Marín-Méndez JJ, de Castro-Manglano P, Soutullo CA. Weight, height, and body mass index in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with methylphenidate. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27:723–30.
39. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1990;322:882–9.
40. Aranceta Foz M, Gil B, Jovera E, Mantilla T, Millán J, Monereo S, et al. Documento de consenso: obesidad y riesgo cardiovascular. *J Clin Invest Arterioscl*. 2003;15:196–233.
41. Kaye S, McKetin R, Duflou J, Darke S. Methamphetamine and cardiovascular pathology: A review of the evidence. *Addiction*. 2007;102:1204–11.