

## Riesgo cardiovascular y farmacoterapia en pediátricos por desorden de déficit de atención por hiperactividad

Daniel Aicardo Ortega Delgado <sup>1,a</sup>; Angelie Charlotte Sánchez Solarte <sup>2,b</sup>; Mónica Tatiana Leguizamón Sotto <sup>3,c</sup>; Erika Alejandra Rodríguez Velásquez <sup>3,c</sup>; Geraldine Rodríguez Quiroga <sup>4,c</sup>; Astrid Natalia Hurtado Cerón <sup>5,c</sup>; María Carolina Peña Hernández <sup>6,c</sup>; María Paz Bolaño Romero <sup>\*7,c</sup>

### RESUMEN

La salud mental constituye uno de los pilares actuales de la salud global, por tanto, se considera un factor esencial en el bienestar y calidad de vida del ser humano. El crecimiento dramático de la incidencia y prevalencia de trastornos mentales ha acarreado una carga de enfermedad silenciosa e insostenible para los sistemas de salud, sobre todo en grupos etarios más precoces, como niños y adolescentes. Aunque los desórdenes depresivos mayores, síndromes ansiosos y desorden de la conducta y la alimentación son algunos de los más frecuentes en esta edad, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) también es una entidad de interés que afecta entre el 5 %-10 % de los niños. Para su manejo, existe tratamiento farmacológico basado en medicamentos estimulantes y no estimulantes. Recientemente, evidencia de la más alta calidad demostró que existe mayor riesgo de que niños y adolescentes sufran algún evento cardiovascular por la administración de fármacos para el TDAH, en comparación con aquellos que no recibieron la medicación. Considerando el impacto y la pertinencia del TDAH en las poblaciones infantil y adolescente en la actualidad, así como el uso de fármacos para su control, es imperativo disponer de evidencia de la mejor calidad para la toma de decisiones en la práctica asistencial. A la fecha, no existe evidencia en habla hispana que haya sintetizado y analizado este fenómeno. Con base en lo anterior, el objetivo de esta revisión consiste en analizar la evidencia más reciente sobre la asociación entre riesgo cardiovascular y farmacoterapia en pediátricos por el TDAH. Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando los términos de búsqueda “Riesgo Cardiovascular”, “Déficit de Atención por Hiperactividad” y “Pediátricos”, además de sinónimos, los cuales fueron combinados con los operadores “AND” y “OR”, en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Web of Science y MEDLINE. Luego de revisarse la literatura más reciente, se identificó que, aunque la calidad de la evidencia actual sobre la asociación entre incremento del riesgo cardiovascular secundario a la farmacoterapia en niños y adolescentes por el TDAH es muy baja, heterogénea y fragmentada, la tendencia apunta a que podría existir un potencial riesgo en la alteración de los parámetros hemodinámicos, esencialmente frecuencia cardíaca y presión arterial, sin significar la aparición frecuente o significativa de eventos adversos cardiovasculares serios. No obstante, la evidencia sugiere el monitoreo continuo.

**Palabras clave:** Factores de Riesgo de Enfermedad Cardíaca; Quimioterapia; Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad; Niño; Adolescente (Fuente: DeCS BIREME).

## Cardiovascular risk and pharmacotherapy in pediatric patients with attention-deficit hyperactivity disorder

### ABSTRACT

Mental health is one of the current pillars of global health; therefore, it is considered an essential factor in the well-being and quality of human life. The dramatic growth in the incidence and prevalence of mental disorders has brought about a burden of silent and unsustainable disease for healthcare systems, especially in younger age groups such as children and adolescents. Although major depressive disorder, anxious syndrome, and conduct and eating disorders are

1 Universidad Libre, Departamento de Psiquiatría. Cali, Colombia.

2 Universidad de Antioquia, Departamento de Pediatría. Medellín, Colombia.

3 Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Departamento de Medicina. Bogotá, Colombia.

4 Corporación Universitaria Rafael Nuñez, Facultad de Medicina. Cartagena, Colombia.

5 Universidad ICESI, Facultad de Medicina. Cali, Colombia.

6 Universidad del Sinú, Facultad de Medicina. Cartagena, Colombia.

7 Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina. Cartagena, Colombia.

<sup>a</sup> Residente de Psiquiatría; <sup>b</sup> residente de Pediatría; <sup>c</sup> médico general.

\*Autor corresponsal.

some of the most frequent in this age group, attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is also an entity of interest affecting between 5% and 10% of children. There exists a pharmacological treatment for this condition, and it is based on stimulant and nonstimulant medications. Evidence of the highest quality has recently demonstrated that children and adolescents who were administered ADHD medications had a higher risk of some cardiovascular event compared to those who were not. Considering the impact and relevance of ADHD in the child and adolescent populations at present, as well as the use of drugs for its control, it is imperative to have evidence of the highest quality for decision-making in clinical practice. To date, there is no evidence in Spanish that has synthesized and analyzed this phenomenon. Based on the foregoing, the objective of this review is to analyze the most recent evidence of the association between cardiovascular risk and pharmacotherapy in pediatric patients with ADHD. A literature search was conducted using the search terms "Cardiovascular Risk," "Attention Deficit Hyperactivity Disorder," and "Pediatrics," in addition to synonyms, which were combined with the operators "AND" and "OR," in the PubMed, ScienceDirect, Web of Science, and MEDLINE databases. After reviewing the most recent literature, it was identified that the quality of the current evidence regarding the association between increased cardiovascular risk secondary to pharmacotherapy in children and adolescents with ADHD is very low, heterogeneous, and fragmented. Nevertheless, the trend suggests that there may be a potential risk of the alteration of hemodynamic parameters, essentially heart rate and blood pressure, without involving the frequent or significant occurrence of serious cardiovascular adverse events. However, the evidence suggests continuous monitoring.

**Keywords:** Heart Disease Risk Factors; Drug Therapy; Attention Deficit Disorder with Hyperactivity; Child; Adolescent (Source: MeSH NLM).

---

## INTRODUCCIÓN

La salud mental constituye uno de los pilares actuales de la salud global, por tanto, se considera un factor esencial en el bienestar y calidad de vida del ser humano <sup>(1)</sup>. El crecimiento dramático de la incidencia y prevalencia de trastornos mentales ha acarreado una carga de enfermedad silenciosa e insostenible para los sistemas de salud, sobre todo, en grupos etarios más precoces, como niños y adolescentes, donde cada vez es más frecuente ver manifestaciones neuropsiquiátricas y desenlaces fatales <sup>(2)</sup>. Puntualmente, se ha descrito una transición alarmante de la carga de enfermedad en menores de 20 años, en niños y adolescentes, y se ha reportado 21,5 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en el 2019 <sup>(3,4)</sup>; adicionalmente, se estima que este número se incrementa, debido a la exposición ambiental y estilo de vida actual <sup>(5)</sup>. Aunque los trastornos depresivos mayores, los síndromes ansiosos y los trastornos de la conducta alimentaria son algunos de los más frecuentes, el TDAH también es una entidad de interés que afecta entre el 5 %-10 % de los niños e influye en los desenlaces en salud del afectado <sup>(6)</sup>.

El TDAH se define como un trastorno psiquiátrico que compromete la funcionalidad del afectado, debido a un patrón caracterizado por niveles inapropiados de concentración, hiperactividad o impulsividad <sup>(7-9)</sup>. Este es más común en niños y adolescentes, y se manifiesta inicialmente por desorganización y falta de atención en la edad escolar, así como durante su crecimiento <sup>(10,11)</sup>. Sin embargo, estos solo entran en la categoría de trastorno cuando este desorden irrumpe las actividades de la vida diaria. A la fecha, existen diversos tratamientos que han demostrado ser eficaces en el control de las manifestaciones, pero no son tan seguros <sup>(8,9)</sup>. Teniendo en cuenta que los dos grupos farmacológicos

disponibles son estimulantes y no estimulantes, los efectos secundarios y eventos adversos que se distinguen van desde alteraciones hemodinámicas y del ciclo endocrino hasta el riesgo de dependencia <sup>(7,12,13)</sup>. Previamente, se ha descrito que estos efectos secundarios o eventos adversos pueden influir significativamente en la calidad de vida del afectado. No obstante, existe otro evento adverso sumamente relevante: el riesgo cardiovascular asociado al consumo de fármacos por TDAH <sup>(14-18)</sup>.

Recientemente, evidencia de la más alta calidad demostró que existe mayor riesgo de que niños y adolescentes sufran algún evento cardiovascular por la administración de fármacos para el TDAH, en comparación con aquellos que no recibieron la medicación <sup>(18)</sup>. Considerando el impacto y la pertinencia del TDAH en las poblaciones infantil y adolescente en la actualidad, así como el uso de fármacos para su control, es imperativo disponer de evidencia de la mejor calidad para la toma de decisiones en la práctica asistencial, sobre todo en habla hispana. Con base en lo anterior, el objetivo de esta revisión consiste en analizar la evidencia más reciente sobre la asociación entre riesgo cardiovascular y farmacoterapia en pediátricos por el TDAH.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando los términos de búsqueda "Riesgo Cardiovascular", "Déficit de Atención por Hiperactividad" y "Pediátricos", además de sinónimos, los cuales fueron combinados con los operadores "AND" y "OR", en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Web of Science y MEDLINE. Se incluyó

cualquier artículo disponible a texto completo que evaluara la asociación entre farmacoterapia en pediátricos por el TDAH y riesgo cardiovascular, y se dio prioridad a estudios originales y revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se incluyeron artículos publicados hasta el 2023. Se identificó un total de 94 artículos potencialmente relevantes, a los cuales se revisaron los títulos y los resúmenes; finalmente, se incluyeron 61. Los estimados y cálculos encontrados se expresaron en sus medidas originales, ya sean frecuencias, porcentajes, intervalos de confianza (IC), diferencia de medias (DM), riesgo relativo (RR), oportunidad relativa (OR) o hazard ratio (HR).

### **Efectos de los fármacos psiquiátricos sobre el sistema cardiovascular**

A la fecha, se han descrito diversos mecanismos que pudieran estar relacionados con la inestabilidad de la regulación metabólica y que pudieran influir directamente sobre la salud cardiovascular<sup>(19,22)</sup>. Inicialmente, se ha mencionado que muchos de estos fármacos psiquiátricos antagonizan receptores tanto H1 como  $\alpha$ -1 adrenérgico y serotoninérgicos, los cuales están relacionados con los centros del apetito, por lo que se incrementa la ingesta de comida y generan aumento de peso<sup>(19)</sup>. Esto explicaría por qué se observa mayor ganancia de peso con los inhibidores de la monoamino oxidasa y antidepresivos tricíclicos, los cuales generan un potente antagonismo de receptores H1. Adicionalmente, estos medicamentos interactúan con la regulación de la leptina y adiponectina<sup>(20)</sup>. Por ejemplo, el litio inhibe la enzima glucógeno-sintasa quinasa-3 beta y bloquea la capacidad de la leptina de reducir la ingesta calórica, por tanto, se produce una ganancia de peso. El uso de valproato de sodio se ha encontrado como un fármaco con un efecto inhibidor de dosis dependiente frente a la expresión de la adiponectina, la cual es una hormona reguladora de la homeostasis de la glucosa y sensibilidad de la insulina<sup>(21,22)</sup>. Por esta razón, su uso podría desencadenar un proceso obesogénico y de insulinoresistencia.

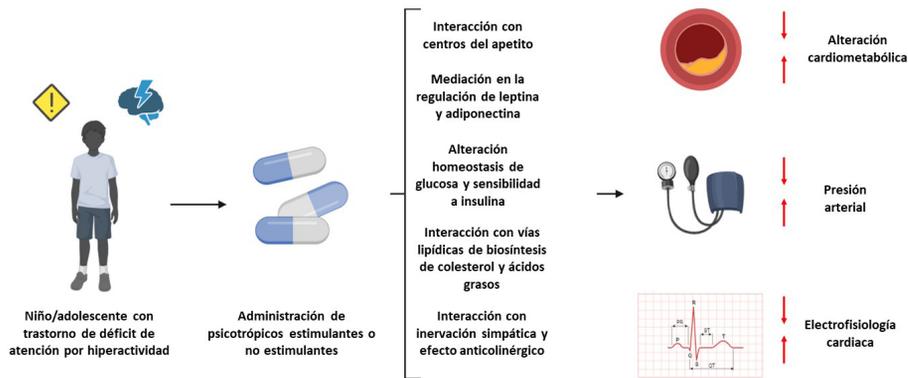
Otros mecanismos están ligados a la dislipidemia, ya que muchos de estos fármacos interactúan a nivel de enzimas y vías lipídicas relacionadas con la síntesis y degradación de estos compuestos<sup>(19)</sup>. El haloperidol, un antipsicótico típico, inhibe la reacción biosintética del colesterol, catalizada por reductasas e isomerasas. La clozapina y la risperidona, antipsicóticos atípicos, también inhiben reductasas e isomerasas involucradas en esta vía de señalización, por lo que poseen el potencial de alterar el metabolismo lipídico por acumulación de intermediarios de esterol, y ocasionar dislipidemia<sup>(23,24)</sup>. Otro grupo farmacológico ligado a este

proceso son los antidepresivos, cuyo mecanismo de acción se encuentra relacionado a la activación de factores de transcripción de proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP, por sus siglas en inglés), involucrados en la biosíntesis de colesterol y ácidos grasos<sup>(25,26)</sup>.

Un mecanismo agregado es la insulinoresistencia, inducida por varios grupos farmacológicos como los antipsicóticos de segunda generación, de los cuales algunos incrementan los niveles de glucosa sérica de forma dosis dependiente, toda vez que algunas de estas moléculas activan quinasas dependientes de adenosín monofosfato a nivel del hipotálamo, lo que genera un impulso gluconeogénico por medio del sistema nervioso simpático<sup>(19,27)</sup>. Esto se ha demostrado por medio de estudios en modelos biológicos, a los cuales, luego de la administración de estos fármacos, se les suministró un inhibidor de la quinasa previamente mencionada, lo que evidenció una reducción de la hiperglicemia<sup>(28-30)</sup>. Incluso se presume que existen algunos mecanismos epigenéticos, no tan bien clarificados, que podrían ocasionar este efecto hiperglucémico por una incapacidad de responder oportunamente a la homeostasis de la glucosa<sup>(19)</sup>.

Finalmente, y no menos importante, los fármacos psicotrópicos —que poseen actividad antagonista serotoninérgica 5HT<sub>2A</sub>— producen una contracción de la vasculatura, lo que incrementa la resistencia vascular periférica y, con ello, la presión arterial<sup>(31)</sup>. Algunos fármacos con interacción con receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos también ocasionan incremento en los niveles de presión arterial por el mismo mecanismo. De la mano, los antidepresivos tricíclicos, al poseer un efecto anticolinérgico, contribuyen, igualmente, al incremento de la presión arterial<sup>(32-34)</sup>. Los psicoestimulantes, al liberar norepinefrina, dopamina y serotonina, generan un efecto positivo sobre los centros dopaminérgicos centrales y adrenérgicos periféricos, que influyen sobre este mismo parámetro hemodinámico<sup>(33,34)</sup>.

Es así como estos factores, sumados a un estilo de vida poco saludable, carga genética y exposición medioambiental, pueden desencadenar indudablemente un daño cardiometabólico significativo que, en teoría, podría incrementar el riesgo cardiovascular de quien consume de forma agresiva y continua ciertos fármacos psiquiátricos (Figura 1). Por lo tanto, el análisis y la valoración del riesgo deben hacerse de forma personalizada.



**Figura 1.** Mecanismos asociados a alteraciones hemodinámicas, electrofisiológicas y cardiometabólicas en niños y adolescentes con TDAH y administración de fármacos psicotrópicos estimulantes o no estimulantes

**¿La evidencia apoya el incremento del riesgo cardiovascular secundario a medicación por desorden de déficit de atención por hiperactividad en pacientes pediátricos?**

A la fecha, la evidencia respecto al riesgo cardiovascular en niños y adolescentes con administración de fármacos para el TDAH es escasa y presenta varios grados de fragmentación en cuanto a su validez externa. Esto se da, predominantemente, debido a que gran parte de la evidencia proviene casi exclusivamente de países de altos ingresos y cuya evaluación de desenlaces es divergente.

Uno de los estudios más recientes, en Alemania, fue el realizado por Huber et al. (35), quienes evaluaron el cambio en niveles de lipoproteínas séricas en niños y adolescentes con el TDAH y bajo tratamiento, con seguimiento a 10 años. El metilfenidato fue uno de los fármacos identificado con mayor frecuencia en esta cohorte. Los investigadores no observaron diferencia en los niveles de base al inicio del análisis entre el grupo expuesto ( $n = 1219$ ) y grupo control ( $n = 9741$ ), tanto para colesterol ( $p = 0,979$ ) como triglicéridos ( $p = 0,412$ ), lipoproteínas de baja densidad (LDL) ( $p = 0,525$ ) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) ( $p = 0,366$ ). Curiosamente, no se evidenciaron cambios durante el periodo de seguimiento, ni siquiera en los casos donde se utilizó metilfenidato. Por lo tanto, los autores concluyeron que no existía asociación alguna entre la medicación para el TDAH o el diagnóstico en sí, con variación en parámetros lipídicos que sugieran algún tipo de alteración cardiovascular (35). No obstante, años atrás, Martínez-Raga et al. (36) planteaban que existían riesgos serios de problemas vasculares con el uso de esta medicación, específicamente con estimulantes como metilfenidato y derivados de las anfetaminas, los cuales habían demostrado aumentar la frecuencia cardíaca y presión arterial. Por el contrario, medicamentos como clonidina o guanfacina, ya sean administrados solos o en

combinación con otros psicoestimulantes, han demostrado causar disminución de estos parámetros hemodinámicos, sin alterar la electrofisiología cardíaca. Aunque, para ese entonces, parecía que la atomoxetina y los agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos reflejaban un mejor balance beneficio-riesgo, al ser el riesgo de evento cardiovascular adverso serio extremadamente bajo (36).

Man et al. (37) publicaron el que sería el estudio primario más reciente (estudio ADDUCE, para el año 2023), donde se exploraron los desenlaces a largo plazo del uso de metilfenidato en niños y adolescentes con TDAH y su asociación con efectos crónicos. Este estudio longitudinal controlado se ejecutó en 27 centros especializados localizados en Alemania, Reino Unido, Italia, Suiza y Hungría, que incluyó a 1410 individuos (756 en grupo expuesto a metilfenidato vs. 391 no expuesto a metilfenidato vs. 263 en grupo control) con promedio de edad de nueve años, aproximadamente. Durante los 24 meses de tratamiento y seguimiento, se encontró que el grupo metilfenidato no demostró diferencia alguna en comparación con el grupo no expuesto a metilfenidato ( $p = 0,20$ ), en cuanto al riesgo incrementado de eventos adversos. Aunque los parámetros hemodinámicos, frecuencia cardíaca y presión arterial fueron mayores en el grupo metilfenidato, esto no se asoció con algún evento cardiovascular adverso de relevancia. Entonces, los autores determinaron que el uso de este fármaco para TDAH en niños y adolescentes es seguro, pero eso no implica omitir el monitoreo continuo de la hemodinamia (37).

Pese a la incertidumbre, las revisiones sistemáticas y metaanálisis existentes solo han analizado estos eventos como desenlaces secundarios de estudios inespecíficos. Una revisión Cochrane publicada en el 2018 (38), la cual indagó sobre los eventos adversos estudiados en investigaciones no aleatorizadas, que incluyó a niños, adolescentes y jóvenes (entre los tres y 20 años de edad) con TDAH bajo tratamiento

con metilfenidato, demostró que, inicialmente, la calidad de la evidencia encontrada fue muy baja; en segundo lugar, que el metilfenidato incrementó hasta un 36 % el riesgo tanto de cualquier evento adverso serio (IC 95 %: 1,17-1,57) como de desorden psicótico (IC 95 %: 1,17-1,57), y hasta un 61 % de arritmia (IC 95 %: 1,48-1,74), comparado con el grupo control. Adicionalmente, se reportó que el uso de este fármaco incrementó un 158 % (IC 95 %: 1,24-5,34) los problemas del sueño, y elevó 15 veces el riesgo de disminución del apetito (IC 95 %: 2,12-106,83) <sup>(38)</sup>. Hasta este momento, con poco fundamento, se sugería que el metilfenidato podría estar asociado con un número significativo de eventos adversos serios y no serios. Para el año 2023, esta misma revisión se actualizó <sup>(39)</sup>, y, esta vez, incluyó a más de 30 000 individuos con promedio de edad de 10 años y cuyo tiempo de tratamiento con metilfenidato fue en promedio de 29 días. A diferencia de la revisión anterior, esta encontró que el metilfenidato no modificó el riesgo de eventos adversos serios (RR 0,80; IC 95 %: 0,39-1,67), aunque este estimado obtuvo una certeza muy baja. Asimismo, respecto a la posibilidad de causar eventos adversos no serios comparado con el placebo o la no intervención (RR 1,23; IC 95 %: 1,11-1,37), también se obtuvo una certeza muy baja <sup>(34)</sup>. Entonces, estas revisiones han sido inconclusas e imprecisas, debido a la baja calidad de la evidencia.

Ligeramente distinto al abordaje anterior, Cerrillo-Urbina et al. <sup>(39)</sup> llevaron a cabo un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados donde evaluaron seguridad y eficacia de fármacos estimulantes y no estimulantes en niños y adolescentes con TDAH, incluyendo 15 ensayos con un total de 4648 sujetos entre los seis a 17 años. Aunque se encontró que ambos grupos farmacológicos fueron eficaces para el control sintomatológico, los eventos adversos que se observaron con mayor frecuencia en los grupos estimulantes y no estimulantes fueron la disminución del apetito (28,6 % vs. 14,2 %) y la alteración de la calidad del sueño (4,4 % vs. 34,1 %), respectivamente <sup>(39)</sup>.

El resto de evidencia disponible sobre revisiones cualitativas es divergente en cuanto a su abordaje, y muestra resultados inconclusos y numerosas hipótesis sin sustento sólido, ya sea de investigaciones básicas, clínicas o traslacionales <sup>(40-44)</sup>. Zhang et al. <sup>(18)</sup> podrían ser los autores con la evidencia más sólida y transparente, a la fecha, respecto al riesgo cardiovascular derivado de la medicación usada para el TDAH. Aunque este análisis incluyó a niños, adolescentes y adultos (más de tres millones de sujetos extraídos de 19 estudios), tuvo una mediana de 1,5 años de seguimiento. El análisis global demostró que no existió asociación alguna entre el uso de alguna medicación con enfermedad cardiovascular en niños o adolescentes (RR 1,18; IC 95 %: 0,91-1,5), o adultos (RR 1,04; IC 95 %: 0,43-2,48). Al analizar por grupo farmacológico, no se evidenció asociación para estimulantes (RR 1,24; IC 95 %: 0,84-1,83) o para no estimulantes

(RR 1,22; IC 95 %: 0,25-5,97); ni tampoco al realizar el análisis por condición cardiovascular, como, por ejemplo, arritmia o paro cardíaco (RR 1,60; IC 95 %: 0,94-2,72), enfermedad cerebrovascular (RR 0,91; IC 95 %: 0,72-1,1) o infarto agudo de miocardio (RR 1,06; IC 95 %: 0,68-1,65). Lo anterior permitió a los investigadores concluir que no existía asociación alguna entre el uso de fármacos para el TDAH y el incremento del riesgo cardiovascular <sup>(18)</sup>. No obstante, se debe tener en cuenta que el periodo de seguimiento fue muy corto. Por lo tanto, la evidencia para dar respuesta a esta pregunta de investigación sigue siendo débil y muy heterogénea.

### **Perspectivas futuras**

Teniendo en cuenta la transición dramática con tendencia al crecimiento de la prevalencia e incidencia de desórdenes mentales, sobre todo en niños y adolescentes, como lo es el TDAH, diversos autores han planteado líneas de estudio pertinentes y congruentes de acuerdo con las necesidades de la salud global <sup>(45-49)</sup>. La seguridad y eficacia de nuevas moléculas, así como el pluralismo e identificación de fenotipos del TDAH, sobre todo en edad preescolar, es esencial para el abordaje precoz de esta condición, antes de que pueda progresar a manifestaciones severas y afectar el neurodesarrollo del niño o adolescente <sup>(50)</sup>. La investigación traslacional para la comprensión profunda de nuevos fenotipos o en *cluster*, así como la búsqueda de biomarcadores o nuevas vías de señalización para la obtención de nuevas dianas terapéuticas, cada vez más precisas, es una prioridad <sup>(51-54)</sup>. Se debe impulsar este tipo de investigación con financiamiento estatal, de la empresa privada y las instituciones de educación superior, que, además, formen de manera integral a profesionales de la salud con énfasis en trastornos mentales, para que enfrenten de manera rigurosa y precisa la carga de enfermedad a la que se encara silenciosamente.

Hoy por hoy, se desarrollan modelos computacionales multidominios con base en neuroimágenes que permitirían comprender áreas cerebrales afectadas <sup>(55-57)</sup> con el fin de facilitar el enfoque de terapia farmacológica, ocupacional, psiquiátrica y psicológica. Es el momento ideal para estudiar estas condiciones en países del tercer mundo, donde existe un vacío significativo de evidencia, así como la ausencia de centros altamente especializados para la atención masiva de casos por TDAH, que, además, sirvan como sedes para la ejecución de ensayos controlados aleatorizados sobre la evaluación de seguridad, eficacia y eficiencia de fármacos para el TDAH <sup>(58-64)</sup> y su asociación con desenlaces cardiovasculares, neurológicos y psiquiátricos, a largo plazo, teniendo en cuenta el contexto de salud de cada región <sup>(65)</sup>. El acceso oportuno y especializado al cuidado de la salud mental es un dilema que enfrentan los sistemas de salud <sup>(66,67)</sup>, para lo cual los próximos planes de desarrollo y estrategias en salud deben ir de la mano con las necesidades expuestas por organizaciones y sociedades científicas internacionales, para poder actuar

a nivel local-nacional, pero con el potencial de aportar a la evidencia científica en el discurso internacional<sup>(68,69)</sup>.

## CONCLUSIONES

Aunque la calidad de la evidencia actual sobre la asociación entre incremento del riesgo cardiovascular secundario a la farmacoterapia en niños y adolescentes por TDAH es muy baja, heterogénea y fragmentada, la tendencia se dirige a que podría existir un riesgo potencial en la alteración de parámetros hemodinámicos, esencialmente frecuencia cardiaca y presión arterial, sin significar la aparición frecuente o significativa de eventos cardiovasculares adversos serios. No obstante, la evidencia sugiere el monitoreo continuo.

**Contribuciones de los autores:** DAOD, ACSS y MTLs participaron de forma similar en la idea original, el diseño del estudio, la recolección y análisis de la bibliografía, la redacción del borrador, la redacción del artículo y la aprobación de la versión final. EARV, GRQ, ANHC, MCPH y MPBR participaron en la concepción y diseño del artículo, el análisis e interpretación de datos, la redacción del artículo, la revisión crítica del artículo y la aprobación de la versión final.

**Fuentes de financiamiento:** Este artículo ha sido financiado por los autores.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piao J, Huang Y, Han C, Li Y, Xu Y, Liu Y, et al. Alarming changes in the global burden of mental disorders in children and adolescents from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2022;31(11):1827-45.
2. Baranne ML, Falissard B. Global burden of mental disorders among children aged 5-14 years. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* [Internet]. 2018;12:19.
3. Chen YL, Kuo RN, Gau SS. Burden of mental disorders in children in the general population and in health facilities: discrepancies in years lived with disability based on national prevalence estimates between populations receiving care or not. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2022;31(8):1-9.
4. Hossain MM, Nesa F, Das J, Aggad R, Tasnim S, Bairwa M, et al. Global burden of mental health problems among children and adolescents during COVID-19 pandemic: an umbrella review. *Psychiatry Res* [Internet]. 2022;317:114814.
5. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2022;9(2):137-50.
6. Vasileva M, Graf RK, Reinelt T, Petermann U, Petermann F. Research review: a meta-analysis of the international prevalence and comorbidity of mental disorders in children between 1 and 7 years. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2021;62(4):372-81.
7. Magnus W, Nazir S, Anilkumar AC, Shaban K. Attention deficit hyperactivity disorder [Internet]. Florida: StatPearls; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441838/>
8. Carbray JA. Attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* [Internet]. 2018;56(12):7-10.
9. Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitza S. ADHD: Current concepts and treatments in children and adolescents. *Neuropediatrics* [Internet]. 2020;51(5):315-5.
10. Kazda L, Bell K, Thomas R, McGeechan K, Sims R, Barratt A. Overdiagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a systematic scoping review. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021;4(4):e215335.
11. Otasowie J, Castells X, Ehimare UP, Smith CH. Tricyclic antidepressants for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014;(9).
12. Vierhile AE, Palumbo D, Belden H. Diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Nurse Pract* [Internet]. 2017;42(10):48-54.
13. Mueller A, Sawicki OA, Günther MP, Glushan A, Witte C, Klaaßen-Mielke R, et al. General practitioner-centred paediatric primary care reduces risk of hospitalisation for mental disorders in children and adolescents with ADHD: findings from a retrospective cohort study. *Eur J Gen Pract* [Internet]. 2022;28(1):150-6.
14. Marano G, Traversi G, Romagnoli E, Catalano V, Lotrionte M, Abbate A, et al. Cardiologic side effects of psychotropic drugs. *J Geriatr Cardiol* [Internet]. 2011;8(4):243-53.
15. Potočnjak I, Degoricija V, Vukičević Baudoin D, Čulig J, Jakovljević M. Cardiovascular side effects of psychopharmacologic therapy. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;219:367-72.
16. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol* [Internet]. 2008;23(1):3-14.
17. Scheifes A, Walraven S, Stolker JJ, Nijman HL, Egberts TC, Heerdink ER. Adverse events and the relation with quality of life in adults with intellectual disability and challenging behaviour using psychotropic drugs. *Res Dev Disabil* [Internet]. 2016;49-50:13-21.
18. Zhang L, Yao H, Li L, Du Rietz E, Andell P, Garcia-Argibay M, et al. Risk of cardiovascular diseases associated with medications used in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022;5(11):e2243597.
19. Abosi O, Lopes S, Schmitz S, Fiedorowicz JG. Cardiometabolic effects of psychotropic medications. *Horm Mol Biol Clin Investig* [Internet]. 2018;36(1).
20. Graham J, Coghill D. Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology, prevention and management. *CNS Drugs* [Internet]. 2008;22(3):213-37.
21. Chang Z, Ghirardi L, Quinn PD, Asherson P, D'Onofrio BM, Larsson H. Risks and benefits of attention-deficit/hyperactivity disorder medication on behavioral and neuropsychiatric outcomes: a qualitative review of pharmacoepidemiology studies using linked prescription databases. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2019;86(5):335-43.
22. Pan PY, Jonsson U, Şahpazoğlu Çakmak SS, Häge A, Hohmann S, Nobel Norrman H, et al. Headache in ADHD as comorbidity and a side effect of medications: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* [Internet]. 2022;52(1):14-25.
23. Reddy DS. Current pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder. *Drugs Today* [Internet]. 2013;49(10):647-65.
24. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, et al. Practitioner review: current best practice in

## Riesgo cardiovascular y farmacoterapia en pediátricos por desorden de déficit de atención por hiperactividad

- the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2013;54(3):227-46.
25. Gémes K, Taipale H, Björkenstam E, Rahman S, Gustafsson K, Tanskanen A, et al. The role of sociodemographic and clinical factors in the initiation and discontinuation of attention deficit hyperactivity disorder medication among young adults in Sweden. *Front Psychiatry* [Internet]. 2023;14:1152286.
  26. Ogundele MO, Ayyash HF. ADHD in children and adolescents: Review of current practice of non-pharmacological and behavioural management. *AIMS Public Health* [Internet]. 2023;10(1):35-51.
  27. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2018;5(9):727-38.
  28. Ikegami M, Ikeda H, Ohashi T, Ohsawa M, Ishikawa Y, Kai M, et al. Olanzapine increases hepatic glucose production through the activation of hypothalamic adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2013;15(12):1128-35.
  29. Osland ST, Steeves TD, Pringsheim T. Pharmacological treatment for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018;6(6):CD007990.
  30. Hennissen L, Bakker MJ, Banaschewski T, Carucci S, Coghill D, Danckaerts M, et al. Cardiovascular effects of stimulant and non-stimulant medication for children and adolescents with ADHD: a systematic review and meta-analysis of trials of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine. *CNS Drugs* [Internet]. 2017;31(3):199-215.
  31. Liu Q, Zhang H, Fang Q, Qin L. Comparative efficacy and safety of methylphenidate and atomoxetine for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: meta-analysis based on head-to-head trials. *J Clin Exp Neuropsychol* [Internet]. 2017;39(9):854-65.
  32. Liang EF, Lim SZ, Tam WW, Ho CS, Zhang MW, McIntyre RS, et al. The effect of methylphenidate and atomoxetine on heart rate and systolic blood pressure in young people and adults with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2018;15(8):1789.
  33. King S, Griffin S, Hodges Z, Weatherly H, Asseburg C, Richardson G, et al. A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technol Assess* [Internet]. 2006;10(23).
  34. Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB, Nilausen TD, Skoog M, Holmskov M, et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2023;3(3):CD009885.
  35. Huber F, Schulz J, Schlack R, Hölling H, Ravens-Sieberer U, Meyer T, et al. Long-term changes in serum levels of lipoproteins in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Neural Transm* [Internet]. 2023;130(4):597-609.
  36. Martínez-Raga J, Knecht C, Szerman N, Martínez MI. Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* [Internet]. 2013;27(1):15-30.
  37. Man KKC, Häge A, Banaschewski T, Inglis SK, Buitelaar J, Carucci S, et al. Long-term safety of methylphenidate in children and adolescents with ADHD: 2-year outcomes of the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Drugs Use Chronic Effects (ADDUCE) study. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2023;10(5):323-33.
  38. Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, Kielsholm ML, Nielsen SS, Krogh HB, et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018;5(5):CD012069.
  39. Cerrillo-Urbina AJ, García-Hermoso A, Pardo-Guijarro MJ, Sánchez-López M, Santos-Gómez JL, Martínez-Vizcaíno V. The effects of long-acting stimulant and nonstimulant medications in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2018;28(8):494-507.
  40. Topriceanu CC, Moon JC, Captur G, Perera B. The use of attention-deficit hyperactivity disorder medications in cardiac disease. *Front Neurosci* [Internet]. 2022;16:1020961.
  41. Berger S. Attention deficit hyperactivity disorder medications in children with heart disease. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2016;28(5):607-12.
  42. Neuchat EE, Bocklud BE, Kingsley K, Barham WT, Luther PM, Ahmadzadeh S, et al. The role of alpha-2 agonists for attention deficit hyperactivity disorder in children: a review. *Neurol Int* [Internet]. 2023;15(2):697-707.
  43. Torres-Acosta N, O'Keefe JH, O'Keefe CL, Lavie CJ. Cardiovascular effects of ADHD therapies: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020;76(7):858-66.
  44. Bange F, Le Heuzey MF, Acquaviva E, Delorme R, Mouroën MC. Cardiovascular risks and management during attention deficit hyperactivity disorder treatment with methylphenidate. *Arch Pediatr* [Internet]. 2014;21(1):108-12.
  45. Gaynes B, Christian R, Saavedra L, Wines R, Jonas D, Vishwanathan M, et al. Future research needs for attention deficit hyperactivity disorder: effectiveness of treatment in at-risk preschoolers; long-term effectiveness in all ages; and variability in prevalence, diagnosis, and treatment: Version 2. 9<sup>th</sup> ed. Estados Unidos: Rockville MD; 2012.
  46. Park TW, Baul TD, Morgan JR, Wilens TE, Yule AM. Trends in attention-deficit hyperactivity disorder diagnosis and pharmacotherapy among adults with opioid use disorder. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2024; 75(3):214-20.
  47. Pouchon A, Nasseridine R, Dondé C, Bertrand A, Polosan M, Bioulac S. A systematic review of pharmacotherapy for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with bipolar disorders. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2023;24(13):1497-509.
  48. Lin CC, Chung CH, Chien WC, Tzeng NS. Pharmacotherapy may attenuate the risk of child abuse in attention-deficit/hyperactivity disorder from the real-world evidence. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2023;33(2):59-68.
  49. Coetzee C, Schellekens AFA, Truter I, Meyer A. Effect of past pharmacotherapy for attention-deficit/hyperactivity disorder on substance use disorder. *Eur Addict Res* [Internet]. 2023;29(1):9-18.
  50. Dutta CN, Christov-Moore L, Ombao H, Douglas PK. Neuroprotection in late life attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of pharmacotherapy and phenotype across the lifespan. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2022;16:938501.
  51. Newcorn JH, Wilens TE. So what really is new in the pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder? *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* [Internet]. 2022;31(3):13-4.
  52. Joshi G, Wilens TE. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder in individuals with autism spectrum disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* [Internet]. 2022;31(3):449-68.
  53. Akmatov MK, Holstiege J, Bätzing J. Secular trends and regional variations in pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) among children and adolescents in Germany. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2021;21(1):405.

54. Gregório J, Ferreira R, Fernandes AS. The perception of primary school teachers regarding the pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021;18(12):6233.
55. Chamberlain SR, Robbins TW, Winder-Rhodes S, Müller U, Sahakian BJ, Blackwell AD, et al. Translational approaches to frontostriatal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder using a computerized neuropsychological battery. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2011;69(12):1192-203.
56. De la Peña IC, Pan MC, Thai CG, Aliso T. Attention-deficit/hyperactivity disorder predominantly inattentive subtype/presentation: Research Progress and Translational Studies. *Brain Sci* [Internet]. 2020;10(5):292.
57. Leitner Y, Doniger GM, Barak R, Simon ES, Hausdorff JM. A novel multidomain computerized cognitive assessment for attention-deficit hyperactivity disorder: evidence for widespread and circumscribed cognitive deficits. *J Child Neurol* [Internet]. 2007;22(3):264-76.
58. Advokat C. What are the cognitive effects of stimulant medications? Emphasis on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2010;34(8):1256-66.
59. Sharif S, Guirguis A, Fergus S, Schifano F. The use and impact of cognitive enhancers among university students: a systematic review. *Brain Sci* [Internet]. 2021;11(3):355.
60. Becke M, Tucha L, Weisbrod M, Aschenbrenner S, Tucha O, Fuermaier ABM. Non-credible symptom report in the clinical evaluation of adult ADHD: development and initial validation of a new validity index embedded in the Conners' adult ADHD rating scales. *J Neural Transm* [Internet]. 2021;128(7):1045-63.
61. Mandali A, Sethi A, Cercignani M, Harrison NA, Voon V. Shifting uncertainty intolerance: methylphenidate and attention-deficit hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2021;11(1):12.
62. World Health Organization. Mental Health [Internet]. Ginebra: WHO;2023. Disponible en: [https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab_1)
63. Collins PY. What is global mental health? *World Psychiatry* [Internet]. 2020;19(3):265-66.
64. Patel V, Prince M. Global mental health: a new global health field comes of age. *JAMA* [Internet]. 2010;303(19):1976-7.
65. The Global Goals. Good health and well-being [Internet]. California: The Global Goals; 2023. Disponible en: <https://www.globalgoals.org/goals/3-good-health-and-well-being/>
66. Dakić T. Mental health burden and unmet needs for treatment: a call for justice. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2020;216(5):241-2.
67. Schuklenk U. Access to mental health care - a profound ethical problem in the global south. *Dev World Bioeth* [Internet]. 2020;20(4):174.
68. Raviola G, Becker AE, Farmer P. A global scope for global health-including mental health. *Lancet* [Internet]. 2011;378(9803):1613-5.
69. The Lancet. Movement for global mental health gains momentum. *Lancet* [Internet]. 2009;374(9690):587.

### Correspondencia:

María Paz Bolaño Romero

Dirección: Grupo Prometheus y Biomedicina Aplicada a las Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Colombia.

Teléfono: +57 321 554 2500

Correo electrónico: mbolanor1@unicartagena.edu.com

Recibido: 4 de diciembre de 2023  
Evaluado: 10 de diciembre de 2023  
Aprobado: 18 de diciembre de 2023

© La revista. Publicado por la Universidad de San Martín de Porres, Perú.  
 Licencia de Creative Commons. Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons. Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

### ORCID iD

Daniel Aicardo Ortega Delgado  <https://orcid.org/0000-0003-3918-9093>  
Angelie Charlotte Sánchez Solarte  <https://orcid.org/0009-0000-1137-3652>  
Mónica Tatiana Leguizamón Sotto  <https://orcid.org/0009-0007-7607-040X>  
Erika Alejandra Rodríguez Velásquez  <https://orcid.org/0009-0008-1116-5595>  
Geraldine Rodríguez Quiroga  <https://orcid.org/0009-0004-3614-2550>  
Astrid Natalia Hurtado Cerón  <https://orcid.org/0000-0001-6091-7345>  
María Carolina Peña Hernández  <https://orcid.org/0009-0001-5409-0780>  
María Paz Bolaño Romero  <https://orcid.org/0000-0001-8962-6947>