

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Repercusión cardiovascular del tratamiento con
metilfenidato a largo plazo. Estudio de función diastólica
como signo precoz de afectación hemodinámica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Adrián García Ron

Directores

**Esther Aleo Luján
José Tomás Ramos Amador**

Madrid, 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN
EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**

DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA Y MATERNO-INFANTIL



**REPERCUSIÓN CARDIOVASCULAR DEL TRATAMIENTO CON
METILFENIDATO A LARGO PLAZO. ESTUDIO DE FUNCIÓN DIASTÓLICA
COMO SIGNO PRECOZ DE AFECTACIÓN HEMODINÁMICA.**

ADRIÁN GARCÍA RON

DIRECTORES

DRA. ESTHER ALEO

DR. JOSÉ TOMAS RAMOS

MADRID 2018



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	<i>Adrián García Ron</i>
Título de la Tesis	REPERCUSIÓN CARDIOVASCULAR DEL TRATAMIENTO CON METILFENIDATO A LARGO PLAZO. ESTUDIO DE FUNCIÓN DIASTÓLICA COMO SIGNO PRECOZ DE AFECTACIÓN HEMODINÁMICA.
Facultad o Centro	FACULTAD DE MEDICINA

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL			
Nombre Completo	<i>Esther Aleo Luján</i>		
Centro al que pertenece y dirección	<i>Hospital Clínico San Carlos. Madrid. C/ Prof. Martín Lagos sn. 28040 Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil. Facultad de Medicina. Universidad Complutense.</i>		
D.N.I./Pasaporte	<i>22990225T</i>	Nacionalidad	<i>Española</i>
e-mail	<i>esther.aleo@salud.madrid.org; esaleo@ucm.es; estheraleo@yahoo.com</i>		

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	x			
Definición Objetivos	x			
Metodología	x			
Relevancia Resultados	x			
Discusión / Conclusiones	x			

INFORME:

Se trata de un trabajo original, con rigor metodológico y con gran relevancia clínica.

Su objetivo es la valoración de las posibles repercusiones a nivel cardiovascular del empleo de psicoestimulantes en la edad pediátrica. A lo largo del trabajo, se hace un valoración detallada de cómo se evalúan las repercusiones cardiovasculares y de los hallazgos encontrados.

Plantea correctamente los objetivos, detalla adecuadamente la metodología empleada y expone los resultados, apoyándose de forma muy adecuada en tablas y figuras que facilitan la comprensión y visualización de todo lo expuesto. En la discusión realiza una muy buena confrontación de sus resultados con los descritos en la literatura. Finalmente llega a conclusiones de gran interés para la práctica clínica. La bibliografía es relevante y oportuna y está correctamente citada.

Madrid, a 11 de Marzo de 2018

Fdo.: Esther Aleo Luján

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión Académica del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

<i>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</i>	
<i>Nombre del Doctorando</i>	<i>Adrián García Ron</i>
<i>Título de la Tesis</i>	Repercusión cardiovascular del tratamiento con Metilfenidato a largo plazo. Estudio de función diastólica como signo precoz de afectación hemodinámica
<i>Facultad o Centro</i>	<i>Facultad de Medicina</i>

<i>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</i>	
<i>Nombre Completo</i>	<i>José Tomás Ramos Amador</i>
<i>Centro al que pertenece en la actualidad</i>	<i>Hospital Clínico San Carlos, Madrid Servicio de Pediatría. Sección de Enfermedades Infecciosas. Departamento de Salud Pública y Materno-infantil</i>
<i>D.N.I./Pasaporte</i>	<i>04146842B</i>
<i>e-mail</i>	<i>josetora@ucm.es</i>

	<i>VALORACIÓN DE LA TESIS</i>			
	<i>Muy Buena</i>	<i>Buena</i>	<i>Suficiente</i>	<i>Deficiente</i>
<i>Originalidad</i>	<i>x</i>			
<i>Definición Objetivos</i>	<i>x</i>			
<i>Metodología</i>	<i>x</i>			
<i>Relevancia Resultados</i>	<i>x</i>			
<i>Discusión / Conclusiones</i>	<i>x</i>			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Se trata de una tesis doctoral de indudable valor, por tratarse de un estudio original, un elevado número de niños con TDAH, que tiene el valor de ser el primer estudio que evalúa a largo plazo la repercusión de los psicoestimulantes sobre las propiedades estructurales y funcionales cardíacas. El tema es de gran trascendencia médica en una amplia cohorte de pacientes afectos de una patología muy común en pediatría de gran repercusión en el sistema sanitario, y que abre el gran interrogante de la futura implicación de estos fármacos en la función cardíaca en la edad adulta, abriendo una línea de investigación prospectiva de enorme interés clínico y epidemiológico.

Madrid, a 5 de Abril de 2018

Fdo.: José Tomás Ramos Amador

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.

A Elena y Lucía, por dar sentido a la vida.

AGRADECIMIENTOS

No quisiera pasar la oportunidad de expresar en unas cuantas líneas mi más sincero agradecimiento a todos los que han hecho posible este trabajo, a todos los que me han motivado a llegar hasta aquí y me han brindado la oportunidad de completar mi tesis doctoral.

En primer lugar y como no podía ser de otra manera, quisiera agradecer a la Dra. María Rodríguez Mesa su inmensa y desinteresada dedicación a este proyecto. Sin su esfuerzo y profesionalidad, este estudio nunca habría salido a la luz. Gracias por tu amistad, tu compañerismo y por compartir en este tiempo tus conocimientos en Cardiología Infantil.

A mis Directores, la Dra. Esther Aleo y el Dr. José Tomás Ramos, por haberme ayudado a encontrar la oportunidad para completar mi trabajo y por sus consejos para mejorarlos.

Al Dr. Manuel Fuentes, por su magia con la estadística, su paciencia y porque sin su análisis no podríamos haber concluido nada.

Por último, quiero terminar estas líneas con el agradecimiento más especial, el que le debo a mi familia. A mis padres, por su maravillosa forma de entender la vida, sus principios y por brindarme la oportunidad de haber sido en la vida lo que he querido. A mi madre, por su inmensa generosidad y capacidad infinita para perdonar. A mi padre, por su transparencia. A mis hermanas, por ser parte de mí y estar siempre ahí. Y por supuesto a Amor, por haberme dado a “mis niñas”, Elena y Lucía, mis grandes pasiones y por acompañarme en el camino a pesar de las dificultades.

ABREVIATURAS

AAP	Academia Americana de Pediatría
ADHD	Attention deficit hyperactivity disorder
AI	Aurícula Izquierda
CIE 10	Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Edición
CW	Onda continua (Doppler)
DA	Dopamina
DdVI	Diámetro diastólico del VI
DM	Diabetes Mellitus
DSM	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
ECG	Electrocardiograma
EDAH	Escala de evaluación de déficit de atención e hiperactividad
FA	Fracción de acortamiento
FC	Frecuencia cardiaca
FE	Fracción de eyección
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda
IDT PW	Doppler Titular pulsado
IMC	Índice de masa corporal
IMV	Índice de masa ventricular
IR	Insuficiencia renal
IRC	Insuficiencia renal crónica

LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LDX	Lisdexanfetamina
MAPA	Monitorización ambulatoria de la presión arterial
MTF	Metilfenidato
MVF	Flujo válvula mitral
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OROS	Osmotic Release Oral System
P	Presión
PPVI	Pared posterior del ventrículo izquierdo
PVF	Flujo venoso pulmonar
PW	Doppler pulsado
SNAP-IV	Cuestionario de Swanson, Nolan y Pelham de 1983 versión IV
SIV	Septum interventricular
TA	Tensión arterial
TAD	Tensión arterial diastólica
TAPSE	“Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion” (excursión sistólica del anillo tricúspide)
TAS	Tensión arterial sistólica
TD	Tiempo de desaceleración
TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TND	Trastorno negativista desafiante
TRIV	Tiempo de relajación isovolumétrica
VD	Ventrículo derecho
V	Ventrículo izquierdo
VP	Velocidad de propagación

INDICE

1. Resumen	1
1.1. Introducción.....	1
1.2. Objetivos.....	2
1.3. Material y métodos.....	2
1.4. Resultados.....	4
1.5. Conclusiones.....	6
2. Summary	7
2.1. Introduction.....	7
2.2. Aims.....	8
2.3. Material and methods.....	8
2.4. Results.....	10
2.5. Conclusions.....	12
3. Introducción	13
3.1. Criterios Diagnósticos del TDAH.....	17
3.2. Fundamentos del tratamiento del TDAH.....	22
3.3. Repercusión cardiovascular de los psicoestimulantes.....	28
3.4. Bases fisiológicas de la Función diastólica del VI.....	31
3.5. Parámetros ecocardiográficos de Función diastólica.....	35
3.6. Recomendaciones para valorar función diastólica en estudios de investigación.....	47

4. Justificación del trabajo	51
5. Hipótesis	53
6. Objetivos	55
7. Métodos	57
7.1. Diseño para el objetivo principal.....	57
7.2. Procedimiento para el desarrollo.....	64
7.3. Estadística.....	66
7.4. Diseño de objetivo secundario	67
8. Resultados	71
9. Discusión	91
9.1. Justificación del estudio.....	93
9.2. Discusión de resultados	96
9.3. Limitaciones del estudio	105
10. Conclusiones	107
11. Bibliografía	109
12. Anexo	131

1. RESUMEN

1.1. 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 5-8% según las características socioculturales de la población analizada, las fuentes de información consultadas y/o los criterios diagnósticos utilizados.

En la última década hemos experimentado un importante incremento de la prescripción de psicoestimulantes en países occidentales, y se prevé que el porcentaje de pacientes potencialmente expuestos sea cada vez mayor, debido a su extensión a otras indicaciones y al incremento de usos ilícitos como mejorar el rendimiento cognitivo en personas sanas (“píldoras inteligentes”).

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, tras una publicación en 2006 acerca de un posible riesgo de eventos cardiovasculares graves (infartos de miocardio, muerte súbita, etc.) no demostrado, existe una preocupación generalizada sobre su seguridad cardiovascular a largo plazo.

Se ha descrito un aumento de la Frecuencia Cardíaca (FC) y Tensión Arterial (TA) entre 5-10 latidos por minuto y 4-5 mmHg de media respectivamente, 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 tratamiento. Aunque algunos autores consideran estos efectos cardiovasculares irrelevantes, debemos tener en cuenta que pequeños aumentos de la TA pueden modificar progresivamente la geometría del ventrículo izquierdo y alterar sus propiedades funcionales. En este contexto, la disfunción diastólica ha sido el tipo de daño cardíaco más frecuentemente documentado.

Teniendo en cuenta que desconocemos si existe una relación entre la dosis y/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 TA es una característica intrínseca a su actividad farmacológica, creemos que su seguridad cardiovascular no está bien establecida.

1.2. OBJETIVOS

- Valorar de forma prospectiva si la influencia de los psicoestimulantes sobre el tono simpático y la poscarga, repercuten a medio plazo sobre las propiedades funcionales (sistólicas y/o diastólicas) y estructurales del VI.
- Valorar la utilidad de la exploración ecocardiográfica seriada para este propósito.
- Determinar la necesidad de protocolizar un seguimiento cardiovascular a medio plazo en este grupo, particularmente en aquellos pacientes que hayan experimentado aumentos en la TA durante la titulación / a corto plazo.
- Valorar la utilidad del tratamiento no farmacológico empoderando pacientes mediante Coaching grupal aplicado a la salud, en un subgrupo de pacientes con mala evolución clínica a pesar del tratamiento farmacológico.

1.3. 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 (DSM-IV-TR y DSM-V) que fueran tratados por primera vez (“pacientes naïve”).

Establecimos un protocolo de evaluación cardiovascular basal, al año y 2 años del inicio del tratamiento consistente en la monitorización de la FC, TA y seguimiento ecocardiográfico de las propiedades funcionales y estructurales cardíacas. Desde el punto de vista estructural valoramos la morfología de las cámaras cardíacas, válvulas, grandes vasos y la geometría ventricular izquierda en modo M (PPVI, SIV, DdVI) y la masa ventricular izquierda según la fórmula Devereux. Para el estudio de función sistólica medimos la FE y FA del VI, así como el TAPSE. Finalmente los parámetros utilizados para el seguimiento de la función diastólica fueron la onda E, A, la relación E/A, el TRIV, el TD, las ondas E' y A' y la relación E/E'. Definimos como disfunción diastólica del ventrículo izquierdo una relación E/E' > 8 o la relación E/A < 1,0.

La inclusión de pacientes se realizó desde la consulta de Neuropediatría de un Hospital de Nivel II situado al Sur de la Comunidad de Madrid (España), previa firma del consentimiento informado, durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero de 2011 a Junio de 2014, completando el seguimiento todos los pacientes en Julio de 2017.

Fueron excluidos todos los niños con patología cardíaca previa conocida que contraindicara el uso de estimulantes o pudiera sesgar los resultados del estudio (historia de muerte súbita, síncope, palpitaciones en reposo, intolerancia al ejercicio, arritmias cardíacas, cardiopatía isquémica o congénita), aquellos con factores de riesgo cardiovascular que pudieran alterar por sí mismos la función diastólica (HTA, obesidad, hiperlipemia, etc.) y todos los que abandonaran el tratamiento antes de completar el estudio.

Todos los análisis estadísticos y gráficos fueron realizados con el programa estadístico SPSS en su versión 23 (SPSS v23.0). 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 intra-sujeto. Para las comparaciones entre los tres momentos se aplicó el método de corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

1.4. RESULTADOS

Incluimos un total de 112 pacientes, de los cuales 39 (34,8%) fueron saliendo en distintos momentos y por distintas causas (efectos adversos, “vacaciones terapéuticas, falta de eficacia y/o incomparecencia), completando el estudio 73 pacientes con una 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 (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 psicoestimulante más utilizado (92%) y el MTF de liberación osmótica sostenida (MTF OROS, Concerta®) la fórmula farmacéutica más frecuentemente prescrita (58%). No hubo diferencias entre la dosificación de ambos psicoestimulantes (MTF y LDX) con una dosis media de $0,9 \pm 0,17$ mg/kg/día.

Respecto al estado cardiovascular al inicio del estudio, todos los pacientes tuvieron unas cifras de TAS/TAD normales en relación al sexo, edad y 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, MVI) para describir la geometría ventricular izquierda y la masa ventricular calculada según la Formula 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 ni de función diastólica (relación media E/E' $5,5$ y E/A $1,85$).

Evolución cardiovascular

Se objetivó un incremento significativo entre V1 y V3 de la TAS de $3,7 \pm 9$ mmHg ($p < 0,004$) y de la TAD 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 masa ventricular se mantuvieron estables al final del estudio. Los parámetros relacionados con función sistólica de ambos ventrículos (FE $70,3 \pm 5,1$, FA $39,9 \pm 4,6$ y un TAPSE $22,2 \pm 2,95$) no experimentaron cambios significativos a lo largo de los tres controles. Respecto a la función diastólica, se objetivó un aumento discreto pero progresivo y significativo del TRIV desde $57,3 \pm 13,2$ en V1 hasta $62,4 \pm 14,6$ 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 ($p < 0,016$), éstas 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'.

1.5. CONCLUSIONES

El tratamiento con psicoestimulantes (MTF y LDX) en niños y adolescentes sanos diagnosticados de TDAH fue un tratamiento seguro desde el punto de vista cardiovascular.

Aunque se objetivó un incremento medio significativo de la TAS y TAD, no se objetivaron cambios significativos en la geometría cardíaca ni se modificó la masa ventricular izquierda. Los parámetros ecocardiográficos evaluados de función sistólica del VI y VD se mantuvieron estables durante todo el estudio, y aunque se objetivaron alteraciones precoces en algunos parámetros relacionados con la relajación del VI (aumento progresivo y significativo del TRIV (p 0,046) y de el TD (p 0,016), no encontramos alteraciones evolutivas en los parámetros relacionados con la distensibilidad del VI ni con las presiones diastólicas tempranas, y ningún paciente cumplió criterios estrictos de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo ($E/E' > 8$ o relación $E/A < 1,0$).

Aunque el tiempo de seguimiento establecido en nuestro estudio no ha permitido valorar alteraciones cardíacas más allá de aquellas relacionadas con la relajación del VI, consideramos importante protocolizar el seguimiento cardiovascular a corto y medio plazo de este grupo de pacientes, al menos, mediante la monitorización de la TAS/TA.

Se necesitan más estudios prospectivos a más largo plazo que permitan confirmar nuestros resultados y determinar el verdadero riesgo cardiovascular de los pacientes cuando llegan a la edad adulta.

2. SUMMARY

2.1. INTRODUCTION

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most frequent neurodevelopmental disorder in childhood with a prevalence that varies between 5-8% depending on the sociocultural characteristics of the analysed population, the consulted sources of information and/or the diagnosis criteria used.

In the last decade, an important increase of psicoestimulants prescription in occidental countries has taken place, and a higher number of patients potentially exposed is expected, due to the indications extension and increase of its illicit use, such as improving cognitive performance in healthy people (“intelligent tablets”).

Although clinical evidence supports the idea that cardiovascular risk in a short and long term basis in healthy children, adolescents and adults is low, following a not proven publication from 2006 regarding the possible risks of severe cardiovascular risks (myocardial infarction, sudden unexpected death, etc.), there is a generalized concern about the long term cardiovascular safety.

An average increase in cardiac frequency (CF) and blood pressure (BP) of 5-10 heartbeats per second and 4-5 mmHg, respectively, has been described. Furthermore, there is a subpopulation of children and adolescents (of about 5-15%) that can experience bigger increases, or even relate some kind of complaint during treatment. Even though some authors consider that these cardiovascular effects are irrelevant, it must be taken into account that small rises in BP can progressively modify the left ventricle geometry and alter its functional properties. In this context, diastolic impairment has been the type of cardiac damage more frequently documented.

Considering that the relation between dosage and/or time of exposure to psychostimulants and the appearance of cardiac adverse events is unknown, and that methylphenidate (MTF) and lisdexamfetamine (LDX) are sympathomimetics whose influence in cardiac frequency and blood pressure is an intrinsic property of its pharmacologic activity, we believe that its cardiovascular safety is not well established.

2.2. AIMS

- To prospectively evaluate if the influence of psychostimulants over the sympathetic tone and postcharge impact on the functional (systolic and/or diastolic) and structural properties of the left ventricle, in a medium term.
- To determine the need for protocolizing a medium term cardiovascular monitoring in this group, especially in those patients that have experienced increases in BP during titration / short-term.
- To evaluate the usefulness of non-pharmacological treatment empowering patients by means of group coaching applied to health, in a subgroup of patients with a poor clinical development despite pharmacological treatment.

2.3. MATERIAL AND METHODS

This is an interventional, prospective, longitudinal and comparative study with a cross-over design to evaluate the cardiovascular impact of the treatment with psychostimulants (MTF or LDX) at regular therapeutic doses used in clinical practice (0.8-1.5 mg/kg/day), in children and adolescents diagnosed with ADHD, according to the diagnosis and statistical handbook of mental illness in its reviewed version IV and V (DSM-IV-TR and DSM-V) that were treated for the first time (“naïve patients”).

A protocol for the cardiovascular evaluation was established at a basal point, after the first and after the second year of beginning with treatment based on the monitoring of CF and BP and echocardiographic follow-up of the functional and structural cardiac properties. From the structural point of view, we assess the morphology of the cardiac chambers, valves, great vessels and left-ventricular geometry in M mode (PPVI, SIV, DdVI), and the left ventricle mass, according the Devereux equation. For the systolic function, we will measure FE and FA of the LV, as well as TAPSE. Finally, the used parameters for the diastolic function monitoring were the waves E and A, the relation between E/A, TRIV, TD, E' and A' waves and the relation between E/E'. We established as diastolic impairment for the left ventricle a relation between $E/E' > 8$ or a relation between $E/A < 1.0$.

The inclusion of patients was done from the outpatient clinic of Neuropediatrics from a second-level hospital situated in the south of Madrid (Spain), after the informed consent was signed, in the period between January 2011 and June 2014 and the follow-up of every patient was completed on July 2017.

Children with previous known cardiac impairment in whom the use of stimulants was contraindicated or could bias the study (history of sudden unexpected death, syncope, palpitations at rest, exercise intolerance, cardiac arrhythmia, ischemic or congenital heart disease), those with cardiovascular risk factors that could alter by itself the diastolic function (HTA, obesity, hyperlipidemia, etc.) and those who withdrew the treatment before completing the study were excluded.

Statistical analyses and graphs were created by SPSS statistical program in its version 23 (SPSS v23.0). A significance level (p) greater than of $p < 0.05$ was considered for every analysis.

Qualitative variables were summarized with the absolute and relative distribution of frequency. Quantitative variables were summarized with the average and standard deviation.

A comparison of the parameters of study over time was performed with a variance analysis (ANOVA) of repeated measurements by introducing the different moments as an intra-subject factor. For the comparison between the three different moments, the Bonferroni comparative method for multiple comparisons was applied.

2.4. RESULTS

A total of 112 patients was included, whereof 39 (34.8%) withdrew from the study at different time points and due to different reasons (adverse events, “therapy holiday”, lack of efficacy and/or by default). 73 patients completed the study, with an average age of 9 ± 2.6 years at the moment of inclusion (V1), 75.3% of them were male ($n= 55$) and the majority were thin (64.4%) with an average BMI of 18.27 ± 3.75 . Regarding the diagnosis of ADHD, the most frequent subtype included in the study was inattentive (56%) and 66% of them presented some kind of neuropsychological comorbidity (learning disorders (40%), followed by behaviour disorder (18%), sleep disorder (4%) and mild cognitive disability (4%)). In regard to the treatment, MTF was the most frequent psychostimulant used (92%) and MTF osmotic controlled release (MTF OROS, Concerta®) the pharmaceutical formula most commonly prescribed (58%). No difference was found between doses of both psychostimulants (MTF and LDX) with a mean dose of 0.9 ± 0.17 mg/kg/day.

Concerning the cardiovascular situation at the beginning of the study, every patient had normal TAS/TAD values in relation with sex, age and somatometry,

with mean values of 104 ± 8.3 mmHg and 62.7 ± 8.3 mmHg, respectively. No disturbances in any of the study parameters (DdVI, PP, SIV, MVI) to describe left ventricular geometry were found and the ventricular mass, calculated with the Devereux equation and pooled according to corporal surface, was normal. Furthermore, no alterations in parameters of the systolic function (mean values FE 67.7 ± 5.5 , FA 37.2 ± 4.5 and TAPSE 22.64 ± 2.48) and diastolic function (mean relation E/E' 5.5 and E/A 1.85) of the LV and RV were found.

Cardiovascular development

A significant increase between V1 and V3 of the TAS 3.7 ± 9 mmHg (p 0.004) and of TAD de $2 \pm 11,5$ mmHg was observed, with no statistical significance, that was irrespective of the dose (high: > 0.9 mg/kg/day vs. low: < 0.9) and the type of stimulant (MTF vs. LDX).

From the structural point of view, geometry and ventricular mass maintained stable by the end of the study. Parameters related to systolic function of both ventricles (FE 70.3 ± 5.1 , FA 39.9 ± 4.6 and TAPSE 22.2 ± 2.95), did not experience significant changes along the three controls. Regarding the diastolic function, a modest but progressive and significant increase in the TRIV from 57.3 ± 13.2 at V1 until 62.4 ± 14.6 at V3 (p 0.046) and from the percentage of patients with extended TRIV (31%) by the end of the study was observed. However, no significant alterations in the parameters related to distensibility of the LV neither in the early diastolic pressure were found, and none of the patients fulfilled strictly the criteria of diastolic dysfunction. Although significant variations in TD (p 0.016) were found, these were not clinically relevant; the size of wave E was maintained above wave A with a relation between them (E/A) over 1 during the whole follow up; and no significant variations in the relation E/E' were found.

2.5. CONCLUSIONS

The treatment with psychostimulants (MTF and LDX) in healthy children and adolescents diagnosed of ADHD was a safe treatment form the cardiovascular point of view.

Although a significant mean increase of TAS and TAD was found, significant changes in cardiac geometry and changes in the left ventricular mass were not observed. The evaluated echocardiographic parameters of systolic function of the LV and RV maintained stable along the study and, even though early alterations in some parameters related to the relaxation of the LV (progressive and significant increase of TRIV (p 0,046) and of TD (p 0,016) were observed, neither evolutive alterations in the parameters related to distensibility of the LV nor early diastolic pressures, were found. No patients fulfilled the strict criteria of diastolic dysfunction of the left ventricle ($E/E' < 8$ or relation $E/A < 1,0$).

Although the established time for follow up in our study has not allowed us to evaluate cardiac alterations beyond those related with LV relaxation, we consider that it is important to formalise the cardiovascular follow up in a short- and medium-term basis in this group of patients, at least through monitoring with TAS/TA.

Prospective, long-term studies are still required, in order to confirm our results and determine the real cardiovascular risk of patients when adulthood is achieves.

3. INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es el trastorno del neurodesarrollo más frecuente en la infancia con una prevalencia estimada que oscila entre un 5-8% de la población según los criterios utilizados para su diagnóstico (DSM-V o CIE 10), el método de evaluación, las fuentes de información utilizadas y las características socioculturales de la población analizada¹⁻³.

El TDAH es un concepto que pretende englobar un conjunto de alteraciones cognitivo-conductuales, que se manifiestan con un patrón clínico heterogéneo pero identificable a través de unos síntomas nucleares bien definidos (inatención, hiperactividad e impulsividad). Puesto que estos síntomas son rasgos conductuales que pueden estar presentes en todos los individuos, no deben ser considerados como categóricos, y será su intensidad o su repercusión a nivel académico, social y/o familiar las que marquen el límite entre Trastorno y normalidad.

Debe ser considerado como un trastorno crónico, heterogéneo y evolutivo a lo largo de la vida desde el punto de vista clínico y de etiología variable. Afecta con mayor frecuencia a varones (3:1)⁴ desde preescolar hasta la vida adulta, aunque su diagnóstico suele realizarse entre los 6 y los 9 años de edad, momento en el cual, el aumento de las exigencias académicas precisa de un buen nivel atencional y/o el estado de actividad inapropiado para la edad llama definitivamente la atención de los maestros⁵.

Debemos considerarlo un problema de Salud Pública de primer orden por varios motivos⁶⁻¹¹:

1. Es el trastorno de Salud Mental más frecuente en la infancia y adolescencia.

2. Por su repercusión en el ámbito personal, familiar y social, tiene un elevado impacto a nivel socio-económico. A nivel académico es una de las principales causas de fracaso escolar, afecta al desarrollo social y emocional de los niños y desencadena con frecuencia estrés familiar. Además sus comorbilidades se asocian entre otras cosas a un elevado riesgo de trastorno por abuso de sustancias, exclusión social, e incluso criminalidad¹².

Todo esto condiciona la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz que mejore en la medida de lo posible su pronóstico evolutivo.

Sin embargo, al carecer de un marcador biológico que establezca un diagnóstico definitivo, éste se basa principalmente en unos criterios esencialmente clínicos y lo deja a la interpretación subjetiva de la persona que lo realiza. Esta circunstancia ha permitido que el TDAH se convierta en la explicación neurocognitiva de todo fracaso en la eficiencia para realizar y alcanzar las diversas exigencias académicas, sociales y laborales en todas las etapas de la vida, desde la infancia más precoz (preescolares) hasta la vida adulta y lo ha situado en el disparadero de la opinión pública, llegando incluso a considerarlo un Trastorno inventado por la Industria Farmacéutica.

Probablemente desde que en 1996, la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda el tratamiento farmacológico como parte inicial del abordaje terapéutico del TDAH¹³ y a la existencia de abundante evidencia científica que avala la seguridad y eficacia del tratamiento con psicoestimulantes¹³⁻²³, se ha “perdido el miedo” o el “respeto” a recetar este tipo de fármacos, incluso en pacientes sin un diagnóstico del todo claro o realizado por profesionales no expertos en la materia.

Tras una publicación en 2006 acerca del posible riesgo de efectos cardiovasculares graves secundarios al tratamiento con psicoestimulantes (infartos de

miocardio, accidentes cerebrovasculares, muerte súbita, etc.)²⁴, han sido muchos los estudios encaminados a evaluar la repercusión cardiovascular de estas sustancias catecolaminérgicas pautadas en el tratamiento del TDAH. Ha sido descrito un aumento de la Frecuencia cardiaca (FC) y Tensión Arterial Diastólica (TAD) de hasta 5 latidos por minutos y 4 mmHg de media respectivamente, pero no se ha conseguido demostrar una relación causa-efecto entre los accidentes cardiovasculares graves y el tratamiento con psicoestimulantes²⁵⁻³⁹.

Sin embargo, hasta la fecha no hemos encontrado ningún estudio que haya valorado en este grupo de pacientes una posible repercusión sobre las características estructurales cardíacas o sus propiedades funcionales a largo plazo, de ahí la importancia de nuestro estudio.

La presente tesis doctoral fue diseñada con el objetivo de valorar por primera vez y de forma prospectiva, la posible repercusión hemodinámica del tratamiento con psicoestimulantes del TDAH, mediante la valoración ecocardiográfica de las estructuras cardíacas y parámetros de función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (VI). Para ello diseñamos un protocolo de evaluación de todos los pacientes diagnosticados de TDAH que iniciaran tratamiento con psicoestimulantes.

Recogimos datos epidemiológicos, cifras de tensión arterial (TA), frecuencia cardiaca y se adquirieron imágenes ecocardiográficas pre y posterior al inicio del tratamiento con psicoestimulantes durante un periodo de seguimiento de tres años en todos ellos.

Con objeto de poner estos hallazgos en contexto, en esta introducción se revisarán brevemente los criterios diagnósticos del TDAH, el tratamiento con fármacos psicoestimulantes y su posible repercusión cardiovascular. Seguidamente se sintetizarán las bases fisiológicas de la función diastólica introduciendo primero los conceptos básicos sobre la fisiología del funcionamiento del corazón como

bomba. Finalmente, se discuten los métodos que se utilizan en la actualidad para la caracterización de la función diastólica tanto a nivel experimental como clínico.

El trabajo que recoge el presente documento ha sido posible gracias al trabajo conjunto de la Unidad de Neuropediatría y Cardiología infantil del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla.

3.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL TDAH

El diagnóstico del TDAH es esencialmente clínico y sustentare en la presencia de la sintomatología nuclear propia del trastorno (inatención, hiperactividad e impulsividad), en una intensidad tal, que repercuta funcionalmente en al menos dos ámbitos de la vida (personal, familiar, académico y/o social) y no puedan ser explicados por otro trastorno o problemas⁴⁰⁻⁴⁵.

El diagnóstico debe hacerse por tanto, en base a la información obtenida a través de la entrevista clínica del niño o adolescente y de los padres, la exploración física del paciente y tras la valoración de la información procedente del ámbito escolar.

Seguiremos los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales V Edición (DSM-V)⁴⁶ o de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Edición (CIE 10)⁴⁷ revisada española, que se detallan en la tabla I y II respectivamente y lo clasificaremos según la sintomatología nuclear que predomine en tres subtipos: intento, hiperactivo-impulsivo o combinado, y según la gravedad de sus repercusiones en leve, moderado o grave.

Para confirmar que la sintomatología referida por los padres repercute al menos en dos ámbitos de la vida, resulta útil la utilización de diversas escalas de conducta que valoran de forma cuantitativa el funcionamiento individual, familiar y social. Existen múltiples escalas, algunas de ellas validadas para población española, fáciles de pasar en consulta o autoaplicables, que podemos utilizar en la practica clínica habitual. En la Tabla III resumimos las características de las más utilizadas en nuestro servicio.

Aunque no resulta imprescindible, apoyaremos el diagnóstico con una valoración neuropsiológica que evalúe de forma cuantitativa mediante test estanda-

rizados el Cociente intelectual (CI), la atención, las funciones ejecutivas y según el paciente, otras áreas específicas como el lenguaje o la lectoescritura con el fin de diagnosticar posibles comorbilidades frecuentemente relacionadas con el TDAH u otros trastornos del neurodesarrollo que se incluyen en el diagnóstico diferencial y que pueden conducirnos aun diagnóstico erróneo.

El resto de exámenes complementarios (estudios neurofisiológicos, de neuroimagen, genéticos, etc.), aunque son útiles, no han sido acreditadas como pruebas diagnósticas definitivas y por tanto su realización debe ser individualizada según las características clínicas de cada paciente.

Tabla I. Criterios diagnósticos según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales V Edición (DSM-V).

	Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere en el funcionamiento-desarrollo y cumple 1 y/o 2
	1. Inatención: > 6 criterios (adolescentes/adultos 5) durante 6 meses en un grado discordante con el nivel de desarrollo y repercuten directamente sobre las actividades sociales y académico-laborales.
	A. Falta de atención en los detalles o por descuido cometen errores en diversas tareas
	B. Tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas
	C. Parece no escuchar cuando se le habla (incluso en ausencia de distracción aparente)
	D. No sigue las instrucciones y no termina las tareas escolares. Empieza pero se evade con facilidad
	E. Dificultad para organizar las tareas y actividades (mala gestión del tiempo, no cumple plazos...)
	F. Evita o le disgustan las tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido
	G. Pierde cosas necesarias para tareas o actividades (material escolar, la cartera, llaves, gafas, móvil...)
A	H. Fácil distracción con estímulos externos
	I. Olvida actividades de la vida cotidiana (hacer las tareas, apuntar en la agenda, devolver llamadas...)
	2. Hiperactividad-Impulsividad: mismos criterios que para inatención.
	A. Juguetea con o golpea con manos y pies, se tuerce en el asiento, etc.
	B. Se levanta en situaciones inapropiadas
	C. Corretea o trepa en situaciones inapropiadas (adultos y adolescentes: puede limitarse a inquietud)
	D. Incapaz de jugar u ocuparse tranquilamente de sus actividades recreativas
	E. Actividad "impulsado por un motor" (incomodo estando quieto mucho tiempo. Como intranquilo)
	F. Habla excesivamente
	G. Responde precipitadamente
	H. Le cuesta respetar el turno
	I. Interrumpe o se inmiscuye con otros (utilizar cosas sin esperar su turno)
B	Algunos síntomas deben estar presentes antes de los 12 años
C	Varios síntomas deben estar presentes al menos en 2 ambientes (casa, escuela, trabajo)
D	Interfieren en el funcionamiento social, académico, laboral o al menos reducen la calidad de los mismos.
E	No aparecen exclusivamente durante el curso clínico de una esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por otro trastorno mental como trastornos del ánimo, ansiedad, disociativos, de personalidad)
	Especificar Subtipo (Combinado, inatento, hiperactivo-impulsivo) y gravedad (leve, moderado o grave) según la repercusión.

Tabla II. Criterios diagnósticos según la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Edición (CIE 10).

G1	1. Inatención: > 6 criterios durante 6 meses en un grado discordante con el nivel de desarrollo del niño y es maladaptativa. Los siguientes criterios deben estar presentes “ a menudo”.
	A. Incapaz de prestar atención a los detalles o comete errores en el trabajo escolar u otras actividades por descuidos
	B. Incapaz de mantener la atención en determinadas tareas o actividades lúdicas.
	C. Parece que no escucha cuando se le habla.
	D. Incapaz de seguir las instrucciones o terminar los trabajos o deberes en el lugar de trabajo, sin ser causa de ello la existencia de un trastorno de conducta oposicionista o la incapacidad para entender las instrucciones.
	E. Grandes problemas a la hora de organizar tareas y actividades
	F. Evita o no quiere realizar tareas que requieren esfuerzo mental sostenido como hacer los deberes
	G. Pierde cosas necesarias para tareas o actividades (material escolar, la cartera, llaves, gafas, móvil...)
	H. Fácil distracción con estímulos externos (adolescentes y adultos puede incluirse pensamientos no relacionados)
	I. Olvida actividades de la vida cotidiana (hacer las tareas, apuntar en la agenda, devolver llamadas, acudir a sus citas, pagar facturas)
G2	2. Hiperactividad-Impulsividad: > 3 criterios durante 6 meses en un grado discordante con el nivel de desarrollo del niño y es maladaptativa. Los siguientes criterios deben estar presentes “ a menudo”
	A. Mueve sin para las manos o los pies o se tuerce en el asiento, etc.
	B. Se levanta en situaciones inapropiadas
	C. Corretea o trepa en situaciones inapropiadas (adultos y adolescentes: puede limitarse a inquietud)
	D. Es excesivamente ruidoso al jugar o tiene dificultades para participar de manera tranquila en actividades de ocio
E. Presenta patrón persistente de hiperactividad motora que no se altera de manera significativa según el contexto o exigencias sociales	
G3	3. Impulsividad: al menos 1 criterio durante 6 meses en un grado discordante con el nivel de desarrollo del niño y es maladaptativa. Los siguientes criterios deben estar presentes “ a menudo”.
	A. Emite de buenas a primeras la respuesta a preguntas que aun no se han formulado completamente
	B. Incapaz de espera su turno en una cola, en juegos o situaciones de grupo
	C. Interrumpe con frecuencia o se inmiscuye en conversaciones o juegos de otras personas.
	D. Habla en exceso sin responder adecuadamente a las restricciones sociales.
G4	El trastorno no aparece más tarde de los 7 años
G5	Generalización: los criterios deben cumplimentarse en más de una situación, es decir la combinación de inatención e hiperactividad debe estar presente tanto en casa como en clase y otros ambientes como en consulta (no solo vale la información de los padres)
G6	Los síntomas G1-G3 causan un males tra clínico significativo o problemas en el funcionamiento social, académico o laboral.
G7	El trastorno no cumple criterios de Trastorno generalizado del desarrollo o se explique mejor por otro trastorno mental.

Tabla III. Escalas de conducta más utilizadas en la evaluación de un TDAH.

ADHD Rating Scale	Basada en los criterios del DSM. Valorar gravedad sintomática (18 ítems). Debe ser aplicada por un clínico. Permite hacer cortes según Edad, Género y ambiente. No estandarizado en población Española.
Conners abreviado Padres	48 preguntas sobre 5 aspectos: Problemas de Conducta, Problemas de aprendizaje, Quejas Psicosomáticas, Impulsividad-hiperactividad y Ansiedad
Conners abreviado Profesores	28 preguntas sobre 3 aspectos: Problemas de Conducta, Impulsividad-hiperactividad e Inatención-pasividad.
SNAP-IV	Escala autoaplicada para padres y profesores. Para niños entre 3 y 17 años. Valora presencia y gravedad de conductas indicadores de TDAH.
EDAH	Valora los principales rasgos del TDAH y de los trastornos de conducta comorbidos. Para niños de 6 a 12 años.

ADHD: attention deficit hyperactivity disorder. SNAP-IV: cuestionario de Swanson, Nolan y Pelham de 1983 en su versión IV. EDAH: escala de evaluación de déficit de atención e hiperactividad.

3.2. FUNDAMENTOS DEL TRATAMIENTO DEL TDAH

Debemos partir de la base de que los objetivos fundamentales del tratamiento no deben limitarse a mejorar a corto plazo los síntomas nucleares del trastorno. Por ello, es importante remarcar la necesidad de tratar a los niños de una forma global que incluya no solo el tratamiento de la sintomatología propia del TDAH, sino también incluir el tratamiento de los posibles trastornos comórbidos y fomentar los cambios necesarios en el entorno familiar y escolar para conseguir la mejor integración posible del niño.

Desde 1996, la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda el tratamiento farmacológico como parte inicial del abordaje terapéutico del TDAH dentro de un plan de tratamiento multimodal e individualizado que incluye también intervenciones conductuales, psicoeducativas y psicológicas^{13,18,48}. Este tratamiento multimodal es el abordaje más eficaz del TDAH^{20,49}. El tratamiento farmacológico es el tratamiento de elección en los niños y adolescentes con TDAH moderado y grave¹⁶, con una respuesta favorable al primer tratamiento utilizado en el 70-80% de los pacientes^{13,17}.

Los fármacos de primera línea en el tratamiento farmacológico del TDAH podemos dividirlos en dos grandes grupos: psicoestimulantes y no estimulantes. El metilfenidato (MTF) es el fármaco más estudiado en el tratamiento del mismo¹⁷. Es importante conocer ambos tipos de tratamiento, pues éste debe ajustarse lo más posible a las necesidades del individuo según su edad, gravedad de los síntomas, repercusión funcional y las preferencias tanto del paciente como de su familia⁵⁰.

Sin embargo, en esta breve introducción al tratamiento nos centraremos exclusivamente en los fármacos estimulantes puesto que son éstos los incluidos como objetivo del estudio.

Los psicoestimulantes son fármacos simpaticomiméticos que al presentar una estructura y mecanismo de acción similar a las catecolaminas, dopamina (DA) o noradrenalina (NA), aumentan la actividad del sistema nervioso central. Su administración oral, con rápido comienzo de acción y escasos efectos secundarios, la mayoría de ellos leves y reversibles, los convierte en uno de los psicofármacos más seguros. Además, han demostrado ser un tratamiento seguro y eficaz en el TDAH con más de medio siglo de experiencia⁵¹.

Existen fundamentalmente dos tipos de psicoestimulantes aprobados para el TDAH, el MTF y las anfetaminas (dextroanfetamina, lisdexanfetamina y mezcla de sales de anfetamina).

Actualmente en España disponemos de metilfenidato y lisdexanfetamina, por lo que serán estos fármacos en los que centraremos nuestra revisión.

a. Metilfenidato (MTF)

Es el fármaco más utilizado en España. Es un psicoestimulante que actúa preferentemente sobre la dopamina (aunque también sobre la noradrenalina) inhibiendo su recaptación a través del bloqueo selectivo del transportador de la dopamina en la neurona presináptica. A dosis apropiadas ha demostrado seguridad y eficacia a corto y medio plazo^{18,19,51-53}.

En España disponemos de 5 presentaciones farmacológicas de metilfenidato, dos de liberación inmediata (Rubifen[®] y Medicebran[®]), y tres de liberación “modificada” que combinan diferentes proporciones de metilfenidato de liberación inmediata y de liberación retardada (Concerta[®], Medikinet[®], y Equasym[®]). Dentro de los de liberación modificada, hay pequeñas diferencias en la tecnología utilizada para su elaboración y a nivel farmacocinético, que permiten “personalizar” el tratamiento de los niños y adolescentes con TDAH. Esta variedad de formulaciones aporta impor-

tantes ventajas a pacientes y clínicos, pues permite adecuar el tratamiento a las necesidades particulares de cada paciente. En la Tabla IV se resumen algunas de las diferencias entre las diferentes formulaciones de MTF comercializadas en España.

Tabla IV. Formulaciones de metilfenidato (MTF) de liberación modificada comercializadas en España. *OROS: Osmotic Release Oral System.*

Marca	Laboratorio	Tecnología	Proporción liberación inmediata/prolongada
Concerta®	Janssen-Cilag	Liberación osmótica (OROS®)	22:78
Equasym®	Shire Pharmaceutical	Perlas de liberación inmediata y perlas de liberación por difusión (Diffucaps®)	30:70
Medikinet®	Juste	Micropellets ácido-sensibles y gastroresistentes	50:50

Las formulaciones de liberación inmediata tienen como ventaja principal su bajo coste y la flexibilidad de uso que permite administrarla varias veces al día o como refuerzo del tratamiento con MTF de liberación prolongada. Su principal inconveniente radica en que al presentar una semivida tan corta (aproximadamente 2 horas), obligaba a usar varias administraciones diarias con la incomodidad que esto supone y el riesgo tanto de baja adherencia al tratamiento y potencial abuso. Además, el MTF de liberación inmediata puede presentar el fenómeno de “tolerancia aguda” (la sensibilidad a un medicamento disminuye tras una única exposición) y por tanto implicar una menor eficacia.

Respecto a las formulaciones de liberación sostenida, tienen la ventaja de administrarse en una sola toma y bajo potencial de abuso y la desventaja principal del precio. Aunque las tres formulaciones tienen como principio activo el MTF,

no son bioequivalentes y esto podría explicar el hecho de que algunos pacientes respondan mejor a uno u otro fármaco.

En la Tabla V se describen las bioequivalencias entre las tres formulaciones comercializadas explicadas anteriormente según el porcentaje y mg de MTF que se liberan de manera inmediata y retardada.

Dosificación: la dosis eficaz oscila entre 0,7 y 2 mg/kg/día con un máximo de 90 mg al día de MTF de liberación inmediata. La titulación se realizará según la eficacia y la tolerancia del paciente.

Efectos secundarios: En líneas generales, podríamos decir que los efectos secundarios son transitorios, dosis dependientes, “esperables” al iniciar el tratamiento y muy similares en todos sus formulaciones galénicas. Los más frecuentes son: hiporexia, insomnio de conciliación, cefalea, molestias gastrointestinales, taquicardia, aparición o incremento de tics, irritabilidad, etc. Podríamos además incluir como reacciones adversas, dos “efectos” que pueden aparecer con el tratamiento: el “efecto rebote” (incremento brusco de los síntomas al bajar los niveles de metilfenidato en sangre al final del día) y el “efecto zombi” (estado de hiperconcentración en el que el niño parece apagado, triste, etc.)⁵⁴⁻⁵⁶.

Tabla V. Bioequivalencias entre las tres formulaciones de metilfenidato (MTF) comercializadas y sus diferentes presentaciones según los mg.

Concerta®			Equasym®			Medikinet®		
mg	22% liberac. inmed	78% liberac. prolong	mg	30% liberac. inmed	70% liberac. prolong	mg	50% liberac. inmed	50% liberac. prolong
18	3,9	14,1	10	3	7	10	5	5
27	5,9	21,1	20	6	14	10	5	5
36	7,9	28,1	30	9	21	20	10	10
54	11,8	42,2	40	12	28	30	15	15
			50	15	35	40	20	20

b. Lisdexanfetamina (LDX)

La LDX es un profármaco estimulante. La molécula intacta está constituida por la unión de l-lisina a d-anfetamina, lo cual la convierte en inactiva e hidrosoluble y aumenta su estabilidad, especificidad y disminuye su toxicidad. Para liberar la molécula activa, requiere una hidrólisis natural en la membrana de los eritrocitos que libera la l-lisina de la d-anfetamina, siendo esta última farmacológicamente activa. Gracias a que este proceso se realiza en la sangre, su absorción no va a estar condicionada por el pH gástrico ni el tránsito gastrointestinal y su potencial de abuso se limita al no aumentar su velocidad de acción al administrarlo por otras vías (intravenosa o intranasal). Estudios farmacocinéticos en niños con TDAH han mostrado que tras la administración oral de LDX, la exposición a la d-anfetamina es de larga duración (desde 1,5 a 13 horas post dosis en niños y desde 2 a 14 horas en adultos), proporcional a la dosis y con una baja variabilidad inter/intra pacientes^{57,58}.

Respecto a la eficacia, diversos estudios concluyen que el tratamiento con LDX administrada en una sola toma es eficaz en niños, adolescentes y adultos diagnosticados de TDAH⁵⁹⁻⁶³. Aunque estos estudios no están diseñados para comparar la LDX con MTF vía oral de liberación osmótica (MTF-OROS), existe evidencia de que los estimulantes basados en anfetamina podrían ser más eficaces que el metilfenidato con un perfil de efectos adversos similar (pérdida de apetito, insomnio, cefalea, pérdida de peso, síntomas gastrointestinales, etc.)⁶² incluso desde el punto de vista cardiovascular, donde los datos obtenidos fueron similares a los descritos con otras medicaciones estimulantes⁶³.

Dosificación: en España ha sido aprobada la LDX en cápsulas (Elvanse®) de 30, 50 y 70 mg. para el tratamiento de niños y adolescentes con TDAH. Estas dosis de LDX, equivalen a 8.9, 14.8 y 20.8 mg de d-anfetamina respectivamente.

La forma de introducirlo es independiente del peso. La dosis de inicio es de 30 mg en todos los pacientes y subiremos según tolerancia hasta un máximo de 70 mg, en una sola toma al día por la mañana. Como puede disolverse en cualquier líquido y es independiente del pH gástrico y la motilidad gastrointestinal, podremos administrarla tanto en ayunas como tras las comidas con la misma eficacia de acción.

3.3. REPERCUSIÓN CARDIOVASCULAR DE LOS PSICOESTIMULANTES

Como ya hemos comentado anteriormente, los psicoestimulantes son un tratamiento seguro y eficaz en niños y adolescentes con TDAH. Sin embargo, si tenemos en cuenta su mecanismo de acción, es necesario valorar el riesgo, o mejor dicho el impacto que el tratamiento puede tener sobre el sistema cardiovascular a largo plazo.

Todos estos fármacos son agentes simpaticomiméticos que aumentan la transmisión noradrenérgica y dopaminérgica, y por lo tanto, su repercusión sobre la frecuencia cardíaca (FC) y la tensión arterial (TA) debe considerarse una característica intrínseca a su actividad farmacológica^{64,65}.

Aunque algunos autores consideran estos efectos cardiovasculares como irrelevantes⁶⁶, la evidencia disponible describe que el MTF puede provocar un aumento de la FC y TAD de hasta 5-10 latidos por minutos y 4-5 mmHg de media respectivamente^{27,37,67}, 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 tratamiento⁶⁷. Un metaanálisis en pacientes adultos con TDAH informó que el tratamiento con estimulantes se asocia con aumentos pequeños pero significativos de la Tensión arterial sistólica (TAS) de 2,0 mmHg y la FC (5,7 ppm), pero sin efecto sobre la TAD⁶⁸.

Aunque estas cifras puedan parecer irrelevantes, existe evidencia de que incluso pequeños aumentos de la TA a largo plazo se asocian con una mayor incidencia de enfermedad cerebrovascular en adultos⁶⁹. En sentido inverso, una disminución de 2 mmHg de la TAS habitual daría como resultado una disminución de la mortalidad por accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica u otras causas cardiovasculares del 10% y del 7%^{69,70}.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la presencia de una sobrecarga de presión de manera crónica, condiciona la adición de sarcómeros con un aumento de la anchura de los miocitos, aumentando el grosor de la pared ventricular izquierda. Además, la hipertrofia de los miocitos se asocia con apoptosis, depósito de colágeno y fibrosis ventricular con un deterioro de la hemodinámica coronaria, influyendo así profundamente en las propiedades funcionales del ventrículo izquierdo (y derecho). El desarrollo de HVI representa un paso hacia el desarrollo de enfermedades cardiovasculares clínicas, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y muerte súbita. Por lo tanto, una evaluación precisa de la anatomía y la función cardíaca podría ser de ayuda para una identificación rápida de las primeras alteraciones que pueden predisponer a los pacientes hipertensos.

Las actuales guías clínicas disponibles sobre hipertensión arterial en adultos⁷¹, enfatizan la importancia de la necesidad de evaluar la presencia de alteraciones orgánicas preclínicas que permitan determinar aquellos pacientes con alto riesgo cardiovascular e intervenir de forma precoz en el manejo clínico de estos pacientes.

A pesar de toda esta evidencia, la mayoría de las Guías clínicas para el TDAH como las del National Institute for Health and Clinical Excellence o Guía NICE, solo recomiendan investigar antecedentes de posibles eventos cardiovasculares en el paciente o en su familia (historia de muerte súbita, arritmias cardíacas, cardiopatía isquémicas, cardiopatía congénitas...) o la presencia de signos de alarma (como antecedentes de síncope, palpitaciones en reposo o con el ejercicio así como la intolerancia al ejercicio), antes de iniciar el tratamiento⁴⁰.

Y aunque tras la publicación de 2006²⁴ acerca del riesgo de efectos cardiovasculares graves secundarios al tratamiento con psicoestimulantes (infartos de

miocardio, accidentes cerebrovasculares, muerte súbita, etc.), han sido mucho los estudios encaminados a evaluar la repercusión cardiovascular de las sustancias catecolaminérgicas pautadas en el tratamiento del TDAH, no consiguiendo demostrar una relación causa-efecto entre los accidentes cardiovasculares graves y el tratamiento con MTF^{24-39,65}, ninguno de ellos ha valorado función cardíaca ni signos precoces de disfunción miocárdica en pacientes tratados con psicoestimulantes a largo plazo, de ahí la importancia de nuestro estudio.

En resumen, el aumento de la resistencia vascular sistémica condiciona una dificultad al vaciamiento del VI, aumentando su rigidez y posteriormente su hipertrofia.

En las hipertensiones no complicadas como la que podrían generar los psicoestimulantes a largo plazo, la disfunción sistólica del VI evaluada por la fracción de acortamiento (FA) y fracción de eyección (FE), se suele conservar. Sin embargo, la función diastólica podría verse alterada de una manera precoz en ausencia de anomalías estructurales importantes.

Se ha descrito que existen alteraciones de la función diastólica hasta en el 25% de los pacientes hipertensos asintomáticos sin hipertrofia ventricular⁷². Por ello consideramos relevante utilizar este parámetro (Función Diastólica) como signo precoz de repercusión cardiovascular en el diseño de nuestro estudio.

Las Directrices de la Sociedad Europea de Hipertensión^{73,74} y de la Sociedad Europea de Cardiología incluyen la ecocardiografía entre las técnicas recomendadas a considerar en los pacientes hipertensos. La ecocardiografía es un método relativamente fácil, no invasivo y reproducible, que permite valorar a tiempo real y de una manera más sensible y específica que la electrocardiografía, el grosor del VI. La ecocardiografía también aporta información útil sobre los cambios funcionales cardíacos, incluyendo anomalías sistólicas y diastólicas.

3.4. BASES FISIOLÓGICAS DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VI

El ventrículo posee dos funciones alternantes: eyección sistólica y llenado diastólico. Su correcto funcionamiento depende de su capacidad para alternar entre ser una cámara distensible durante la diástole que permita el llenado ventricular con bajas presiones en la AI; y una cámara rígida con capacidad para incrementar de forma rápida la presión en sístole, que eyecta el volumen sistólico a presiones arteriales⁷⁵.

La curva de presión del VI, teóricamente óptima, es rectangular, con un ascenso instantáneo hasta el punto máximo y una caída instantánea a las bajas presiones diastólicas, lo que permite un intervalo de tiempo máximo para el llenado del VI. Asumiendo competencia de las válvulas aórtica y mitral, la interacción cíclica de los miofilamentos, permite una aproximación a esta situación teóricamente óptima⁷⁶.

La diástole del ventrículo izquierdo es el periodo del ciclo cardiaco que transcurre entre el cierre de la válvula aórtica, que incluye la caída de la presión del VI, el llenado rápido y la diástasis (a bajos valores de frecuencia cardíaca) y la contracción auricular.

Dicho periodo consta de cuatro fases (Figura 1):

1. Tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV)
2. Llenado pasivo
3. Diástasis
4. Llenado activo

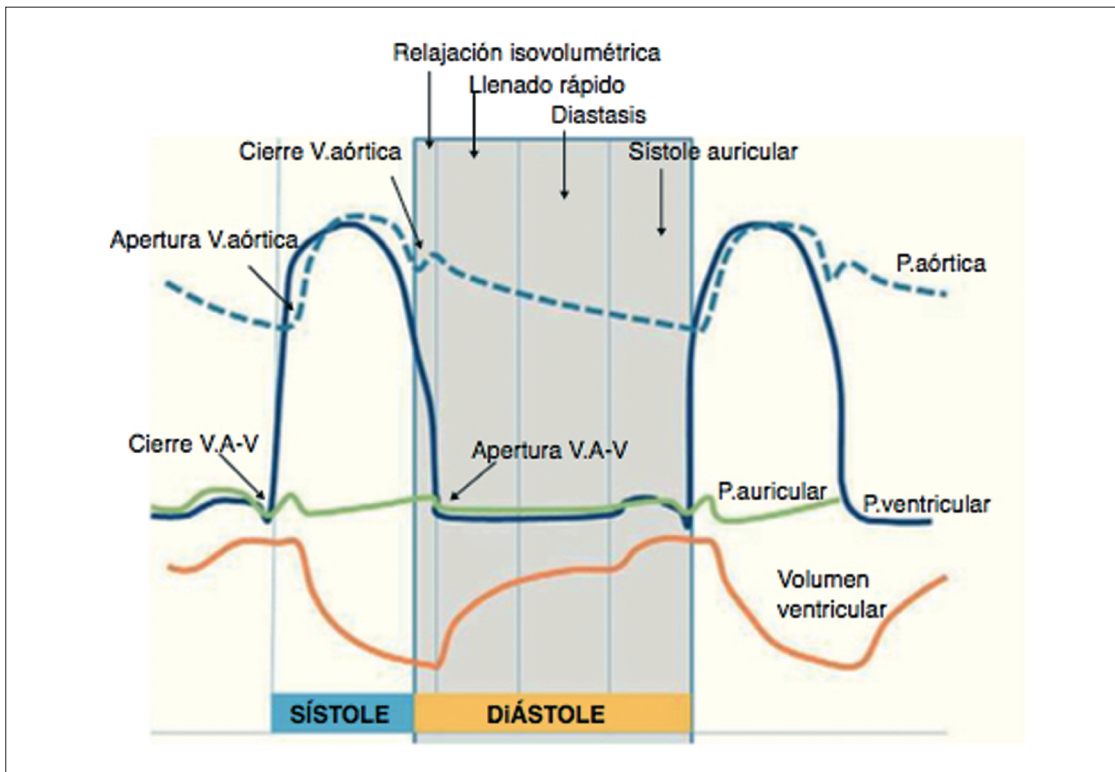


Figura 1. Dos ciclos cardíacos completos con sus cambios en las cavidades cardíacas izquierdas: presión (P) y volumen del ventrículo izquierdo, presión auricular y presión aórtica. El ciclo cardíaco está dividido en sístole y diástole. La zona sombreada representa la diástole en 4 zonas: relajación isovolumétrica, llenado rápido, diastasis y sístole auricular. (Tomado y modificado de Fernández-Pérez GC et al. Radiología. 2012)⁷⁷.

1. Tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV)

Es el tiempo que transcurre desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral. El VI se relaja de tal manera que la presión del ventrículo cae por debajo de la presión de la aurícula, momento en el que se abre la mitral. En este periodo no hay flujo de sangre a través de ninguna válvula cardíaca, por lo que no se registrarán ondas a través del Doppler.

Cuando la relajación del miocardio se encuentra alterada, la presión del VI cae lentamente durante el período de relajación isovolumétrica, lo que conduce

a una prolongación del tiempo transcurrido hasta que dicha presión cae por debajo de la presión de la AI. Por lo tanto, se retrasa la apertura de la válvula mitral, y se prolonga el TRIV.

El TRIV es fácilmente medible por ecocardiografía. Sin embargo, por sí solo tiene precisión limitada debido a la influencia de la precarga sobre el mismo, oponiéndose al efecto de la relajación alterada del VI.

El TRIV puede analizarse midiendo la separación entre el final del flujo valvular aórtico y el mitral. Su valor normal en adultos es 70-90ms (en niños de entre 2 y 20 años es 50 ± 9 ms)⁷⁵.

Este tiempo se alarga con el paso de los años, debido a una relajación menos eficaz del ventrículo. **También en las fases más precoces de la disfunción diastólica (patrón de “alteración de la relajación”)**. Sin embargo, en fases más avanzadas de disfunción diastólica tiende a acortarse debido al aumento de las presiones en la AI.

2. Llenado pasivo

Cuando se abre la válvula mitral existe un gradiente de presión entre VI y la AI, siendo menor en el primero, que produce una entrada rápida de sangre en el VI. En el eco-Doppler se traduce en una primera onda, llamada onda E.

3. Diástasis

Una vez equilibradas las presiones, se detiene el flujo entre la mitral y el ventrículo. En este periodo de equilibrio tampoco hay registro de ondas en el Doppler. No se suelen hacer mediciones durante este periodo.

4. Llenado activo

La diástasis termina cuando se produce la contracción de la aurícula izquierda (si existe ritmo sinusal). Entonces la presión de la AI supera a la del VI y se produce un nuevo flujo de sangre a través de la mitral. Este flujo se denomina onda A.

El llenado activo es relativamente poco importante en sujetos normales, siendo la diástole fundamentalmente a expensas del llenado pasivo. Pero con el paso del tiempo y en caso de disfunción diastólica incipiente cobra importancia relativa con respecto a la onda E.

3.5. PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE FUNCIÓN DIASTÓLICA

Aunque el diagnóstico de disfunción diastólica puede establecerse de forma invasiva por cateterismo cardíaco y establecer con precisión las presiones de llenado, la constante de relajación (τ) y, en combinación con medidas simultáneas de volumen, la distensibilidad ventricular, actualmente, la ecografía es la técnica más completa para establecer el diagnóstico y el mecanismo de la disfunción diastólica⁷⁵.

a. Dependientes del flujo mitral

Para obtener las velocidades de flujo mitral y así evaluar el llenado del VI, se utiliza el Doppler pulsado (PW) en la vista apical de 4 cámaras⁷⁹. Para asegurar la obtención de las velocidades máximas, las velocidades pico E (diastólica temprana) y A (diastólica tardía) deben evaluarse primero con Doppler onda continua (CW), antes de la aplicación del PW. Se utiliza el PW con un volumen de muestra de 1 a 3 mm, que se coloca entre los extremos de las valvas de la válvula mitral durante la diástole, para registrar un perfil de velocidad bien definido⁷⁵.

- Mediciones: Las primeras mediciones del flujo mitral incluyen la velocidad pico de llenado temprano (onda E) y llenado diastólico tardío (onda A), la relación o cociente E/A, el tiempo de desaceleración (TD) del flujo de llenado temprano, y el TRIV, el cual se calcula colocando el cursor del Doppler CW en el tracto de salida del VI para visualizar simultáneamente el final de la eyección aórtica y el inicio del flujo mitral⁷⁵ (Figura 2)
- *Velocidad máxima (Emax)*: refleja principalmente el gradiente de presión AI-VI durante la diástole temprana, y por lo tanto se ve afectada por la precarga y las alteraciones en la relajación del VI⁸⁰.

Su valor normal es 88 ± 14 cm/sg (niños 2-20 años)⁷⁵. Con el tiempo tiende a hacerse más baja, pero según avanza el grado de disfunción diastólica, vuelve a aumentar por encima del valor normal. La velocidad máxima de la onda E no se suele medir de forma aislada al tener más valor la relación entre la velocidad de la onda E y la de la onda A (ver más abajo).

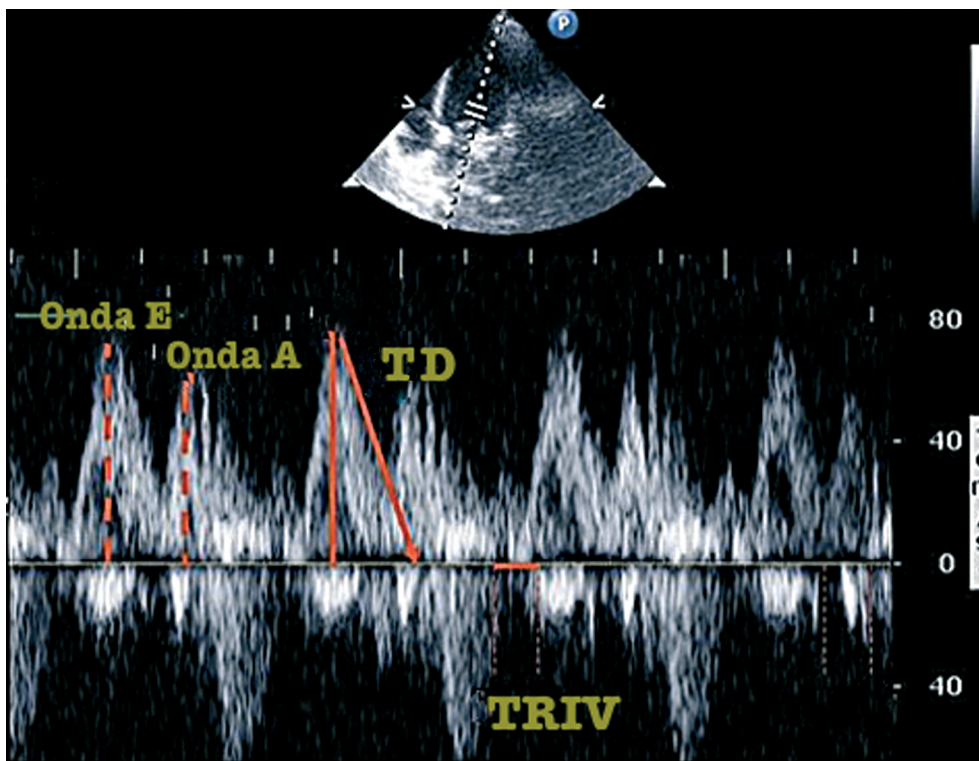


Figura 2. Registro Doppler pulsado de las velocidades del flujo de llenado mitral con un patrón diastólico normal. Onda E: onda de llenado mitral temprano; onda A: onda de llenado mitral tardío o contracción auricular; TD: tiempo de desaceleración de la velocidad de llenado temprano; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo.

- *Tiempo de desaceleración (TD)*: Periodo de tiempo que transcurre entre el pico máximo de la onda E y su caída hasta la línea de base. Está influenciado por la relajación del VI, las presiones diastólicas del VI después de la apertura de la válvula mitral, y por la distensibilidad del VI, es decir, la relación entre la

presión y el volumen del mismo. En adultos normales es de 160-240 ms. En niños de 2-20 años está en 142 ± 19 ms⁷⁵. De forma paralela al TRIV, tiende a alargarse con la edad y en las fases iniciales de la disfunción diastólica debido a la “alteración de la relajación” mencionada, que tarda más tiempo en equilibrar las presiones de la aurícula y del ventrículo⁸¹.

- *Velocidad máxima (Amax)*: refleja el gradiente de presión AI-VI durante la diástole tardía, y se ve afectada por la distensibilidad del VI y la función contráctil de la AI. Es de escaso interés en sí misma. Su valor normal en 2-20 años es de 49 ± 12 ms⁷⁵.
- *Relación E/A*: tiene más valor, pues es variable a lo largo del tiempo y en los distintos grados de disfunción diastólica. Su valor normal en niños de 2-20 años es de $1,88 \pm 0,45$. Con los años, como se ha comentado anteriormente, esta relación se hace menor. Sin embargo, en fases avanzadas vuelve a aumentar, debido a la dificultad que encuentra la aurícula en la eyección de sangre contra un ventrículo con presiones de llenado elevadas⁷⁵.

Las alteraciones en los volúmenes de fin de sístole y/o de fin de diástole, el rebote elástico y/o las presiones diastólicas del VI, afectan directamente las velocidades (ej: la onda E) y los intervalos de tiempo (ej: el TD y el TRIV) del flujo mitral.

Existen numerosas variables, además de la función diastólica y las presiones de llenado del VI, que afectan al flujo mitral, incluyendo la frecuencia y el ritmo cardíaco, el intervalo PR, el volumen minuto cardíaco, el tamaño del anillo mitral, y la función de la AI.

a.1. Patrones de llenado anormales (según el flujo mitral)

Existen tres patrones de llenado anormales, que corresponden a fases progresivamente más avanzadas de disfunción diastólica.

1. Alteración de la relajación

- Aumento del TRIV
- Aumento del TD
- Disminución de Emax
- Disminución de E/A

2. Llenado pseudonormal

Los parámetros anteriores regresan al valor normal durante las fases intermedias de disfunción diastólica debido a que la alteración de la relajación y la elevación de la presión de llenado equilibran los valores.

Son necesarios parámetros adicionales para diferenciar el patrón normal y el pseudonormal, basados en la medida indirecta de la presión en la AI.

El contexto clínico ayuda a diferenciarlos: si el paciente tiene cardiopatía evidente: ej: miocardiopatía dilatada o hipertrófica, es más probable un patrón pseudonormal que uno normal.

3. Llenado restrictivo

- Disminución del TRIV
- Disminución del TD
- Elevación de Emax
- Elevación de E/A

Al representar de forma gráfica la relación entre los patrones de llenado del VI y la función diastólica del VI se obtiene una curva en forma de U, observándose valores similares en sujetos normales sanos y en pacientes con enfermedad car-

díaca. Aunque esta distinción no presenta problemas cuando la función sistólica del VI se encuentra disminuída, el reconocimiento del patrón pseudonormalizado y de la insuficiencia cardíaca diastólica en pacientes con FE normal, ha sido el principal impulso para el desarrollo de múltiples medidas auxiliares para evaluar la disfunción diastólica, y serán explicadas en las medidas adicionales de función diastólica.

Además del contexto clínico podemos utilizar la maniobra de Valsalva para diferenciar los diversos patrones.

La maniobra de Valsalva consiste en la espiración forzada (alrededor de 40 mm Hg) con boca y nariz cerradas, produciendo un proceso hemodinámico complejo de 4 fases⁸². La precarga del VI se ve reducida durante la fase de esfuerzo (fase II), y se observan cambios en el flujo mitral que permiten distinguir a los pacientes normales de aquellos con patrón de llenado VI pseudonormalizado. Un descenso de 20 cm/s en la velocidad pico E mitral es usualmente considerado como un esfuerzo adecuado en pacientes sin restricción en el llenado⁷⁵.

Un patrón de flujo mitral pseudonormal es causado por un incremento leve a moderado en la presión de la AI, en el contexto de una relajación miocárdica retrasada. Dado que la maniobra de Valsalva reduce la precarga durante la fase de esfuerzo, el flujo mitral pseudonormal cambia a un patrón de relajación alterada. Entonces, la velocidad de la onda E mitral disminuye y se prolonga el TD, mientras que la velocidad de la onda A no se modifica o se incrementa, de tal manera que la relación E/A disminuye⁸³. Por otro lado, cuando el flujo mitral presenta un patrón de llenado VI normal, tanto la velocidad de la onda E como la de la onda A disminuyen en forma proporcional, por lo que la relación E/A no se modifica⁷⁵.

Una de las mayores limitaciones de la maniobra de Valsalva es que no está adecuadamente estandarizada. Además, sobre todo en población pediátrica, es muy difícil que todos los pacientes puedan colaborar para realizarla de una manera adecuada.

En la Figura 3 se resume de manera esquemática las ondas del flujo transmitral y sus distintos parámetros. En un sujeto sano el cociente E/A es ligeramente superior a 1. Cuando se produce una alteración de la relajación ventricular el cociente E/A es menor de 1 y el flujo de las venas pulmonares muestra un descenso de la onda D sin que se aprecien cambios durante la maniobra de Valsalva. Según progresa la alteración de la relajación ventricular, el patrón de llenado cambia hacia un tipo similar a la curva normal, pero con la maniobra de Valsalva se convierte en un patrón tipo I (patrón pseudo-normal). Cuando la función diastólica se altera más y afecta a la distensión o «compliance» del VI, el cociente E/A es mayor de 1,5 (patrón restrictivo) y en el gráfica del flujo pulmonar se observa una disminución del flujo sistólico y aumento de la onda diastólica «D» ($S < D$). Si se producen variaciones con la maniobra de Valsalva, el patrón se considera restrictivo reversible; en caso contrario sería irreversible.

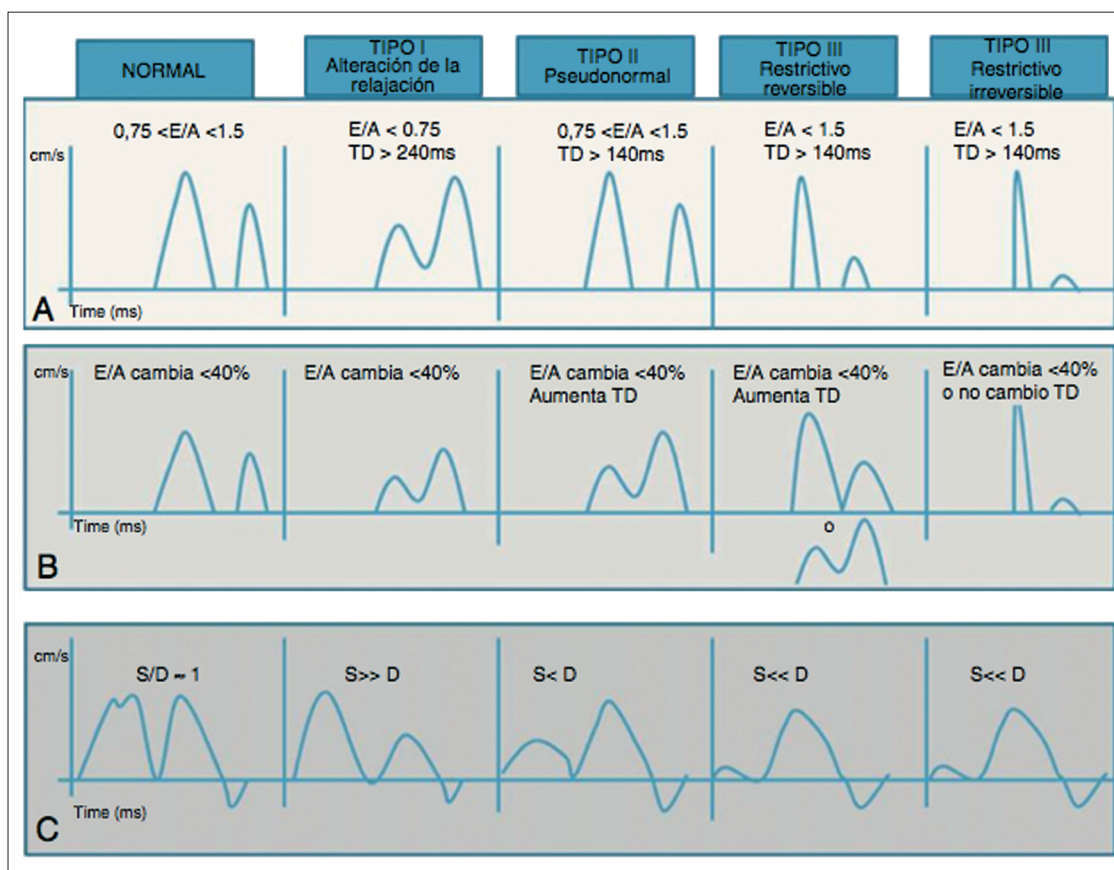


Figura 3. Representación esquemática del flujo transmitral (A), con maniobra de Valsalva (B) y flujo de las venas pulmonares (C)⁷⁵.

Otros factores que dificultan la interpretación de los patrones mitrales son la taquicardia sinusal⁸⁴, frecuente en niños, los trastornos del sistema de conducción y las arritmias, los cuales debemos tener en cuenta en nuestras evaluaciones.

b. Parámetros ecocardiográficos adicionales de función diastólica

Hay una infinidad de parámetros que se pueden medir, no basados en el flujo transmitral. A destacar los siguientes:

b.1. Parámetros basados en el flujo de las venas pulmonares

El flujo desde las venas pulmonares hasta la AI es continuo, salvo durante la contracción auricular, donde refluye en pequeña cuantía desde la AI hasta las venas. Tiene tres ondas⁷⁵:

- VPs (llenado de AI en sístole). Su valor normal es de 48 ± 10 cm/sg entre los 2 y los 20 años.
- VPd (llenado de AI en diástole). El valor normal entre 2-20 años es de 60 ± 10 cm/sg. En niños VPs es menor que VPd, entre los 20-40 años ambas ondas se igualan y en adultos VPs es mayor que VPd.
- VPa (flujo retrógrado al final de la diástole) debido a la contracción de la AI. El valor normal en niños es de 16 ± 19 cm/sg y aumenta con la edad y con el grado de disfunción diastólica, debido a que es más fácil que la sangre vaya hacia atrás que hacia el VI cuando las presiones de llenado son altas.
- VPa dur (duración del flujo retrógrado). Es el tiempo que dura VPa. Su valor normal es de 66 ± 39 cm y aumenta con la edad y con el grado de disfunción diastólica. Una duración de VPa mayor que la de la onda A indica aumento de presiones de la AI (llenado pseudonormal o restrictivo).

b.2. Velocidad de propagación

De modo similar a lo que sucede con el llenado transmitral, el llenado intracavitario normal del VI se ve dominado por una onda temprana y una onda de llenado inducido por la contracción auricular. En el ventrículo normal, la onda de llenado temprano se propaga rápidamente hacia el ápex y es impulsada por un gradiente de presión entre la base y el ápex del VI⁸⁵. Este gradiente representa una fuerza de succión y ha sido atribuido a la restauración de las fuerzas y a la

relajación del VI. Una alteración bien definida del flujo intraventricular ha demostrado ser un marcador semicuantitativo de disfunción diastólica del VI, dicha alteración es el enlentecimiento de la propagación del flujo transmitral medido por modo-M Doppler color⁷⁵.

Se miden la vista apical de 4 cámaras, utilizando imágenes de flujo a color. La línea de registro del modo-M se coloca a través del centro de la columna de sangre entrante al VI, desde la válvula mitral hacia el ápex, con desplazamiento de la línea basal para disminuir el límite de Nyquist, de forma que el jet central de mayor velocidad se vea de color azul. La Vp es medida como la pendiente de la primera velocidad de alising (isovelocidad) durante el llenado temprano, medido desde el plano de la válvula mitral hasta un punto 4 cm distal hacia la cavidad del VI, o como la pendiente de la transición de ausencia de color a presencia de color⁷⁵ (Figura 4). Debe ser mayor de 55 cm/sg en jóvenes (disminuye con la edad y con el grado de disfunción diastólica).

Una alteración bien definida del flujo intraventricular ha demostrado ser un marcador semicuantitativo de disfunción diastólica del VI, dicha alteración es el enlentecimiento de la propagación del flujo transmitral medido por modo-M Doppler color. Además, es posible utilizar la Vp en conjunto con la onda E mitral para predecir las presiones de llenado del VI.

Estudios clínicos han demostrado que el cociente del flujo E pico sobre la Vp es directamente proporcional a la presión de la AI, por lo tanto, el cociente E/Vp puede ser utilizado para predecir las presiones de llenado del VI por sí mismo⁸⁶ o en combinación con el TRIV⁸⁷.

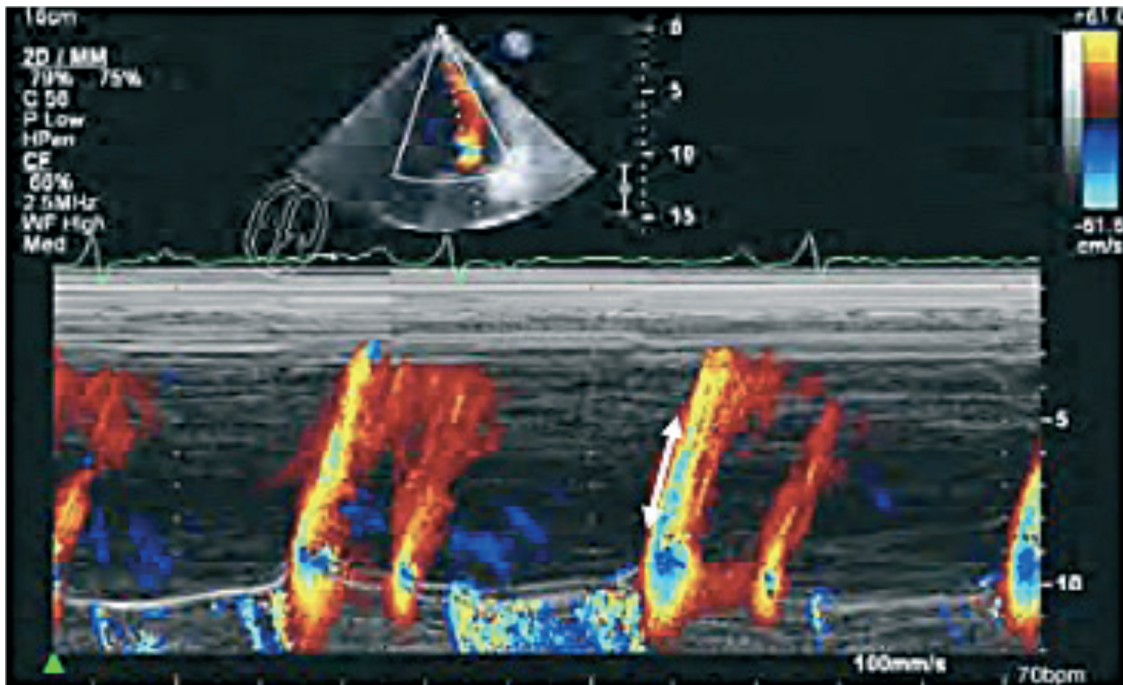


Figura 4. Imagen en modo-M color de la Vp, en un paciente con FE disminuida y relajación alterada del VI. La pendiente (flecha) fue de 39 cm/s. (Imagen tomada de Nagueh SF, et al 2009)⁷⁵.

En pacientes con una FE normal, debe actuarse con cautela cuando se utiliza el cociente E/Vp para predecir las presiones de llenado del VI⁸⁸. En particular, los pacientes con volúmenes y FE del VI normales pero con presiones de llenado anormales, pueden presentar una Vp engañosamente normal⁸⁸⁻⁹⁰.

b.3. Velocidades anulares diastólicas temprana y tardía

Son parámetros basados en imágenes de Doppler tisular pulsado (IDT PW), que se utilizan para adquirir las velocidades del anillo mitral en imágenes apicales⁹¹.

Las primeras mediciones incluyen las velocidades anulares sistólica (S), diastólica temprana (E'), y diastólica tardía (A'). Una vez adquiridas las velocidades de flujo mitral, las velocidades anulares y los intervalos de tiempo, es posible computar intervalos y cocientes adicionales, dentro de los cuales destacamos

el cociente E/e' (velocidad de flujo mitral E sobre e' de Doppler tisular) puesto que juega un rol importante en la estimación de las presiones de llenado del VI⁹².

En la disfunción diastólica la E' empieza a disminuir cuando aumenta la presión de la AI, es decir, en los patrones pseudonormal y restrictivo. En estas situaciones además, la velocidad E mitral ocurre más temprano. Por consiguiente, en los casos de disfunción diastólica, el intervalo de tiempo entre el inicio de E y e' ($T_{E-e'}$) se prolonga pues depende de la constante tiempo de relajación del VI y de la presión mínima de dicha cavidad⁹³.

Se recomienda adquirir y medir las señales de Doppler tisular en al menos los lados septal y lateral del anillo mitral y su promedio⁷⁵.

Su valor normal depende de la edad. Se estima en nuestra población de estudio que debe ser ≤ 8 . E/E' se incrementa entre otros factores con la edad y con el grado de disfunción diastólica⁷⁵.

De cara a nuestro estudio debemos tener precaución con este parámetro ecográfico, ya que no es un índice preciso de las presiones de llenado en sujetos normales.

b.4. Otros parámetros ecocardiográficos de función diastólica

- Medidas de deformación (Strain): strain rate diastólico temprano y segmentario. Aunque la evaluación de la función diastólica por imágenes de deformación es prometedora para valorar función diastólica en combinación con otros parámetros⁹⁴, son muy pocos los estudios realizados al respecto y no se tendrá en cuenta en nuestro estudio.
- Medidas de desenrollamiento (torsión) del VI: Dado que la medición del enrollamiento del VI ha sido posible solamente por medio de resonancia

magnética u otras metodologías complejas, existe actualmente poca información sobre cómo la cuantificación de la torsión, desenrollamiento y rotación del VI pueden aplicarse en la práctica clínica⁹⁵⁻⁹⁸. Aunque actualmente pueden ser medidas por ecocardiografía con speckle tracking, al no estar muy desarrollada y extendida su técnica de forma rutinaria en la práctica clínica, no fueron llevadas a cabo en nuestro estudio.

Por tanto, las imágenes de flujo por Doppler y velocidad miocárdica por Doppler tisular son las metodologías ecocardiográficas iniciales de preferencia para evaluar la función diastólica del VI. Sus parámetros y patrones mencionados anteriormente se resumen en la Figura 5.

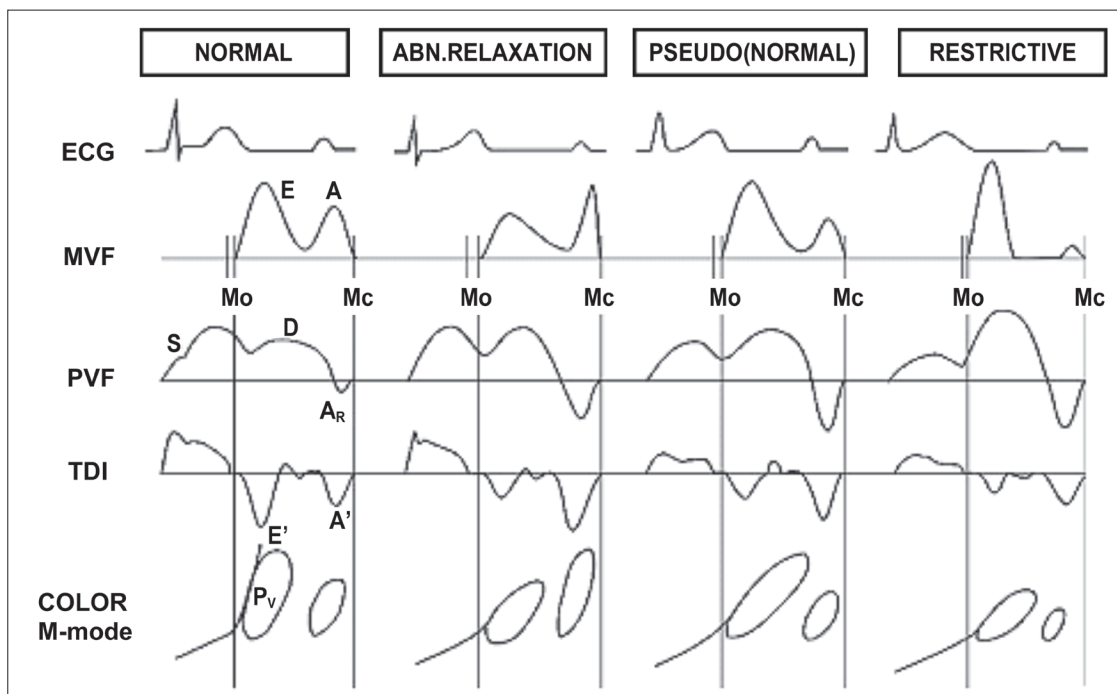


Figura 5. La figura resume gráficamente todos los parámetros y los patrones mencionados. MVF: Basados en flujo por la válvula mitral. PVF: Basados en flujo venoso pulmonar (S=VPs, D=VPd, Ar=VPa). TDI: Basados en doppler tisular (E'). Color M-Mode: Velocidad de propagación (Pv). (Basada en Møller JE, et al. *Circulation*. 2006; 114: 438-44).

3.6. RECOMENDACIONES PARA VALORAR FUNCIÓN DIASTÓLICA EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

La relajación miocárdica, la rigidez del VI, y las presiones de llenado pueden ser evaluadas indirectamente en el laboratorio de ecocardiografía y simplificar los supuestos⁷⁵.

Previo a la realización del estudio debemos formular una hipótesis clara y definir adecuadamente las necesidades; examinar los cambios en la relajación, la rigidez, y/o las presiones de llenado; para elegir adecuadamente los parámetros ecográficos a explorar. Cada interrogante experimental debe ser abordado con el enfoque ecocardiográfico. Por ejemplo, los principales indicadores de la relajación anormal son el TRIV y la motilidad anular isovolumétrica o diastólica temprana (E') del VI. Los de una distensibilidad operativa reducida (rigidez) incluyen el TD de la onda E mitral, el tiempo de tránsito de la onda A y una duración acortada de la onda A mitral⁷⁵.

Las mediciones por ecocardiografía Doppler de la función diastólica deben ser ajustadas según la edad, el sexo, peso corporal y la presión arterial. Debemos tener en cuenta que sus valores pueden mostrar variabilidad individual incluso en el mismo día por cambios en la precarga, la poscarga y/o el tono simpático⁷⁵.

Al seleccionar entre los métodos ecocardiográficos disponibles para investigar los problemas relacionados con la función diastólica, es posible considerar un enfoque general simple con alta viabilidad y reproducibilidad o uno más sofisticado e individualizado. Aunque el primer enfoque es apropiado para los ensayos clínicos, el segundo puede resultar superior para responder interrogantes de la mecánica cardíaca⁷⁵.

El **esquema de gradación de la disfunción diastólica**; leve o grado I (**Patrón de relajación prolongada**), moderada o grado II (**Pseudonormal**), y grave o grado III (**llenado restrictivo**); ha resultado ser un predictor importante de la mortalidad por cualquier causa en un estudio epidemiológico a gran escala¹⁰⁰. Incluso en pacientes asintomáticos con disfunción diastólica grado I, el riesgo de mortalidad en 3-5 años es 5 veces mayor respecto a los sujetos con función diastólica normal.

En nuestro estudio, puesto que es muy poco probable que objetivemos datos de disfunción diastólica más allá de la alteración de algún parámetro relacionado con la relajación, sin cumplir criterios estrictos de disfunción diastólica, nos interesa principalmente estar atento a un posible aumento del TRIV, del TD y a la disminución de Emax y de E/A.

Estimación de la relajación del VI

- a. TRIV: es una medida de estimación directa de la relajación del VI. Cuando existen alteración en esta fase, la presión del VI cae lentamente durante el período de relajación isovolumétrica, lo que conduce a una prolongación del tiempo transcurrido hasta que dicha presión cae por debajo de la presión de la AI, lo cual retrasa la apertura de la válvula mitral y prolonga el TRIV. Como hemos referido anteriormente el TRIV es fácilmente medible por ecocardiografía Doppler, sin embargo, debido a la influencia de la precarga, por sí solo tiene una precisión limitada,

Es posible combinar el TRIV con estimaciones no invasivas de la presión de fin de sístole del VI y la presión de la AI para obtener la derivada τ ($\text{TRIV} / [\text{presión de fin de sístole del VI} - \text{presión de la AI}]$). Este enfoque ha sido validado¹⁰¹ y puede ser utilizado para proporcionar una estimación cuantitativa de τ en lugar de una evaluación cualitativa de la relajación del VI⁷⁵.

- b. Medidas subrogadas o indirectas:
1. Velocidades de flujo mitral: se alteran cuando la relajación miocárdica se encuentra francamente retrasada y se manifiesta principalmente por una reducción del cociente E/A (<1) y una prolongación del TD (>220 ms). Aunque estos valores son bastante específicos de alteración en la relajación del VI, pueden ser vistos, dependiendo del grado, tanto con presiones de llenado normales como incrementadas.
 2. Señales anulares por Doppler tisular. La onda e' obtenida por Doppler tisular es un indicador más sensible de relajación miocárdica anormal que las variables mitrales. Sin embargo en la disfunción diastólica la E' empieza a disminuir cuando aumenta la presión de la AI, es decir, en los patrones pseudonormal y restrictivo. Puesto que esta situación no es esperable en nuestros pacientes, no será incluida en nuestro estudio.
 3. Vp por modo-M color. La Vp normal es ≥ 50 cm/s, y se correlaciona bien con la tasa de relajación miocárdica. Sin embargo, es un parámetro más fiable como índice de la relajación del VI en pacientes con FE disminuída y ventrículo izquierdo dilatado. Puesto que en nuestro estudio esta situación no es esperable, tampoco será incluida en el protocolo.

4. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El TDAH es el trastorno del neurodesarrollo más frecuente en la infancia. Desde 1996, la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda el tratamiento farmacológico como parte inicial del abordaje terapéutico del TDAH¹³, siendo de elección en niños y adolescentes con TDAH moderado y grave^{16,40}.

El MTF es el fármaco más utilizado en España. Es un psicoestimulante disponible en la Unión Europea (UE) desde la década de los 50s, que ha demostrado seguridad y eficacia como tratamiento de primera línea en el TDAH. En la actualidad parece que hemos perdido el miedo a recetarlos, y quizá por ello, su prescripción en países occidentales se ha disparado en los últimos años a expensas de un aumento de los diagnósticos de TDAH¹⁰²⁻¹⁰⁶, su utilización fuera de indicación en otras patologías¹⁰⁷⁻¹⁰⁹, incluso de forma ilícita para mejorar el rendimiento cognitivo en personas sanas o perder peso¹¹⁰⁻¹¹².

Sin embargo y a pesar de su amplia prescripción a nivel mundial, el perfil de efectos adversos del fármaco, sobre todo a largo plazo, no está completamente caracterizado¹¹³.

Desde el punto de vista cardiovascular, aunque no se ha conseguido demostrar una relación causa-efecto entre el tratamiento con psicoestimulantes y accidentes cardiovasculares graves²⁵⁻³⁹, si se ha descrito un aumento medio de TAD de 4-5 mmHg^{27,37,67}.

Si tenemos en cuenta que desconocemos la relación entre el tiempo/dosis de psicoestimulantes y el riesgo de eventos cardiovasculares adversos, así como de la repercusión que tiene el aumento mantenido de TA de forma prolongada en el tiempo sobre las propiedades estructurales y propiedades funcionales del

VI, podríamos considerar insuficiente el nivel de evidencia sobre su seguridad cardiovascular y justificar el diseño de un estudio prospectivo que lo valore a largo plazo.

Puesto que el incremento en la poscarga o la carga sistólica tardía, retrasa la relajación miocárdica y contribuye a la elevación de las presiones de llenado, pensamos que el estudio de función diastólica podría ser de utilidad como marcador precoz de alteraciones funcionales del VI en ausencia de alteración sistólica y/o anomalías estructurales importantes.

5. HIPÓTESIS

El trabajo de la presente tesis Doctoral se sustenta sobre las siguientes hipótesis:

- El tratamiento con psicoestimulantes en niños con TDHA tendrá una repercusión a largo plazo sobre las propiedades funcionales del VI, que de forma precoz veremos reflejadas en alteraciones de diversos parámetros ecocardiográficos de función diastólica relacionados con la relajación del VI.
- Al ser poco probable encontrar grados de disfunción diastólica por encima del primer patrón, nos interesa valorar principalmente el aumento del TRIV y del TD, así como la disminución de Emax y de la relación E/A.
- A largo plazo, el aumento de TA durante años termina por alterar también las propiedades estructurales del VI.

6. OBJETIVOS

Para probar estas hipótesis nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Valorar la seguridad cardiovascular del tratamiento con psicoestimulantes a medio plazo, en niños y adolescentes sanos que inician tratamiento (pacientes naïve).
2. Cuantificar la influencia de los psicoestimulantes (MTF y LDX) sobre la TAS y TAD.
3. Valorar posibles cambios en las propiedades estructurales y funcionales (sistólicas y/o diastólicas) mediante ecocardiografía.
4. Valorar la utilidad del estudio de diversos parámetros ecocardiográficos relacionados con la relajación del VI como signos precoces de disfunción diastólica.
5. Determinar la necesidad de protocolizar un seguimiento cardiovascular a medio plazo en este grupo, particularmente en aquellos pacientes que hayan experimentado aumentos en la TA durante la titulación / a corto plazo.
6. Objetivos secundarios: valorar la utilidad del tratamiento no farmacológico empoderando pacientes mediante Coaching grupal aplicado a la salud, en un subgrupo de pacientes con mala evolución clínica a pesar del tratamiento farmacológico.

7. MÉTODOS

7.1. DISEÑO PARA EL OBJETIVO PRINCIPAL

Estudio de intervención prospectivo, longitudinal y comparativo tipo caso-caso o case-crossover, para evaluar la posible repercusión cardiovascular del tratamiento a largo plazo con psicoestimulantes (metilfenidato (MTF) o lisdexanfetamina (LDX)), en niños y adolescentes diagnosticados de TDAH y tratados por primera vez (“pacientes naïvè”) en la consulta externa de Neuropediatría de un Hospital de Nivel II situado al Sur de la Comunidad de Madrid.

Para ello diseñamos un protocolo de inclusión y seguimiento cardiovascular de los pacientes en el que realizamos una valoración seriada pre y post tratamiento de la FC y la TA, así como un estudio ecocardiográfico completo de la morfología de todas las cámaras cardiacas, válvulas y grandes vasos desde múltiples accesos y de la función (sistólica y diastólica) del VI, utilizando imágenes ecocardiográficas en 2D, modo M y doppler color y espectral.

La inclusión de pacientes se realizó durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero de 2011 a Junio de 2014, completando el seguimiento de todos los pacientes en Julio de 2017.

- **Diagnóstico de TDAH:** todos los diagnósticos de TDAH fueron realizados en la consulta externa de Neuropediatría por el mismo facultativo, según los criterios del manual de diagnóstico y estadística de los trastornos mentales en su versión IV revisada y V (DSM-IV-TR y DSM-V). Este mismo facultativo fue el responsable de aplicar los criterios de inclusión y exclusión que se detallan posteriormente y de decidir la mejor opción terapéutica para cada paciente según la sintomatología nuclear de su TDAH, la comorbilidad tanto

médica como neuropsicológica del paciente y las preferencias del paciente y sus familiares.

- **Seguimiento somatométrico:** La monitorización del peso y de la talla se realizó también siempre por la misma enfermera con una báscula electrónica de columna SECA 799 con tallímetro SECA 220.
- **Monitorización de TAS/TAD:** La tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) fueron realizadas en la consulta, siempre por el mismo facultativo (Cardiólogo infantil), siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología⁷⁶ y la Sociedad Europea de Hipertensión⁷⁴. Se utilizó un dispositivo oscilométrico con monitor validado, seleccionando el manguito de esfigomanómetro según la anchura (un 40% del perímetro del brazo) y la longitud (4×8cm, 6×12cm, 9×18cm, 10×24cm) del brazo. El método auscultatorio solamente fue utilizado para confirmar mediciones altas obtenidas por el método oscilométrico.

Los registros fueron realizados en tres ocasiones a lo largo de la visita en consulta, obteniendo el valor de TAS/TAD definitivo del paciente promediando los datos obtenidos.

- **Estudio ecocardiográfico:** Los estudios ecocardiográficos fueron realizados siempre por el mismo facultativo experto en cardiología infantil y siguiendo las recomendaciones de la American Society of Echocardiography⁷⁵. Todos los estudios se realizaron siempre utilizando el mismo equipo (Esaote MyLab™25Gold) con sonda de 3 o 5 MHz (transductor multifrecuencia) según la edad del paciente y en posición supina lateral izquierda. El cable de electrocardiograma se conectó a la máquina de ultrasonidos para definir y medir el tiempo de los eventos del ciclo cardíaco.

El examen consistió en modo-M, bidimensional, onda pulsada, y medición de la velocidad del flujo sanguíneo de las válvulas cardíacas color Doppler. Se valoró:

- 1. Ecocardiografía estructural:** se valoró la morfología de todas las cámaras cardíacas, válvulas y grandes vasos desde múltiples accesos.
- 2. Geometría ventricular izquierda:** valoramos por ecocardiografía en modo M, el espesor de la pared posterior del VI (PPVI), del septum interventricular (SIV) y el diámetro diastólico del VI (DdVI). La masa ventricular izquierda fue calculada según la fórmula Devereux¹¹⁴ y se normalizó según la superficie corporal para calcular el IMV.
- 3. Propiedades sistólicas y diastólicas:** determinamos la fracción de eyección (FE) y de acortamiento (FA) del VI así como el desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE) como parámetros de función sistólica. Respecto al estudio de función diastólica, las velocidades de flujo mitral se obtuvieron en la vista apical de cuatro cámaras. Se determinaron las mediciones de la velocidad de flujo pico diastólica temprana (E), tiempo de deceleración de la onda E (DT), velocidad de flujo pico diastólica tardía (A) y relación E/A. Los flujos transmitral y transtricúspideo se obtuvieron con Doppler de onda pulsada en las puntas foliares; Velocidad temprana de entrada diastólica (E), velocidad durante la contracción auricular activa (A), relación (E/A) y tiempo de desaceleración (TD).

Se obtuvo TD a partir de la vista apical de cuatro cámaras y se calcularon velocidades de tejido. 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 (IVS). Se midieron las velocidades sistólica máxima y las velocidades diastólica temprana y tardía

(E 'y A', respectivamente) en estos puntos y se calculó la relación E/E '. El tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) se midió en las paredes laterales del ventrículo izquierdo (VI).

Para reducir el efecto de la respiración sobre las velocidades de los tejidos y como la retención de la respiración no era aplicable en niños pequeños, se registraron tres ciclos cardíacos y se calculó la velocidad media. Para reducir la variabilidad intraobservador se realizaron tres mediciones diferentes para cada índice Doppler tisular y se tomó el promedio.

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

- **Criterios de inclusión:**

- Todos los pacientes con nuevo diagnóstico de TDAH de acuerdo con los criterios establecidos por el manual de diagnóstico y estadística de los trastornos mentales en su versión IV revisada y V (DSM-IV-TR y DSM-V)⁴⁶.
- Que inicien tratamiento por primera vez con MTF en cualquiera de sus formulaciones a dosis terapéuticas habituales en la práctica clínica habitual comprendidas entre 0,8-1,5 mg/kg/día, o de lisdexanfetamina en las mismas circunstancias (30 mg, 50 mg o 70 mg).
- Pacientes con buena adherencia al tratamiento (toma diaria de la medicación sin descansos en vacaciones ni fines de semana)
- Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado y mantuvieran el compromiso de acudir a todos los controles establecidos previamente en la hoja informativa de inclusión al estudio.

- **Criterios de exclusión:**
 - Patología cardíaca previa conocida que puedan sesgar los resultados del estudio o contraindiquen el uso del metilfenidato: historia de muerte súbita, arritmias cardíacas, cardiopatía isquémicas, cardiopatía congénitas, antecedentes de síncope, palpitaciones en reposo o con el ejercicio así como intolerancia al ejercicio.
 - Factores de riesgo que puedan alterar la función diastólica como:
 1. Hipertensión arterial (HTA) conocida¹¹⁵⁻¹¹⁸: definida por una TAS/TAD > P95 para la edad, sexo y talla correspondientes y según las tablas de población americana de la Task Force para la TA clínica¹¹⁹ y las europeas de Wühl y Stergiou¹²⁰⁻¹²² para la monitorización ambulatoria de la TA de 24 h y la medida de la PA domiciliaria, respectivamente.
 2. Comorbilidades médicas que afecten a la función diastólica como diabetes mellitus Tipo I¹²³⁻¹²⁵, insuficiencia renal crónica¹²⁶⁻¹³⁷.
 3. Obesidad: definida a partir de un índice de masa corporal (IMC) > 30.
 4. Hiperlipemia diagnosticada antes del inicio del estudio.
 - Todos los pacientes que abandonen el tratamiento por cualquier motivo antes de completar el tiempo establecido.
 - Todos los pacientes con mala adherencia al tratamiento o que realicen “vacaciones terapéuticas” los fines de semana o en periodos no lectivos.
 - Pacientes con nuevo diagnóstico que no quieran iniciar tratamiento con psicoestimulantes o por el motivo que fuere, se prescriban fármacos no psicoestimulantes como la Atomoxetina.

- **Variables analizadas:**

- a. Variables demográficas:

- Edad.
 - Sexo.
 - Somatometría: Talla, peso, índice de masa corporal (IMC) y superficie corporal.
 - Subtipo de TDAH.
 - Comorbilidades neurológicas y neuropsicológicas.
 - Tipo y dosis de tratamiento.
 - Efectos adversos.
 - Nivel sociocultural.

- b. Variables hemodinámicas y de función cardíaca:

- TA (TAS/TAD).
 - FC.
 - Ecocardiografía estructural.
 - Función sistólica del ventrículo izquierdo:
 - Fracción de acortamiento.
 - Fracción de eyección (FE).
 - Función sistólica del ventrículo derecho.
 - TAPSE (desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo).

- Función diastólica.
- Tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV).
- Llenado ventricular.
- Llenado pasivo: onda E.
- Llenado activo: onda A.
- Relación E/A, onda E'.
- Relación E/E'.
- Tiempo de desaceleración (TD).

7.2. PROCEDIMIENTO PARA EL DESARROLLO

Establecimos previo al inicio del estudio un protocolo de inclusión y seguimiento de los pacientes según la siguiente cronología (Figura 6):

- Visita 0 (V0): identificación del paciente, recogida de datos demográficos (edad, sexo, procedencia...) y características socioculturales del cuidador principal. Además se aplicaban de los criterios de inclusión/exclusión y se ofrecía el consentimiento informado para la inclusión en el estudio.
- **Visita 1 (V1), basal o previa al tratamiento:**
 1. Tensión arterial sistólica y diastólica (TAS/TAD).
 2. Frecuencia cardiaca (FC)
 3. ECG
 4. Peso/Talla y superficie corporal
 5. Ecocardiografía estructural
 6. Ecocardiografía para medir función sistólica de VI y VD
 7. Ecocardiografía para medir función diastólica del VI
 8. Prescripción del tratamiento farmacológico
- **Visita 2 (V2):** se realizaban los mismos estudios que en V1 y se registraban los efectos adversos al tratamiento mediante entrevista clínica estructurada.
- **Visita 3 (V3):** se realizaban las mismas pruebas que en V2.

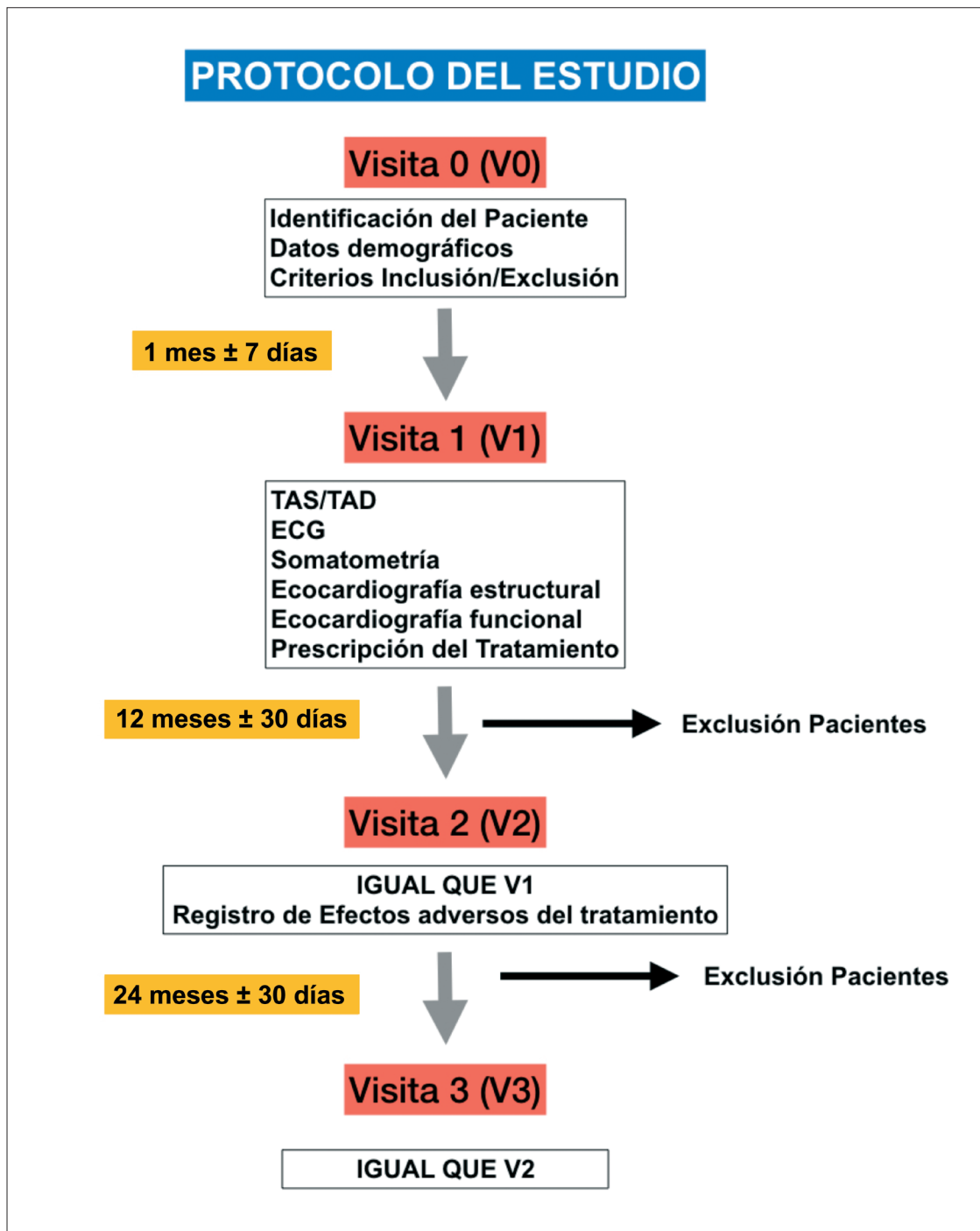


Figura 6. Representación gráfica de la cronología y el protocolo de estudio.

7.3. ESTADÍSTICA

Todos los análisis estadísticos y gráficos fueron realizados con el programa estadístico SPSS en su versión 23 (SPSS v23.0). 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 intra-sujeto. Para las comparaciones entre los tres 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 intra-sujeto y la dosis (variable dicotomizada en dos grupos según fuera $> 0,9$ mg/kg/d o $< 0,9$ mg/kg/d) como factor intra-grupo.

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.

7.4. DISEÑO DE OBJETIVO SECUNDARIO

Diseñamos un estudio descriptivo, abierto y prospectivo para valorar la eficacia de empoderar pacientes mediante Coaching como tratamiento asociado al farmacológico, en pacientes con TDAH pertenecientes a la Asociación de pacientes AFAN TDAH, localizada en un área suburbana de la Comunidad de Madrid.

- **Criterios de inclusión:** todos los niños con edades comprendidas entre 6 y 12 años de edad pertenecientes a la Asociación, cuyos padres quisieran participar de forma voluntaria en sesiones grupales de Coaching desde Octubre de 2013 hasta febrero de 2014 y que cumplieron los siguientes requisitos:
 - Diagnóstico de TDAH según los criterios diagnósticos del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales IV Edición revisada (DSM-IV-tr).
 - Tratamiento con metilfenidato en cualquiera de sus formas farmacéuticas a dosis habituales (0,8-1.5 mg/kg/día), con buen cumplimiento terapéutico definido anteriormente.
 - Mala evolución del trastorno a pesar de la medicación, con afectación funcional en al menos dos ámbitos de la vida (familia, escuela, relaciones interpersonales, autoestima, etc.).
 - Valoración neuropsicológica con Cociente intelectual normal pero alteración de funciones ejecutivas y/o atención, medidos con test estandarizados y adecuados a la edad del paciente.
- **Criterios de exclusión:** Fueron excluidos los pacientes en edad preescolar y adolescentes, los tratados con fármacos no psicoestimulantes (atomoxetina) y aquellos con buena evolución.

- **Intervención:** Realizamos cinco sesiones gratuitas de Coaching grupal con frecuencia mensual. Las sesiones fueron dirigidas por un Coach no sanitario, acreditado de manera oficial y con formación especializada en la realización de Coaching en salud.

Estructuramos las sesiones en 5 pasos:

- 1ª: Análisis del conocimiento de uno mismo y de la situación. Mediante entrevista estructurada, motivacional e individual con cada una de las familias, intentamos identificar el problema principal, los sentimientos generados en el paciente y familia y su repercusión en los distintos ámbitos de la vida diaria. Negociamos las normas que deben seguirse a diario en el ambiente familiar para redirigir la situación.
- 2ª: Brainstorming sobre los posibles responsables de la mala evolución del paciente y las diversas alternativas existentes. Tratamos de obtener el compromiso por escrito de los distintos miembros que componen la familia a establecer una lista de las posibles metas a alcanzar y las rutinas que se van a utilizar como motor del cambio.
- 3ª: Establecemos un plan de acción realista, oportuno, alcanzable y cuantificable para ir consiguiendo poco a pocos esas metas establecidas previamente. Planteamos un cambio de perspectiva a través de los sentidos, por ejemplo, cambiar el color de las paredes de casa o la decoración, para mantenerle alerta e interiorizar el cambio de rutina.
- 4ª: Establecemos un “Reto” específico, medible, responsable, resonante y emocionante. Retamos al paciente a intentar mejorar el enfoque, la concentración y el desarrollo de habilidades organizativas, fortaleciendo su autoestima, motivación y confianza para promover el éxito.

5ª: Empatía y autoevaluación de los logros. Se realizan preguntas de reflexión (qué quiero, ¿qué tolero?, ¿qué diferencias existen entre el deseo y las metas? y generamos empatía entre padres e hijos obteniendo un feedback positivo y una lista de valores y rutinas a seguir.

- **Valoración de eficacia:** Valoramos la situación de los pacientes y sus familias antes de comenzar el Coaching, tras las 5 sesiones y 6 meses después de su finalización mediante las siguientes escalas:
 - Escala DUNDEE (Adaptación del Gráfico University of Dundee. Dr. Coghill) de dificultades a lo largo del día (D-DTODS) para valorar la repercusión y el impacto del trastorno en las familias.
 - Cuestionario de Conducta de Conners para padres y profesores en su forma abreviada. Lo utilizamos para valorar el cambio generado tras las sesiones Coaching de los síntomas relacionados con el TDAH en el hogar y la escuela. Consideramos mejoría si había una disminución de 5 puntos o más en la escala.
 - Cuestionario de satisfacción: valoración de la terapia de 0 (mínimo grado de satisfacción) a 10 (máximo nivel de satisfacción) según su experiencia con el tratamiento y mediante una respuesta de Si/No a la pregunta: ¿Recomendaría la realización de Coaching como tratamiento asociado al TDAH?

8. RESULTADOS

Incluimos un total de 112 pacientes de los cuales 39 (34,8%) fueron excluidos en distintos momentos y por distintas causas (efectos adversos, “vacaciones terapéuticas, falta de eficacia y/o incomparecencia) completando el estudio 73 pacientes.

En la Figura 7 se representa la secuencia de inclusión de pacientes, las pérdidas que tuvimos en distintas fases del estudio y los motivos que las justificaron.

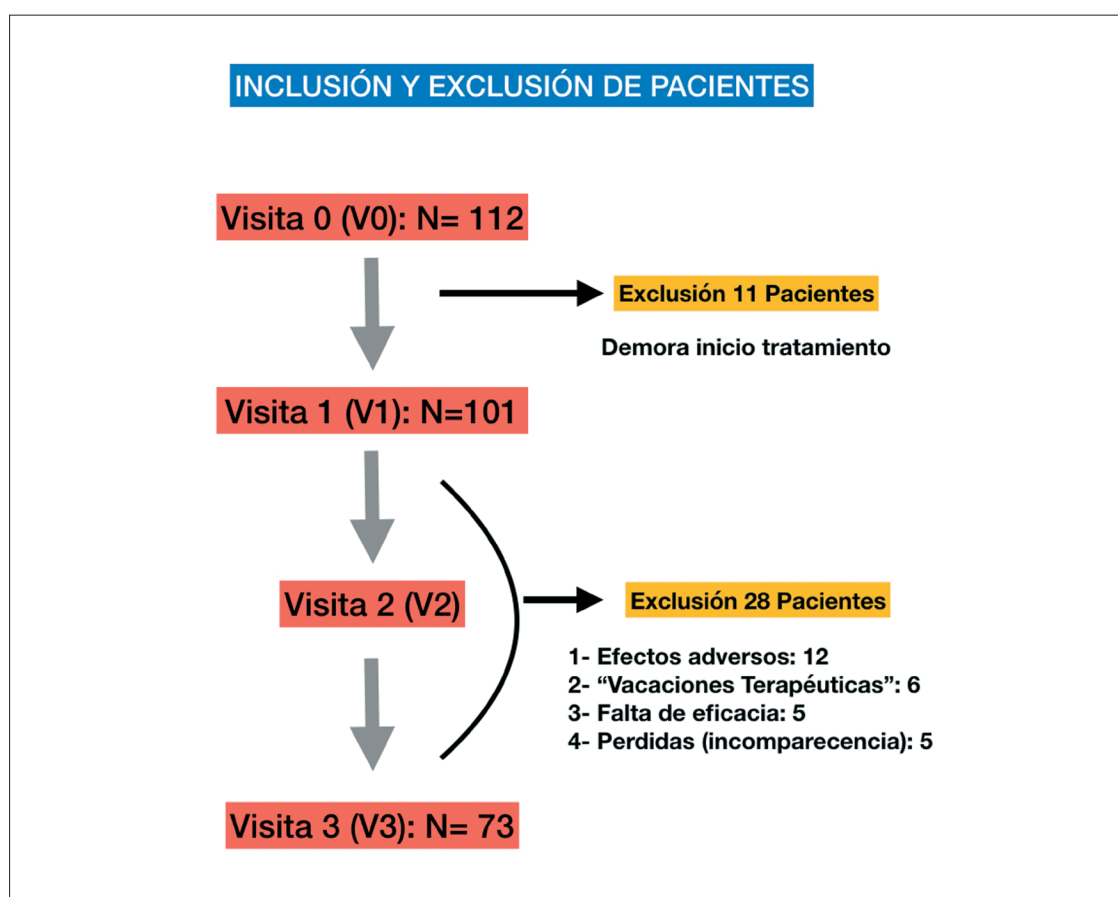


Figura 7. Representación gráfica de la secuencia de exclusión de pacientes.

Del total de las pérdidas, el 28% decidió no iniciar el estudio para no demorar el inicio de tratamiento farmacológico. El resto de pacientes que sí fueron incluidos pero que no llegaron a completar las tres visitas, abandonaron el estudio principalmente por efectos adversos al tratamiento (30,7%), descansos farmacológicos (15,3%), falta de eficacia (13%). Los principales efectos adversos que condicionaron la salida del estudio se detallan en la tabla VI.

Tabla VI. Efectos adversos más frecuentes que condicionaron la salida del estudio.

Efecto	
NERVIOSISMO-ANSIEDAD-TAQUICARDIA	3 pacientes
APARICIÓN O INCREMENTO DE TICS	3 pacientes
“EFECTO ZOMBIE”	2 pacientes
CEFALEA	2 pacientes
ANOREXIA Y PÉRDIDA DE PESO	2 pacientes

Finalmente completaron el estudio 73 pacientes con edades comprendidas entre los 4 y los 15 años en el momento de la inclusión (V1) y una edad media de $9 \pm 2,6$ años, siendo el 75,3% de los mismos varones (n=55).

Desde el punto de vista antropométrico, el 64,4% eran delgados según el IMC y solo 5 pacientes (6,8%) presentaban sobrepeso al inicio del estudio, siendo el resto normales (28,8%). El IMC medio fue de 18,27, con una desviación estándar de 3,75 y una mediana de 17,4. La distribución de la muestra según su clasificación por IMC se muestra de forma detallada en la Figura 8.

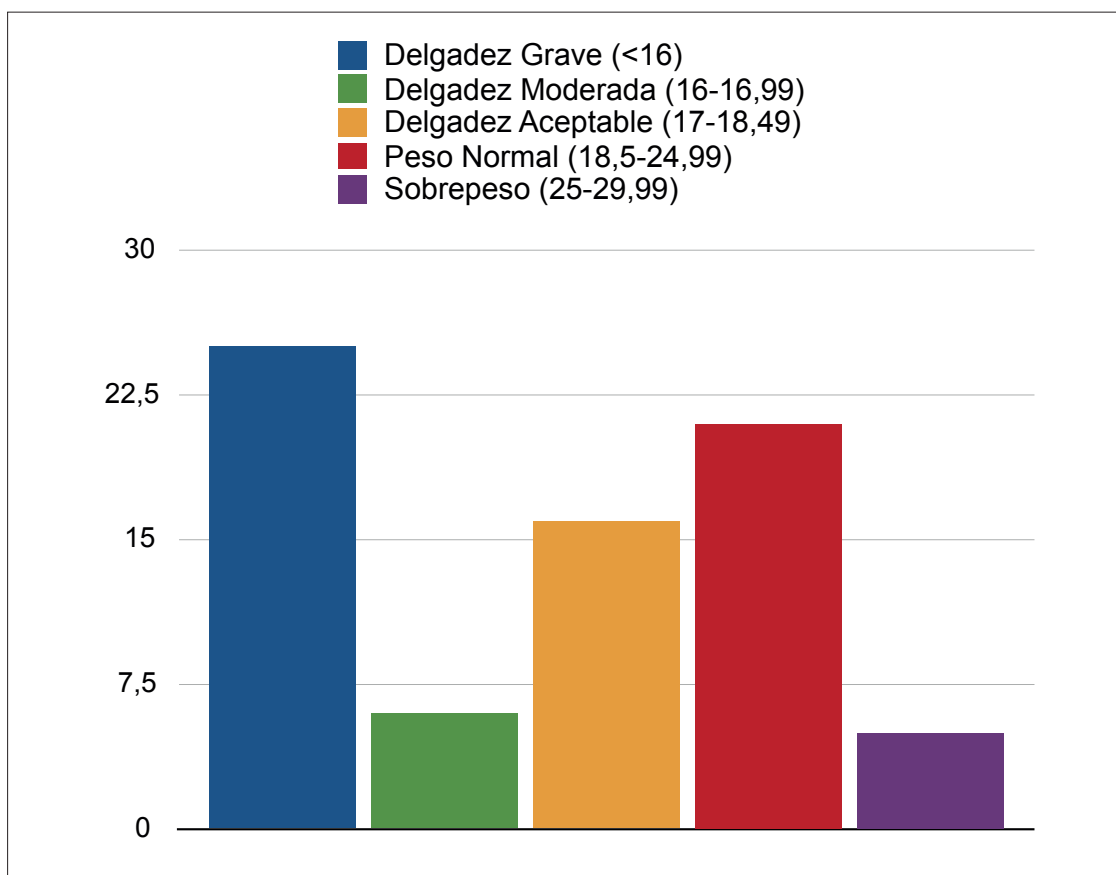


Figura 8. Distribución de la muestra según el Índice de Masa Corporal (IMC).

Respecto al diagnóstico de TDAH, el subtipo más frecuentemente incluido en el estudio fue el inatento (56%), seguido del combinado (43%) y en menor medida el puramente hiperactivo (2%).

El 66% tenía alguna comorbilidad neuropsicológica asociada incluida dentro de los 4 grupos que se establecieron al inicio del estudio:

1. Trastorno de aprendizaje: 40%.
2. Trastorno de conducta internalizante o externalizante: 18%.
3. Trastorno del sueño: 4%.
4. Discapacidad cognitiva leve: 4%.

El estimulante más frecuente recetado fue el MTF (92%), siendo el MTF de liberación osmótica sostenida (MTF OROS, Concerta®) la formulación farmacéutica más frecuentemente prescrita (58%), seguida a partes iguales de del MTF 50:50 (Medikinet®) y MTF 70:30 (Equasym®), ambos con un 21% cada uno (ver Figura 9). Ninguno de los pacientes recibió como tratamiento de base formulaciones de MTF de liberación inmediata (Rubifen® o Medicebran®). Sin embargo éste fue prescrito hasta en un 60% de los los pacientes como refuerzo del MTF de liberación prolongada que tomaban de base, principalmente en aquellos que recibían formulaciones diferentes a MTF OROS.

Respecto a la dosificación, de forma global no hubo diferencias entre la dosis en mg/kg/día de MTF y LDX, la dosis osciló entre 0,5-1,36 mg por kg/día, con una dosis media de $0,9 \pm 0,17$ mg/kg/día (mediana 0,9 mg/kg/día).

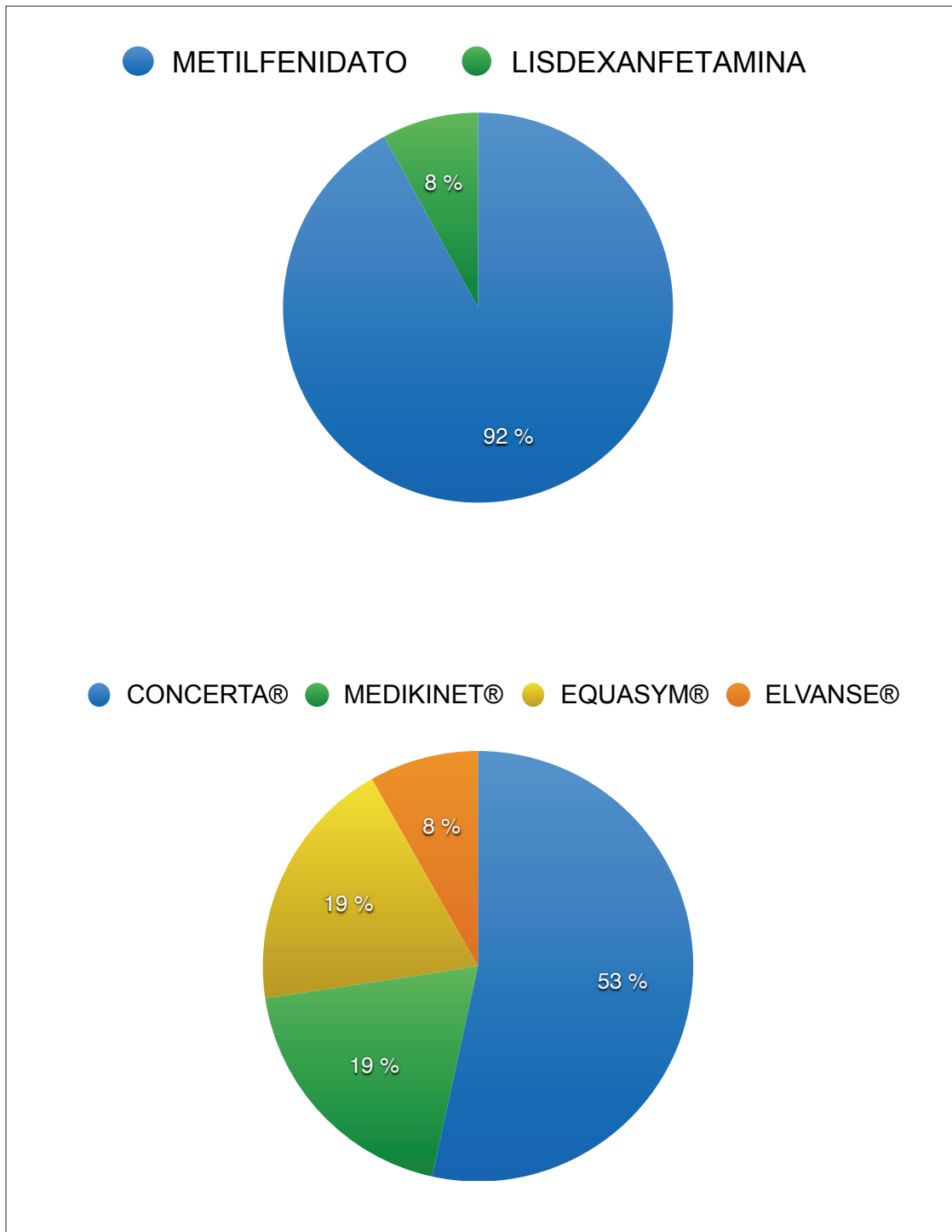


Figura 9. Distribución según tipo y subtipos de estimulantes.

Respecto a la tolerancia al fármaco, el 67,1% de los pacientes presentaron algún efecto adverso durante el periodo de seguimiento. Los más frecuentemente reportados fueron la hiporexia, seguida de los trastornos del sueño y tics. En general la mayoría fueron de carácter leve o moderados y ninguno de ellos supuso el abandono o cambio de tratamiento en este grupo de pacientes finalmente incluidos en el estudio.

Los efectos adversos más frecuentemente reportados se detallan en la Figura 10.

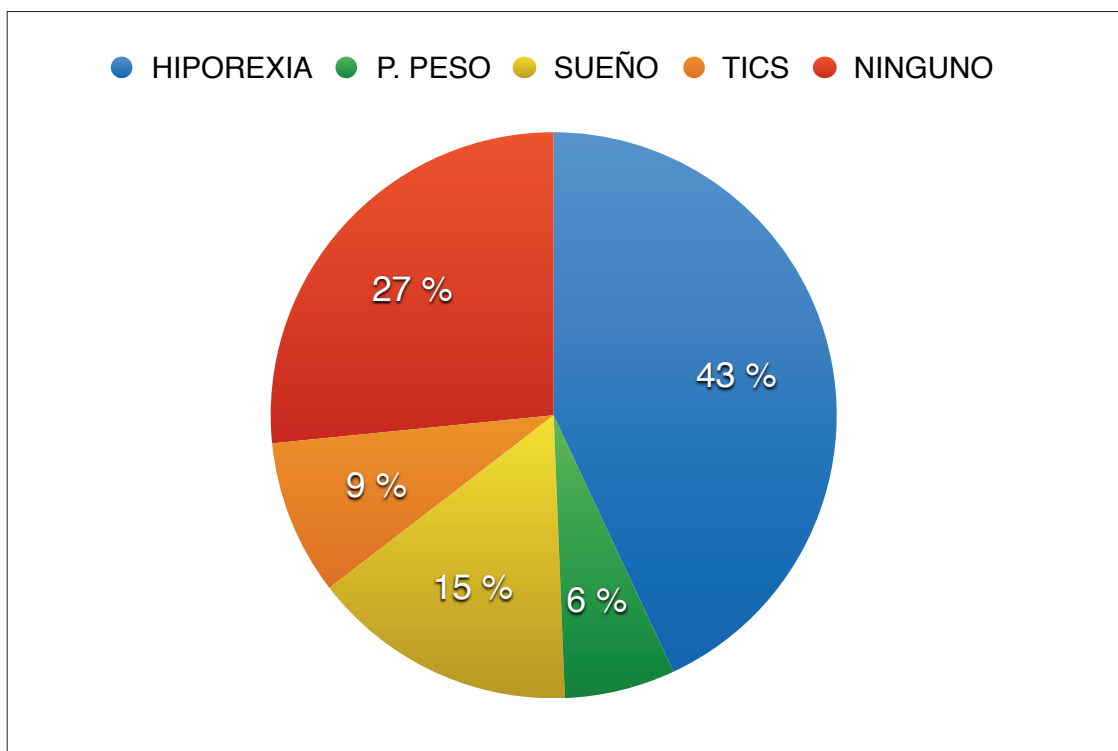


Figura 10. Principales efectos adversos descritos por los pacientes.

Nivel sociocultural del núcleo familiar

Respecto a la situación familiar y la toma de decisión de incorporarse al estudio según el cuidador principal, el 84,7% fueron madres con edades entre los $40,8 \pm 5$ años, casadas su mayoría (79,1%) y laboralmente activas (62,34%).

Desde el punto de vista sociocultural, y teniendo en cuenta a los dos progenitores, el 20,6% de la muestra tenía un nivel igual o inferior al primer ciclo de enseñanza general secundaria (Nivel elemental), un 40,3% había completado el 2º ciclo de enseñanza general o profesional secundaria (Nivel medio) y el 39,1% formación profesional superior, estudios universitarios o equivalentes (Figura 11).

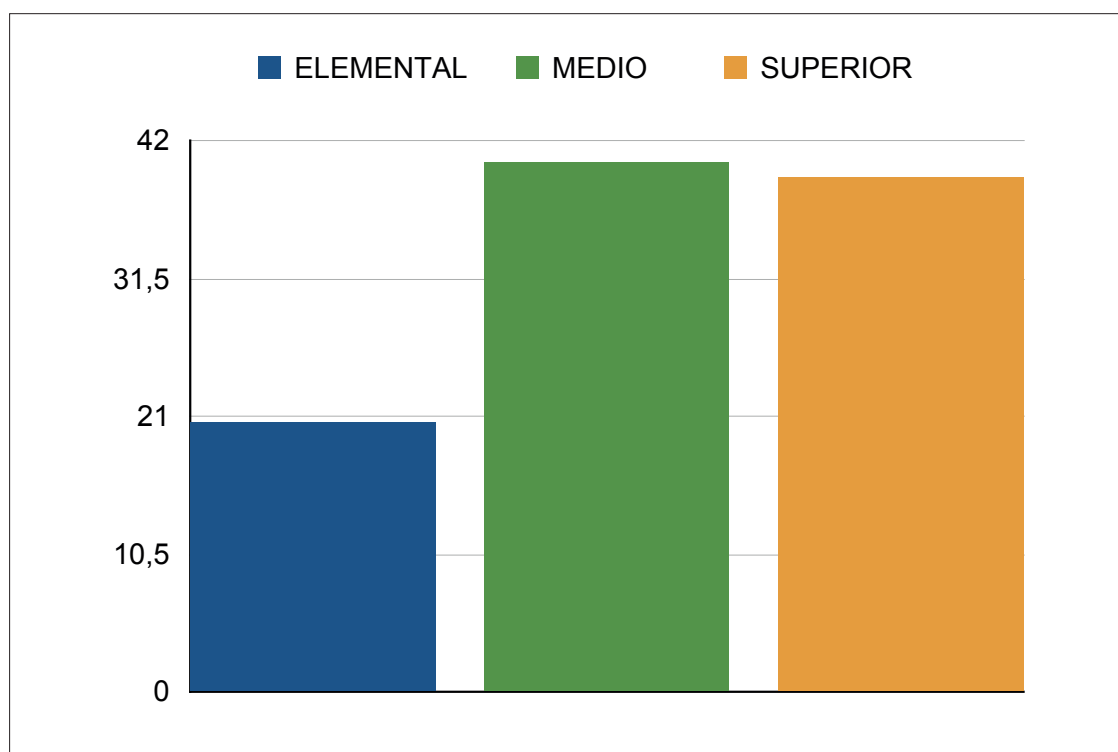


Figura 11. Nivel de estudios de los progenitores.

Estado cardiovascular al inicio del estudio

- a. **TA.** Todos los pacientes tuvieron unas cifras de TA tanto sistólicas como diastólicas normales en relación a su superficie corporal. La media de TAS en nuestra población de estudio fue de $104 \pm 8,7$ mmHg con rango entre 83-126 mmHg, y de $62,7 \pm 8,3$ mmHg con un rango de TAD entre 34-81 mmHg.
- b. **Ecografía estructural:** todos los pacientes incluidos en el estudio tuvieron un corazón estructuralmente normal. Situs solitus. Levocardia y levoapex. Drenajes venoso y sistemático normal. Buena contractilidad biventricular. Fosa oval cerrada. Septo interventricular íntegro. Válvulas AV normales y normofuncionantes. Válvula aórtica y pulmonar normales. Coronarias normales en su origen. Arco aórtico y tronco y ramas pulmonares de tamaño normal y sin aceleraciones a su través. No ductus aretriovenoso persistente (DAP). Pericardio normal.
- c. **Geometría ventricular izquierda:** no se encontraron alteraciones en ninguno de los pacientes incluidos en el estudio. Todos los parámetros estudiados (DdVI, PP, SIV, MVI) en nuestra muestra se encontraban dentro de la normalidad al inicio del estudio. En la Tabla VII y VIII se detallan la media y DE de los parámetros ecocardiográficos utilizados para definir la geometría y la masa ventricular calculada en modo M según la Formula Devereux, de forma global y en grupos distribuidos según la superficie corporal.
- d. **Función sistólica:** todos los pacientes incluidos tenían una función sistólica de VI y VD normal:
 - FE (%) media $67,7$ (57-81) $\pm 5,5$.
 - FA (%) media $37,2$ (29-49) $\pm 4,5$.
 - TAPSE medio $22,64$ (17-34) $\pm 2,48$ mm.

Tabla VII. Geometría ventricular en visita basal.

	Media	DE	Rango
DdVI (mm)	40	5,6	20-50,1
PP (mm)	5,37	1,12	3,8-10
SIV (mm)	5,63	1,28	3,3-10
MVI (g)	59,9	25,3	20,7-125

DdVI: diámetro diastólico del VI. PP: Pared posterior. SIV: septo interventricular. MVI: masa ventricular izquierda.

Tabla VIII. Masa ventricular ajustada a superficie corporal.

Superficie m ²	N	Media	Rango	DE
< 0,75	1	33,8	-	-
0,76-1	29	40	20-69	9,45
1,01-1,25	20	57,6	29,4-96,7	15,86
1,26-1,5	18	75	50-122	17
> 1,5	9	105	84,8-125	12,6

- e. **Función diastólica:** todos los pacientes incluidos tenían una función diastólica normal al inicio del estudio. Los datos concretos de todos los parámetros ecográficos de la población estudiada se detallan en la Tabla IX.

Tabla IX. Función diastólica basal.

	Media	Rango	DE
E (m/sec)	1,05	0,65-1,43	0,15
A (m/sec)	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

TD: tiempo de desaceleración; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica.

Evolución somatométrica durante el estudio

El porcentaje de pacientes delgados según el IMC se mantuvo estable al final del estudio con un 63% respecto del 64% inicial. Globalmente se produjo un descenso de $0,5 \pm 2,2$ puntos en el IMC. La distribución de la muestra según el IMC al final del estudio se detalla en la Figura 12.

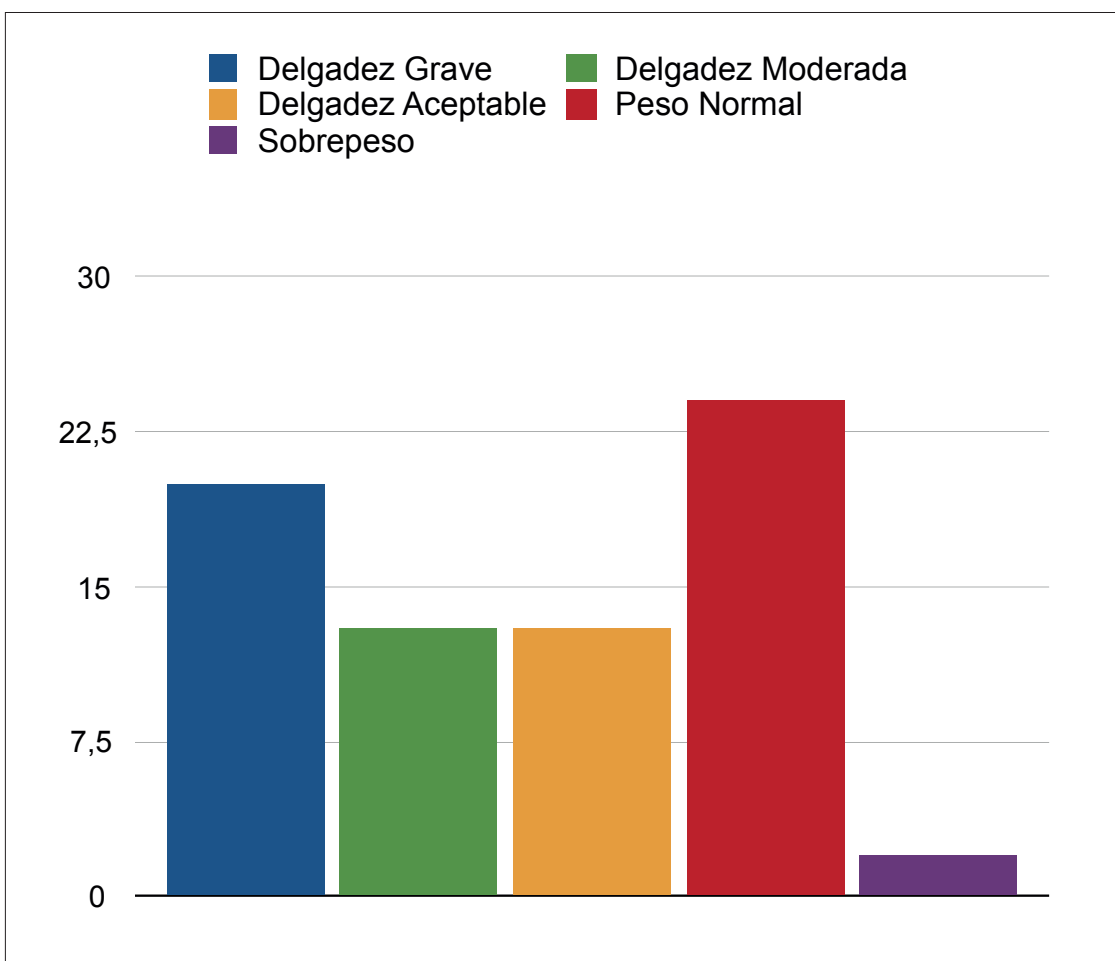


Figura 12. Distribución de la muestra según el Índice de Masa Corporal (IMC).

Evolución cardiovascular

- a. **Evolución de la TA:** se objetivó un incremento significativo (**p 0,004**) de la TAS de $3,7 \pm 9$ mmHg desde la situación basal hasta el último control. Sin embargo, este incremento de los valores medios de TAS no tuvieron ninguna repercusión clínica y todos los pacientes se mantuvieron dentro de los perceptibles normales ajustados a su edad, sexo y somatometría. La evolución de las cifras de TAS de la población estudiada se detallan de forma gráfica en las figuras 13 y 14.

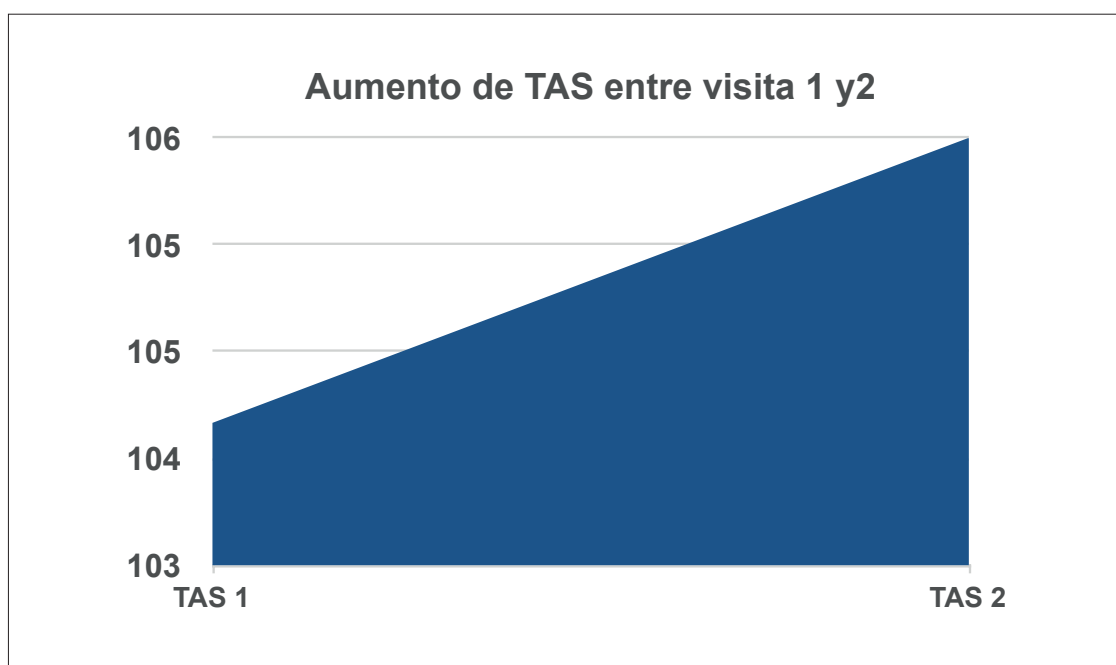


Figura 13. Gráfica de la evolución de los valores medios de tensión arterial sistólica (TAS) entre Visita 1 y 2.

También se objetivo un incremento medio de los valores de TAD de $2 \pm 11,5$ mmHg sin significación estadística ni clínica. Los datos de la evolución de la TAD en nuestra muestra se representan gráficamente en la figura 15.

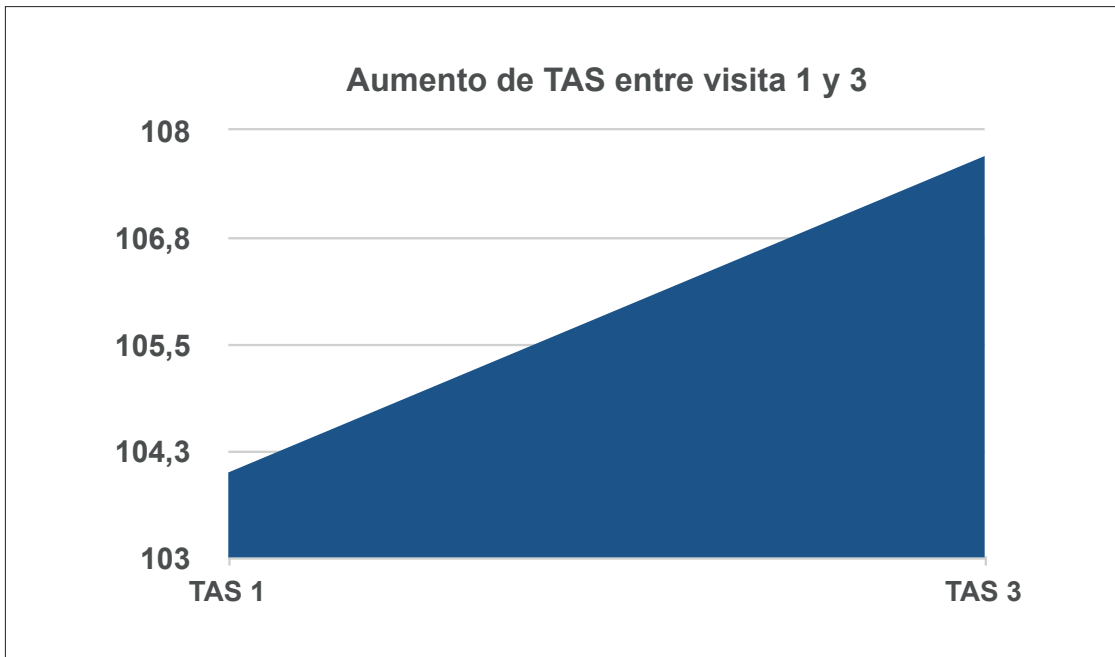


Figura 14. Gráfica de evolución de tensión arterial sistólica (TAS) media entre Visita 1 y 3.

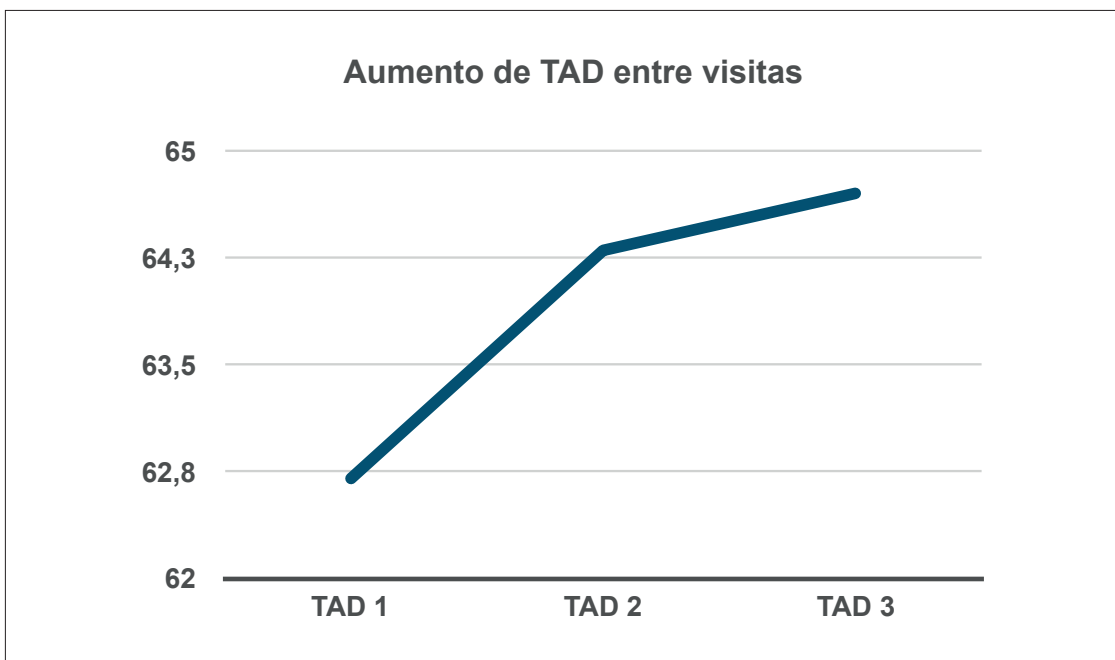


Figura 15. Gráfica de evolución de tensión arterial diastólica (TAD) media entre Visita 1 y 3.

En la Tabla X se resumen los datos comparativos de la evolución a lo largo del estudio de la TAS/TAD basada en las medias marginales estimadas de ambas y ajustadas según del Test de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Tabla X. Comparación de las cifras de TAS y TAD a lo largo del estudio basadas en las medias marginales.

	Difer. medias	Error Tip	valor p	Interval conf. 95%
TAS1 vs TAS3	-3,7	1,122	0,004	-6,4 / -0,962
TAD1 vs TAD3	-2,041	1,36	0,4	-5,4 / 1,3
Ajuste para comparaciones múltiples: Bonferroni.				

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

Respecto a la posibilidad de que el incremento de TAS y TAD fuera mayor cuanto más altas fueran las dosis de psicoestimulantes, y considerando como alta unas dosis $>0,9$ mg/kg/día y baja dosis $<0,9$ mg/kg/día, no encontramos diferencias significativas en el incremento de los valores medios de TAS/TAD (**p 0,667/0,424**) desde el inicio del estudio (V1-V3) según la dosis recibida.

Las medias marginales estimadas de TA para ambas dosis, su comparación por pares mediante el ajuste para comparaciones múltiples de Bonferroni y los gráficos del perfil, se detallan en las Tablas XI-XIV y las Figuras 16 y 17.

Tabla XI. Comparación de TAS medias según dosis de psicoestimulante.

Dosis mg/kg/día	Visita	TAS media	Intervalo confianza 95%
≤ 0,9	V1	106,17	103,23-109
	V2	108,69	105,8-111,58
	V3	109,58	106,9-112,25
> 0,9	V1	101,86	98,56-105,12
	V2	103,89	100,67-107,1
	V3	106,34	103,37-109,31

TAS: tensión arterial sistólica.

Tabla XII. Comparación de TAD medias según dosis de psicoestimulante.

Dosis mg/kg/día	Visita	TAD media	Intervalo confianza 95%
≤ 0,9	V1	65,3	62,5-68,1
	V2	66,2	63,8-68,6
	V3	66,2	62,8-69,6
> 0,9	V1	59,8	56,7-62,9
	V2	63	60,3-65,7
	V3	63,1	59,3-66,9

TAD: tensión arterial diastólica.

Tabla XIII. Evolución de las medias de TAS según dosis de estimulante.

Dosis mg/kg/día	Visita	Diferencia de medias	valor p	Intervalo confianza 95%
≤ 0,9	V1-V2	-2,528	0,28	(-6,2 / +1,1)
	V1-V3	-3,47	0,12	(-7,4 / +0,63)
> 0,9	V1-V2	-2,03	0,68	(-6,1 / +2)
	V1-V3	-4,48	0,052	(-8,99 / +0,03)

TAS: tensión arterial sistólica.

Tabla XIV. Evolución de las medias de TAD según dosis de estimulantes.

Dosis mg/kg/día	Visita	Diferencia de medias	valor p	Intervalo confianza 95%
≤ 0,9	V1-V2	-0,89	1,00	(-5,26 / +3,48)
	V1-V3	-0,89	1,00	(-5,7 / +3,98)
> 0,9	V1-V2	-3,17	0,34	(-8,04 / +1,7)
	V1-V3	-3,27	0,42	(-8,7 / +2,1)

TAD: tensión arterial diastólica.

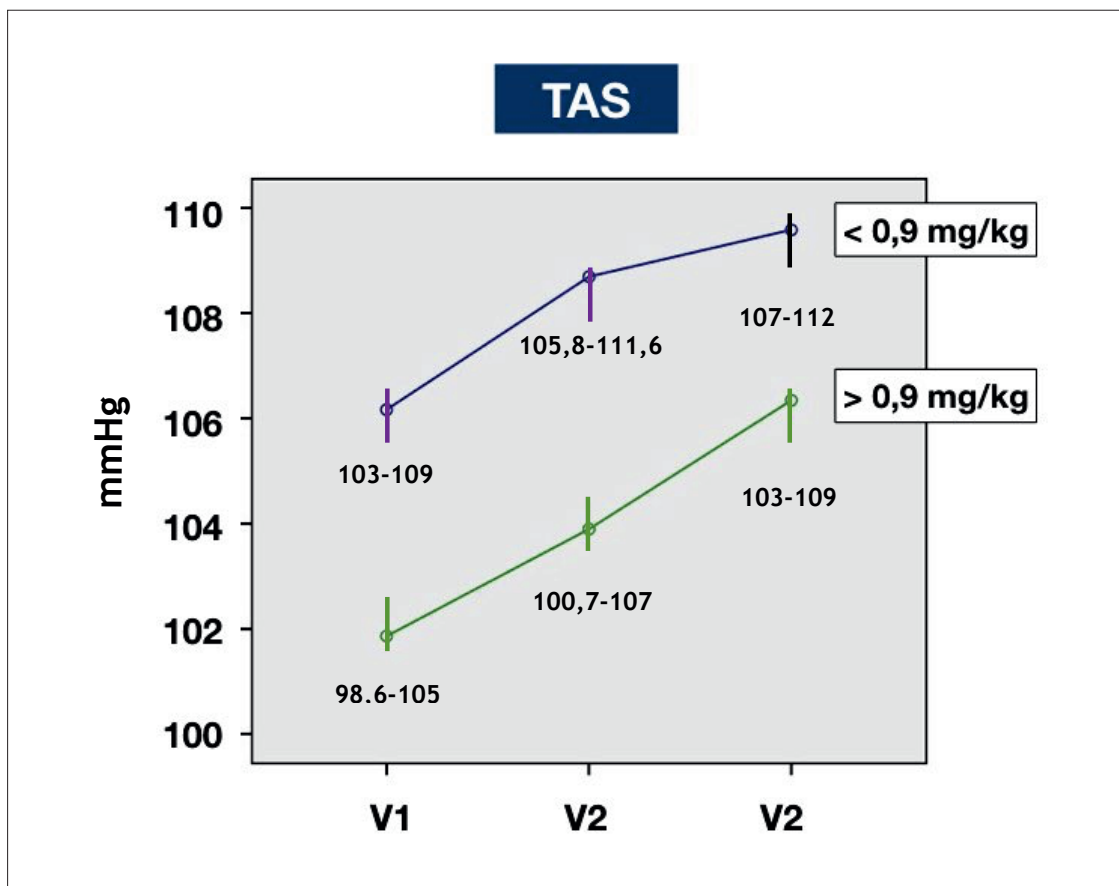


Figura 16. Gráfico del perfil de la tensión arterial sistólica (TAS) según la dosis de estimulante. No encontramos diferencias significativas en el incremento de los valores medios de TAS entre V1-V3 según la dosis de psicoestimulantes recibida (**baja: p 0,12 vs alta p 0,052**).

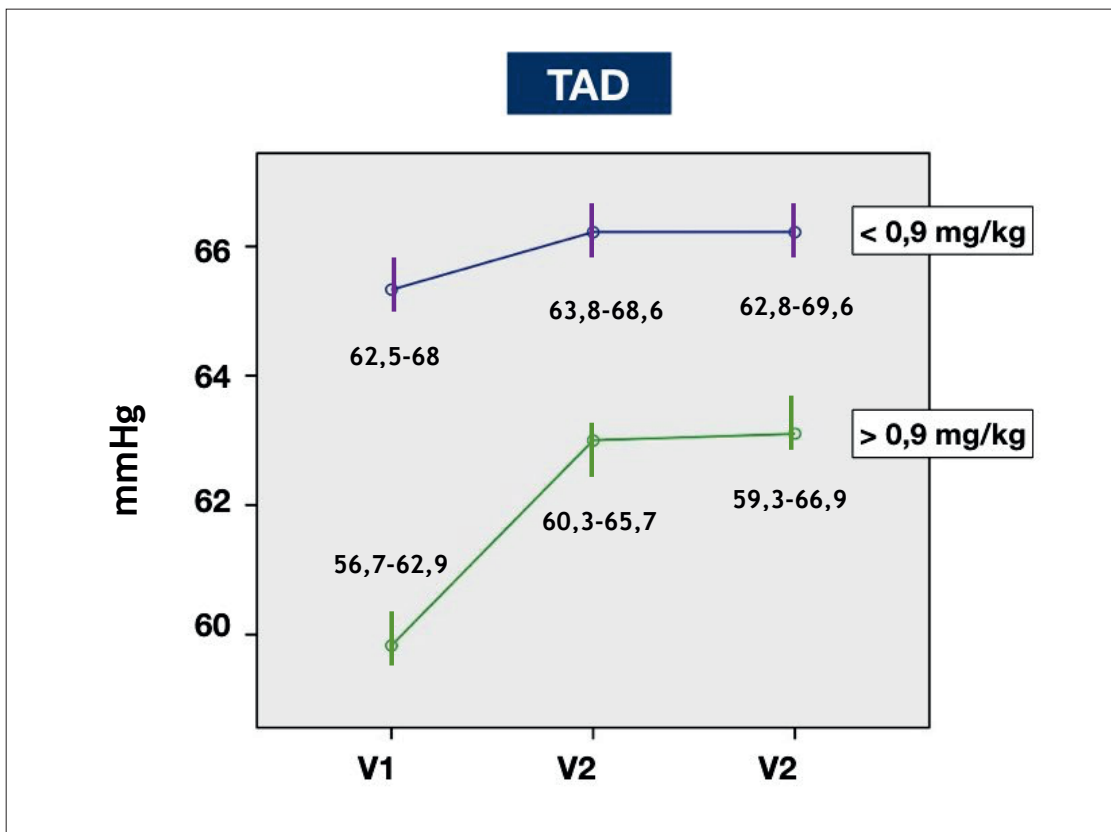


Figura 17. Gráfico del perfil de la tensión arterial diastólica (TAD) según la dosis de estimulante. No encontramos diferencias significativas en el incremento de los valores medios de TAD entre V1-V3 según la dosis de psicoestimulantes recibida (baja: $p = 1$ vs alta $p = 0,42$).

- b. **Ecografía estructural:** se mantuvo normal en todos los controles ecocardiográficos.
- c. **Geometría ventricular:** no se encontraron alteraciones en ninguno de los pacientes incluidos al final del estudio. Los datos evolutivos obtenidos en nuestra muestra se detallan en la Tabla XV.
- d. **Función sistólica:** todos los parámetros relacionados con la función sistólica de ambos ventrículos se mantuvieron estables al final del estudio respecto de la situación basal. Por tanto no existió diferencia entre el tipo ni la dosis de

psicoestimulante pautado. La evolución de los parámetros ecocardiográficos utilizados para la descripción de la función sistólica de ambos ventrículos se detallan en la Tabla XVI.

Tabla XV. Evolución de la geometría ventricular izquierda.

	V1	V2	V3	p (V1-V3)
DdVI (mm)	40 ± 5,6	43 ± 5,6	47 ± 5,8	0,246
PP (mm)	5,37 ± 1,12	5,4 ± 0,9	5,45 ± 1	1,00
SIV (mm)	5,63 ± 1,28	5,61 ± 1	5,5 ± 1	1,00
MVI (g)	59,9 ± 25,3	61 ± 26,4	61,96 ± 25,7	0,61

DdVI: diámetro diastólico del VI. PP: Pared posterior. SIV: septo interventricular. MVI: masa ventricular

Tabla XVI. Evolución de la función sistólica.

	V1	V2	V3	p (V1-V3)
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

FE%: fracción de eyección. FA%: fracción de acortamiento. TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspideo.

- e. **Función diastólica:** respecto a la evolución de los parámetros ecográficos de función diastólica, **se objetivaron alteraciones en la relajación con un aumento**, que aunque ligero, fue **progresivo y significativo del TRIV (p 0,046)** (Figura 18). El porcentaje de pacientes TRIV alargado se incrementó desde el 17% (V1) hasta un 31% al final del estudio (V3), (ver Figura 19).

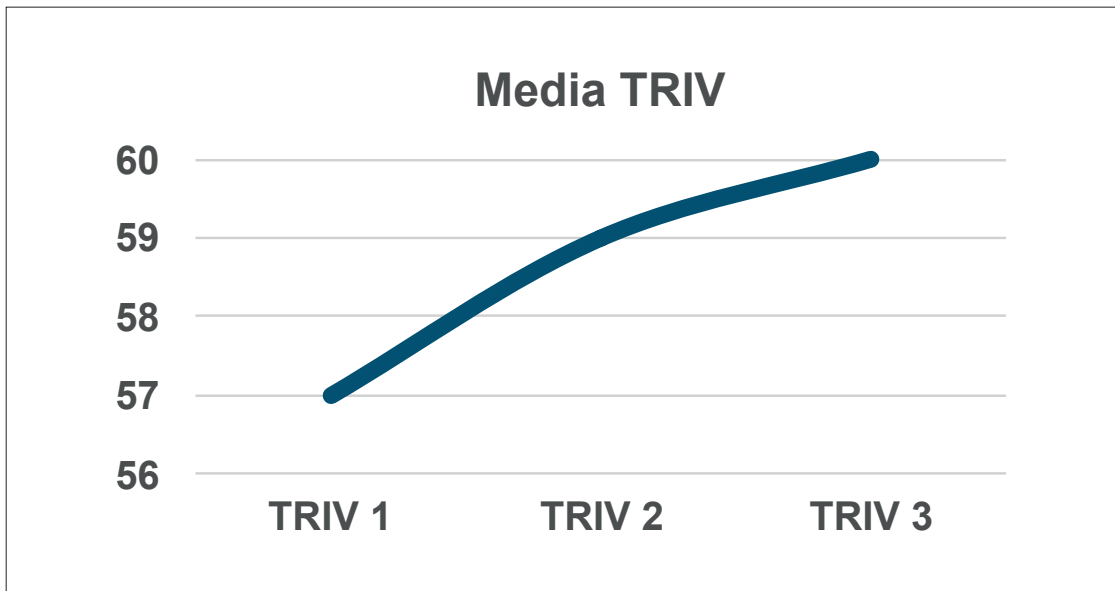


Figura 18. Evolución de los valores medios del tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) a lo largo del estudio.

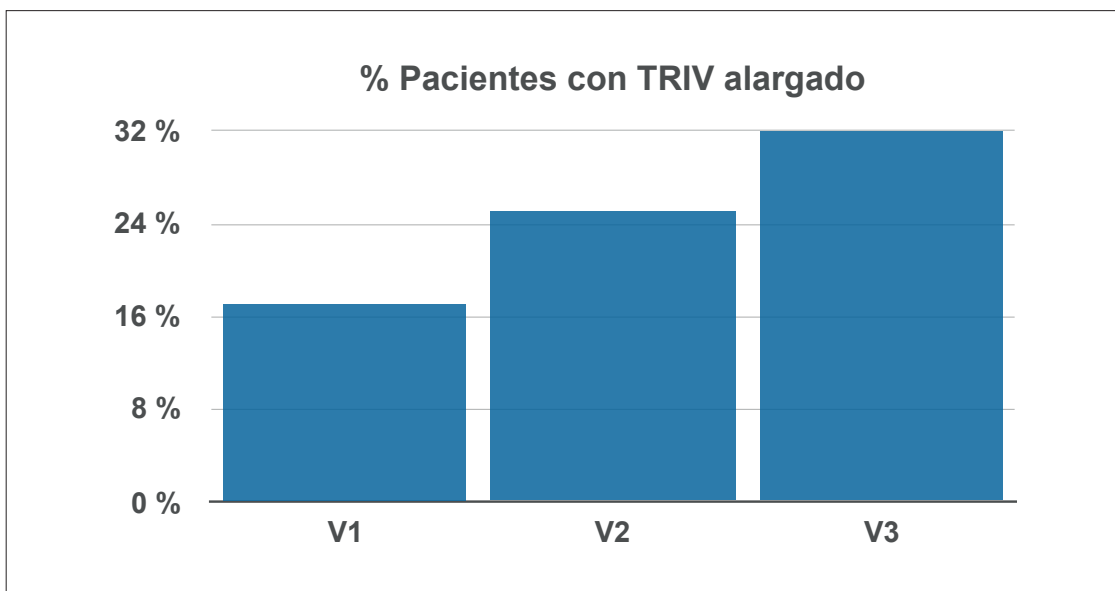


Figura 19. Evolución del porcentaje de pacientes con el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) prolongado.

Sin embargo, el incremento significativo del TRIV fue independiente de la dosis (alta vs baja) del psicoestimulante prescrito para el tratamiento del TDAH (p 0,672 vs 0,42).

No encontramos alteraciones evolutivas en los parámetros relacionados con la distensibilidad del VI ni con las presiones diastólicas tempranas. Aunque se encontraron variaciones significativas en el TD (p 0,016) (Figura 20), éstas 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 (Figura 21), y tampoco se objetivaron variaciones significativas en la relación E/E'. Estos valores fueron igualmente normales, independientemente de la dosis de psicoestimulante.

Los resultados evolutivos de todos los parámetros de función diastólica evaluados se detallan en la Tabla XVII.

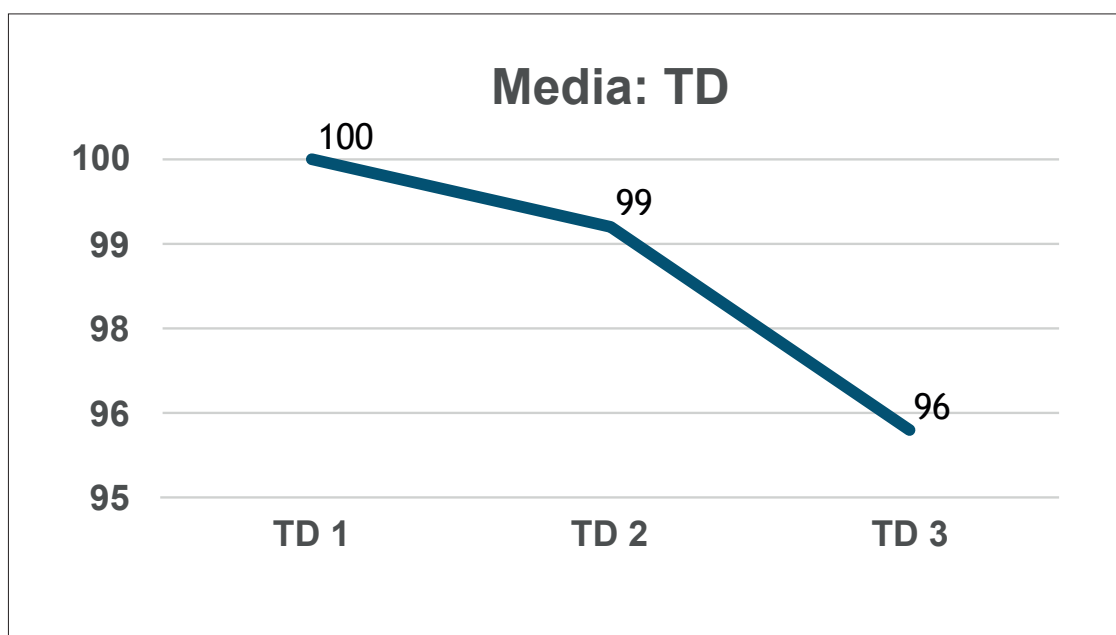


Figura 20. Representación gráfica del TD medio durante el seguimiento.

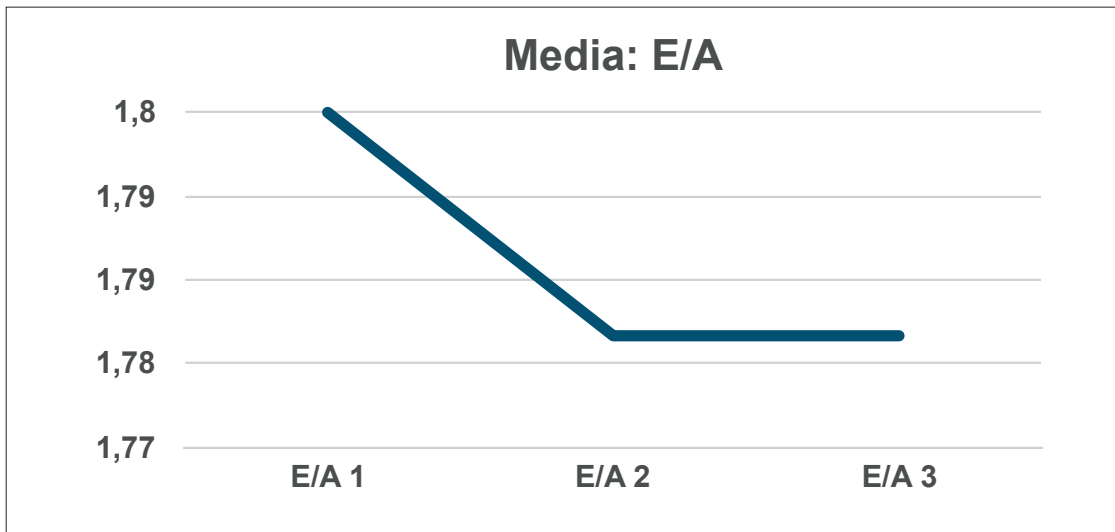


Figura 21. Representación gráfica de la relación E/A media durante el seguimiento.

Tabla XVII. Evolución de los diversos parámetros de función diastólica evaluados durante el estudio.

	V1	V2	V3	p (V1-V3)
E (m/sec)	1,05 ± 0,15	1,01 ± 0,16	1,03 ± 0,16	1,00
A (m/sec)	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

TD: tiempo de desaceleración; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica.

Resultados de empoderar pacientes mediante Coaching como tratamiento asociado al farmacológico

Los resultados del objetivo secundario han sido publicados en la revista *Neurología* (García Ron A, Serrano Grasa R, Blanco Lago R, Huete Hernani B, Pérez Martínez DA. Pilot study of the efficacy of empowering patients through coaching as a complementary therapy in attention deficit hyperactivity disorder. *Neurologia*. 2016; 31: 83-8) y pueden consultarse detalladamente en el Anexo 1.

9. DISCUSIÓN

En nuestro conocimiento, el presente trabajo constituye el primer estudio que ha valorado de forma prospectiva y a medio plazo (36 meses) la repercusión cardiovascular del tratamiento con psicoestimulantes utilizando ecocardiografía estructural y funcional, en busca de algún marcador precoz de alteración de las propiedades funcionales del VI secundarias al aumento de TA sostenida que experimentan los pacientes tratados con estimulantes a largo plazo.

A diferencia del resto de los estudios publicados sobre el riesgo cardiovascular asociado al tratamiento con psicoestimulantes, limitados a describir la influencia de los mismos sobre la FC y TA²⁴⁻³⁸ o el riesgo de eventos cardiovasculares graves (muerte súbita, arritmias, infarto agudo de miocardio, etc.), nuestro estudio da un paso más allá en busca de parámetros ecocardiográficos sugerentes de alteraciones precoces de las propiedades funcionales del corazón, secundarias al efecto simpaticomimético que ejercen los estimulantes de forma mantenida sobre el sistema nervioso periférico (aumento de FC y TA).

Para ello diseñamos un protocolo de evaluación estructural y funcional en el laboratorio de ecocardiografía, centrando la atención principalmente sobre los parámetros de función diastólica indicativos de estadios precoces de disfunción (alteraciones de la relajación).

Los resultados obtenidos, aunque lejos de demostrar una clara disfunción diastólica, si sugieren una influencia negativa del tratamiento crónico con psicoestimulantes sobre las propiedades funcionales diastólicas del VI. Por tanto, consideramos que la implicación clínica de los mismos puede resultar de enorme interés en diversos escenarios.

- 1º. La seguridad cardiovascular de los diversos tratamientos estimulantes disponibles para el TDAH no está bien establecida a largo plazo.
- 2º. La prevalencia de muerte por patología cardiovascular ha aumentado mundialmente en los últimos años, especialmente debido a la incorporación de los malos hábitos de vida y los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) propios de las sociedades avanzadas. Su prevención constituye la asignatura pendiente de las sociedades médicas y los gobiernos, cuyas medidas hasta ahora se muestran insuficientes. En este sentido resulta muy importante hacer especial hincapié en la necesidad de estimar el riesgo cardiovascular en la población infantil e intervenir al menos en los factores de riesgo cardiovascular modificables (FRCV) como la hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, obesidad, el tabaquismo, sedentarismo y diversos factores psicosociales.

Puesto que los pacientes con TDAH presentan con más frecuencia varios de estos FRCV (HTA, obesidad, sedentarismo, tabaquismo y múltiples factores psicosociales desfavorables) respecto a la población general, debemos considerarlos como una población de riesgo, y plantear la necesidad de realizar estudios bien diseñados que evalúen el impacto del tratamiento con psicoestimulantes como FRCV modificable a largo plazo.

- 3º. Se necesitan más estudios prospectivos que valoren los datos obtenidos, sobre todo en adultos que hayan tomado o estén en tratamiento con psicoestimulantes.

9.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El MTF es un psicoestimulante disponible en la Unión Europea (UE) desde la década de los 50s, sin embargo, su prescripción en los países occidentales se ha disparado en la última década. El Reino Unido experimentó un crecimiento en más de un 56% desde 2007¹⁰², encontrándose un patrón similar de crecimiento en la prescripción de MTF en otros países europeos como Alemania, Suecia, Suiza y España¹⁰³⁻¹⁰⁶.

Si añadimos al rápido incremento de su prescripción para el tratamiento del TDAH, una posible extensión de la indicación fuera de ficha técnica (“off label”) como por ejemplo en pacientes con daño cerebral adquirido¹⁰⁷, epilepsia¹⁰⁸ o en pacientes de Alzheimer¹⁰⁹ y el incremento significativo del uso ilícito¹¹⁰ como suplementos para mejorar el rendimiento cognitivo de personas sanas (“píldoras inteligentes”) o como agentes para bajar de peso^{111,112}, el porcentaje de pacientes potencialmente expuestos en todos los rangos de edad va a aumentar significativamente en los próximos años.

Sin embargo y a pesar de su amplia prescripción a nivel mundial, el perfil de efectos adversos del fármaco, sobre todo 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 2009¹¹³, se concluyó que en general, el beneficio del tratamiento con MTF superaba el riesgo cuando se prescribía a niños con TDAH a partir de los 6 años. Sin embargo hizo recomendaciones para estandarizar su prescripción y el suministro de información de seguridad en todos los estados miembros de la Unión Europea (UE). Es importante destacar que el informe también indicó que se necesitaban más datos sobre los efectos a largo plazo de la MPH en niños y adolescentes y que deben realizarse más estudios para investigar su repercusión en (1) el crecimiento

y desarrollo; (2) la salud neurológica; (3) psiquiátrica; (4) el desarrollo sexual y fertilidad y (5) los efectos cardiovasculares en adultos que han tomado o lo están tomando MPH.

Estudios realizados con psicoestimulantes de abuso como la metanfetamina, sugieren un efecto cardiotóxico de los mismos secundario a su efecto sobre las catecolaminas (NA y DP) en el sistema nervioso periférico. El aumento de la TA y FC junto con la vasoconstricción que asocia, genera un desequilibrio entre el aumento de las necesidades de O₂ a nivel cardíaco y la baja disponibilidad del mismo¹³⁸⁻¹⁴³. Además, niveles excesivos de catecolaminas pueden causar necrosis del músculo cardíaco, fibrosis o aumento en el tamaño de las células cardíacas (hipertrofia)^{139,144-145}.

Si partimos de la base de que tanto el MTF como la LDX han mostrado tener, por su mecanismo de acción, un efecto similar a los estimulantes de abuso sobre el sistema nervioso periférico (aumento de la TA, la FC y un efecto inotrópico positivo^{146,147}) y aunque no exista evidencia de que estos fármacos condicionen un incremento del riesgo cardiovascular, al menos en jóvenes sanos¹⁴⁸, parece razonable al menos plantear estudios a largo plazo que evalúen las posibles consecuencias cardiovasculares a largo plazo.

La HTA es uno de los factores de riesgo cardiovascular modificables más conocidos y la principal causa de muerte según la Organización Mundial de la Salud¹⁴⁹. Estudios longitudinales en población infantil han mostrado que los niños con HTA son propensos a convertirse en adultos hipertensos con elevado riesgo cardiovascular¹⁵⁰⁻¹⁵⁵. En los niños, los aumentos tanto fisiológicos como patológicos de la presión arterial modifican progresivamente la geometría del ventrículo izquierdo, siendo la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y la disfunción diastólica el tipo de daño cardíaco más documentado¹⁵⁰.

Varios estudios han encontrado en niños con HTA primaria parámetros estadísticamente significativos en estudios ecocardiográficos con Doppler tisular, que indican disfunción diastólica del VI¹⁵⁶. La disfunción diastólica del VI con restricción en el llenado ventricular izquierdo se considera un sello de la enfermedad cardíaca hipertensiva, sin embargo, un estudio reciente mostró que sólo una cuarta parte de los adolescentes con hipertensión esencial había sido examinada con ecocardiografía¹⁵⁶.

Por todo esto, si tenemos en cuenta que el mecanismo de acción intrínseco de los psicoestimulantes puede aumentar la TA, y que este aumento mantenido en de forma prolongada en el tiempo podría alterar la estructura y propiedades funcionales del VI, parece justificado la preocupación existente por su seguridad cardiovascular¹⁵⁷⁻¹⁶⁰ y el diseño de un estudio prospectivo como el nuestro que valore parámetros de función diastólica como marcadores precoces de repercusión funcional a largo plazo en pacientes que inician tratamiento con psicoestimulantes.

9.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

9.2.1 Objetivo principal

A pesar de la utilización de unos criterios de exclusión tan estrictos, obtuvimos una muestra considerable respecto a estudios similares (función diastólica) realizados en otras patologías crónicas como la DM, HTA esencial o IRC¹²³⁻¹³⁷.

Desde el punto de vista epidemiológico y al igual que lo descrito en la literatura¹⁻⁵, la mayoría de los pacientes incluidos fueron varones, con una relación de 3:1 y una edad media en torno a los 9 años.

Sin embargo, nuestra población presentó algunas particularidades.

- El subtipo más frecuente fue el TDAH inatento con una prevalencia muy superior (56%) a lo descrito en otros estudios (15-30% según el sexo)¹⁶¹. La explicación del aumento del subtipo inatento respecto al combinado se basa en dos motivos fundamentales:
 - 1º. El estricto **diseño del estudio** que impedía empezar el tratamiento hasta que no se hubiera realizado la primera valoración cardiológica. Por este motivo 11 pacientes con subtipo combinado incluidos en V0 y debido a su “urgencia terapéutica”, rehusaron acudir a V1 y por tanto fueron excluidos.
 - 2º. Las comorbilidades: los trastornos de conducta de tipo externalizante, por ejemplo el TND, fueron más frecuentes en el subtipo combinado y muchos de ellos precisaron de otros tratamientos farmacológicos añadidos a los psicoestimulantes para controlar su sintomatología, por ejemplo neurolépticos, y por tanto fueron excluidos.
- La **comorbilidad**: Aunque obtuvimos un porcentaje de pacientes con trastornos comórbidos similar a lo descrito en otras poblaciones estudiadas¹⁶¹,

su distribución y frecuencia fue muy diferente, primando los trastornos del aprendizaje sobre los trastornos de conducta (40% vs 18%). Su explicación podría basarse en los mismos 2 pilares que justifican el predominio del sub-tipo inatento.

Respecto al tratamiento, el psicoestimulante más frecuentemente prescrito fue el MTF a dosis intermedias (dosis media de 0,9 mg/kg/día) con un predominio absoluto de las formas de liberación prolongada sobre las de liberación inmediata (100% vs 0%). Aunque no era un objetivo del estudio, podemos decir que el tratamiento con psicoestimulantes fue útil en la reducción de los síntomas nucleares y solo el 4,4% de los pacientes abandonaron el estudio por falta de eficacia del tratamiento. Además fue bien tolerado y aunque el porcentaje de pacientes que presentaron algún efecto adverso durante el seguimiento fue alto (67%), la mayoría fueron leves o moderados y su repercusión no superó el beneficio del tratamiento, por lo que solo en el 10% de los pacientes condicionaron la suspensión o cambio de medicación. Las características y distribución de los efectos adversos de nuestra muestra fueron los esperados^{52,161,162} (hiporexia, pérdida de peso, trastornos del sueño, tics, cefalea, etc.) y no encontramos diferencia entre las distintas formulaciones de MTF ni entre estimulantes (MTF vs LDX).

Por su posible influencia en el objetivo principal del estudio, es decir, el riesgo cardiovascular a largo plazo, merece la pena comentar dos aspectos más de las características de la población incluida:

- 1º. Desde el punto de vista antropométrico y según el IMC, la mayoría de los pacientes incluidos eran delgados (64,4%), siendo el grupo más frecuente aquellos con un IMC <16, es decir, con una delgadez grave. Además y al igual que lo descrito en otros estudios realizados a nivel nacional¹⁶³, aunque el porcentaje de pacientes clasificados como delgados según el IMC (<18,49)

se mantuvo estable hasta el final del estudio, de forma global se produjo un descenso de $0,5 \pm 2,2$ puntos en el IMC a expensas principalmente de una ligera pérdida de peso.

La importancia del dato radica en que el exceso de peso, sobre todo en rango de obesidad (índice de masa corporal ≥ 30), 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 hipertensión, la diabetes o la dislipemia (especialmente hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL y aumento de LDL), la aparición de hipertrofia ventricular, y aumenta los niveles de marcadores de inflamación sistémica¹⁶⁴⁻¹⁷¹. 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 (por ser un criterio de exclusión) ni sus FRCV asociados, puede reforzar los resultados obtenidos al disminuir algunas variables de confusión y modificadoras del efecto que a largo plazo pueden tener influencia sobre la función diastólica del VI.

- 2º. Desde el punto de vista psicosocial aunque todos los pacientes incluidos pertenecían a un área suburbana de la Comunidad de Madrid, casi el 80% de los padres tenían un nivel de estudios medio o superior y mantenían su matrimonio estable (79,1%). Sin embargo el porcentaje de cuidadores laboralmente inactivos estuvo cerca del 40%, lo cual estaba muy por encima de las tasas de paro a nivel nacional. Estos datos también son importantes puesto que los entornos más desfavorecidos desde el punto de vista socioeconómico muestran un peor estado de salud durante toda la vida y de forma universal respecto a las familias más ricas¹⁷²⁻¹⁷⁴. La pobreza, la marginación social, la depresión, el estrés laboral y/o familiar y determinados tipos de personalidad

se asocian de manera independiente a un aumento del riesgo cardiovascular y también guardan una estrecha relación directa con el TDAH¹⁷⁴.

Al igual que los adultos, los niños procedentes de entornos desfavorecidos tiene un aumento de la morbimortalidad cardiovascular en relación con la desventaja socioeconómica¹⁷⁵.

Si tenemos en cuenta que hay evidencia de una asociación entre TDAH y bajo nivel socioeconómico tanto desde el punto de vista etiológico como del pronóstico social del mismo a largo plazo, y que el estatus socioeconómico bajo en niños se ha relacionado con un mayor riesgo de hipertrofia y alteraciones de función diastólica del VI a largo plazo (3 décadas)¹⁷⁵⁻¹⁸⁰, debemos plantearnos, de cara a la interpretación final de los resultados si el nivel socioeconómico de nuestra población es suficientemente bajo como para ser una variable modificadora del efecto a largo plazo.

Respecto al objetivo principal del estudio (repercusión cardiovascular de los psicoestimulantes) parece importante comentar diversas cuestiones de nuestros resultados.

1. Puesto que todos los estimulantes utilizados en el tratamiento del TDAH son agentes simpaticomiméticos que aumentan la transmisión noradrenérgica y dopaminérgica, como era de esperar, y al igual que la evidencia disponible sobre el tema^{27,37,68}, encontramos un incremento progresivo de la TAS/TAD en los diversos controles realizados a los pacientes incluidos de hasta $3,7 \pm 9$ mmHg y $2 \pm 11,5$ mmHg para la TAS y TAD respectivamente, siendo significativa en el caso de la TAS y sin significación estadística ni clínica para TAD.

A diferencia del resto y partiendo de la hipótesis aún no demostrada de que una dosis más alta de estimulantes pudiera tener una influencia mayor

sobre la TA que una dosis más baja¹⁸⁰, comparamos los datos de TAS/TAD de pacientes en tratamiento con dosis altas (>0,9 mg/kg/d) vs dosis bajas (<0,9 mg/kg/d), no encontrando diferencias significativas entre ambas. Con estos resultados podríamos sugerir que que con las dosis empleadas en niños, es el psicoestimulante el causante del incremento de la TA, independientemente de la dosis.

Aunque para las mediciones de TA seguimos las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología⁷³ y de Hipertensión^{74,122}, y como hemos dicho, los resultados son similares a lo disponible en la literatura respecto al tema, pensamos que nuestros resultados deben ser interpretados con cautela al ser el MAPA de TA el método ideal para monitorizar los cambios de TA en estos pacientes, lo cual desde el punto de vista económico, teniendo en cuenta que no dispusimos de ninguna financiación y que debíamos optimizar los recursos públicos, fue imposible llevar a cabo a pesar de su disponibilidad en nuestro centro.

2. En nuestro conocimiento es el primer estudio que valora a medio plazo la repercusión de los psicoestimulantes sobre las propiedades tanto estructurales como funcionales cardiacas. Durante el seguimiento de los pacientes incluidos no tuvimos ningún evento cardiovascular grave que condicionara la suspensión del tratamiento. Como era de esperar, no objetivamos en ningún estudio ecocardiográfico cambios desde el punto de vista estructural. La geometría ventricular se mantuvo estable en todos los pacientes, y no encontramos datos que sugirieran aumento en el tamaño (hipertrofia) del VI. Tampoco encontramos variación de la función sistólica ni del VD ni del VI manteniéndose el TAPSE y tanto la FE% como la FA respectivamente estables al final del estudio.

Mención aparte merece la descripción de la evolución de las propiedades diastólicas del VI por ser la variable más importante del estudio y por los resultados obtenidos.

Para su evaluación utilizamos un protocolo similar al de otros estudios realizados en población pediátrica con patología crónica como HTA esencial, DM-I o IR, que valoraran función diastólica como signo precoz de afectación cardiovascular, y utilizamos los mismos criterios para definir la disfunción diastólica (E/E' ratio > 8 or E/A ratio $< 1,0$)^{115,124,126-137}.

En el tiempo de seguimiento ningún paciente incluido cumplió criterios de disfunción diastólica, sin embargo y según la hipótesis que planteamos al inicio del estudio, objetivamos indicadores ecocardiográficos de relajación anormal con un aumento discreto, pero progresivo y significativo del TRIV.

No observamos variación significativa en los parámetros relacionados con la distensibilidad del VI ni con las presiones diastólicas tempranas. Aunque se encontraron variaciones significativas en el TD ($p 0,016$), éstas 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' .

Teniendo en cuenta que no hubo ningún evento cardiovascular grave y que no encontramos alteraciones estructurales, ni parámetros ecocardiográficos suficientemente alterados como para hablar de disfunción sistólica ni diastólica durante los tres años de seguimiento, podríamos concluir que al menos en este tiempo, ambos psicoestimulantes (MTF y LDX) podrían ser considerados como fármacos seguros desde el punto de vista cardiovascular.

Sin embargo, aunque es cierto que la relación E/E' se considera la mejor medida ecocardiográfica de la función diastólica en la estimación de las presiones de llenado del VI¹⁸¹, y que en ningún caso se vio alterada. Nuestra hipótesis experimental planteaba la posibilidad de alteraciones principalmente de la relajación en el contexto de un posible aumento de TA mantenida en el tiempo lo cual se ha cumplido.

Un incremento en la poscarga o la carga sistólica tardía, retrasa la relajación miocárdica y podría influir en las presiones de llenado del VI, sin embargo aunque fue claro el aumento, ningún paciente tuvo cifras de TAS/TAD en rango de HTA y esto pudo condicionar que no se modificara ningún otro parámetro ecocardiográfico.

Teniendo en cuenta que los cambios que producen los psicoestimulantes en la TA no se traducen automáticamente en un efecto cardiovascular clínicamente relevante como pueda ser una HTA, pensamos que los datos obtenidos en nuestro estudio, y que pueden ser indicativos de estadios precoces de disfunción (alteraciones de la relajación), son relevantes y abren la puerta a nuevas investigaciones sobre la seguridad cardiovascular a más largo plazo de los psicoestimulantes, en una población que como hemos mencionado anteriormente asocia con más frecuencia varios FRCV modificables como HTA, obesidad, sedentarismo¹⁸², tabaquismo¹⁸³ y múltiples factores psicosociales desfavorables.

9.2.2 Objetivo secundario

Los modelos emergentes en cuanto a la prestación de atención sanitaria, indican que los pacientes se benefician de la participación en su propio cuidado. Sin embargo, existen escasas investigaciones para describir los mecanismos a través de los cuales se produce la capacitación en el proceso de la misma.

Empoderar en salud, es un modelo innovador de cuidados utilizado en pacientes con enfermedades crónicas que se basa en la educación de automanejo. Supone para el paciente la adquisición de una adecuada formación e información sobre su patología y la participación de forma activa en la toma de decisiones que afectan a su salud, corresponsabilizándole de las mismas y estableciendo sinergias entre el médico, paciente, familia y cuidador. El objetivo es mejorar la independencia del binomio paciente/cuidador, el cuidado y la seguridad del paciente y su adherencia al tratamiento.

Mediante el Coaching, activamos las motivaciones del paciente, cambiamos su actitud hacia la enfermedad y facilitamos la adherencia al tratamiento trabajando sobre sus necesidades y problemas, de una manera dinámica y personal que estable una relación única y fuerte que les guía hacia el cambio.

Los resultados obtenidos en el estudio, sugieren que el Coaching podría ser un método útil como tratamiento asociado en el TDAH. La mayoría de los paciente consiguieron una reducción del los síntomas mayor del 35% y una mejora en su calidad de vida y la de sus familias. El beneficio se observó desde las primeras sesiones debido principalmente al cambio de actitud de los padres y su forma de ver la enfermedad. Este cambio ayudó a crear un sistema de engranaje adecuado entre los niños y sus familiares, haciéndolos partícipes del conocimiento y tratamiento del niño.

El Coaching fomenta un círculo virtuoso según el cual el cambio de actitud de los padres en la manera de afrontar el problema de su hijo, genera en el niño un mayor compromiso en el desarrollo de rutinas y en la adherencia al tratamiento. A lo largo de las sesiones, la mejoría no se limitó a la calidad de vida y las dificultades a lo largo del día, sino también en la mejoría de los síntomas nucleares y los resultados académicos. Además, cuando las familias continuaron

los hábitos adquiridos y fueron incorporando otros nuevos, el Coaching mantuvo su eficacia en el tiempo.

El nivel de satisfacción también fue bastante alto y la mayoría de las familias recomendaron el Coaching a otros pacientes, incluso aquellos en los que la terapia no fue considerada como eficaz.

Aunque nuestros resultados aportan información sobre los posibles beneficios del Coaching como tratamiento asociado en el TDAH y se suman a los buenos resultados que se han logrado en otras patologías crónicas¹⁸⁴⁻¹⁸⁷, debemos interpretar los resultados con cautela por varios motivos debemos analizar los resultados con cautela por varios motivos que podrían aumentar la sensibilidad a la hora de valorar el cambio positivo en el comportamiento del niño y suponer un sesgo en los resultados:

1. Participación voluntaria y activa en el tratamiento por parte de los padres.
2. Su motivación al cambio
3. El vínculo que establecieron con sus hijos tras la terapia.

9.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Los criterios de exclusión tan estrictos, aunque eliminan varias variables modificadoras del efecto (obesidad, dislipemias, HTA, cardiopatías, etc.) sobre la función diastólica, nos aleja de una muestra representativa de la práctica clínica habitual e impide extrapolar los resultados sobre la seguridad cardiovascular de los psicoestimulantes a toda la población.
- Sería útil para nuevas investigaciones añadir un grupo control de pacientes con TDAH que no reciban tratamiento con psicoestimulantes para ver si existen otras variables diferentes al tratamiento como por ejemplo, variables psicosociales, que puedan influir en la función diastólica.
- Debido a que la incidencia de eventos cardiovasculares graves (muerte súbita, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio) en los niños es baja¹⁸⁸⁻¹⁹¹, la potencia necesaria para detectar una asociación entre estimulantes y estos eventos es extraordinariamente alta, lo que conduce a una mayor probabilidad de un resultado falsamente negativo (error de tipo II). Sería interesante ampliar la muestra o estudios multicéntricos.
- Aunque se desconoce la relación entre el tiempo y la dosis de estimulantes y el riesgo de eventos cardiovasculares adversos, creemos que el tiempo establecido para el estudio es demasiado corto como para poder observar cambios por encima de alteraciones de la relajación. Por ello sería interesante diseñar estudios longitudinales a largo plazo y valorar a estos mismos pacientes cuando sean adultos.
- La realización de un MAPA de TA es el método más adecuado para monitorizar cambios de TA. Sin embargo, teniendo en cuenta la falta de finan-

ciación y el impacto económico sobre los recursos públicos, fue imposible llevarlo a cabo a pesar de su disponibilidad en el centro.

- Las mediciones por ecocardiografía Doppler de la función diastólica pueden demostrar variabilidad individual día a día en el mismo paciente con cambios en la precarga, la poscarga y el tono simpático, por tanto es difícil con los resultados obtenidos, extraer conclusiones definitivas.

10. CONCLUSIONES

1. El tratamiento con psicoestimulantes (MTF y LDX) en niños y adolescentes sanos diagnosticados de TDAH fue un tratamiento seguro desde el punto de vista cardiovascular.
2. El tratamiento con psicoestimulantes produjo un incremento medio significativo de la **TAS de $3,7 \pm 9$ mmHg (p 0,004)** y de la **TAD de $2 \pm 11,5$ mmHg (p 0,4)** independientemente de la dosis (alta vs baja) o el tipo de psicoestimulante.
3. El tratamiento con psicoestimulantes no modificó la geometría ventricular. No se objetivaron cambios significativos en las medidas del DdVI, la PP y/o del SIV ni en la masa ventricular izquierda.
4. El tratamiento con psicoestimulantes no produjo alteraciones en los parámetros ecocardiográficos evaluados de función sistólica del VI ni del VD (FE, FA y el TAPSE). Respecto a la función diastólica, aunque se objetivaron alteraciones precoces en algunos parámetros relacionados con la relajación del VI (**aumento progresivo y significativo del TRIV (p 0,046) y de el TD (p 0,016)**), no encontramos alteraciones evolutivas en los parámetros relacionados con la distensibilidad del VI ni con las presiones diastólicas tempranas, y ningún paciente cumplió criterios estrictos de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo ($E/E' > 8$ o relación $E/A < 1,0$).
5. El incremento de TAS/TAD 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.
6. El tiempo de seguimiento establecido en nuestro estudio no ha permitido valorar alteraciones cardiacas más allá de aquellas relacionadas con la

relajación, sin embargo, consideramos necesario protocolizar el seguimiento cardiovascular a corto y medio plazo de este grupo, al menos, mediante la monitorización de la TAS/TA.

7. Se necesitan más estudios prospectivos a más largo plazo que permitan confirmar nuestros resultados y determinar el verdadero riesgo cardiovascular de los pacientes cuando llegan a la edad adulta.
8. Los resultados obtenidos en el estudio, sugieren que el Coaching podría ser un método eficaz como tratamiento asociado en el TDAH.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Polanczyk D, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164:942-8.
2. Cardo E, Servera M, 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:S109-17.
3. Catalá-López F, Peiró S, Ridaó 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.
4. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics*. 2012;9:490-9.
5. Ramos-Quiroga JA, Bosch Munsó R, Castells Cervelló X, Nogueira Morais M, García Giménez E, Casas Balagué M. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad en adultos: caracterización clínica y terapéutica. *Rev Neuro*. 2006;42:600-6.
6. Daviss WB. A review of comorbid depression in pediatric ADHD: etiology, phenomenology, and treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18:565-71.
7. Jensen PS. The national institutes of health attention-deficit/hyperactivity disorder consensus statement: implications for practitioners and scientists. *CNS Spectr*. 2000;5:29-33.
8. Pelham WE, Foster EM, Robb JA. The economic impact of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Pediatr Psychol*. 2007;32:711-27.
9. Blasco-Fontecilla H, Carballo JJ, Garcia-Nieto R, Lopez-Castroman J, Alegría AA, Basurte-Villamor I, et al. Factors contributing to the utilization of

- adult mental health services in children and adolescents diagnosed with hyperkinetic disorder. *Scientific World Journal*. 2012;2012:451205.
10. Curran S, Fitzgerald M. Attention deficit hyperactivity disorder in the prison population. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1664-5.
 11. Coghill D.R, Banaschewski T, Soutullo C, Cottingham MG, Zuddas A. Systematic review of quality of life and functional outcomes in randomized placebo-controlled studies of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26:1283-307.
 12. Quintero J, Loro M, Jiménez B, Garcia Campos N. Aspectos evolutivos del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): de los factores de riesgo al impacto socioeconómico y a la comorbilidad. *Vertex*. 2011;22:101-8.
 13. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35:409-32.
 14. Chan E, Fogler JM, Hammerness PG. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents: a systematic review. *JAMA*. 2016;315:1997-2008.
 15. 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. *Clin Exp Neuropsychol*. 2017;39:854-65.
 16. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, Wigal T, Arnold LE, Vitiello B, et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:1015-27.
 17. 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.
 18. American Academy of Pediatrics (AAP). Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement. Clinical

- practice Guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001;108:1033-44.
19. Groenman AP, Schwaren 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.
 20. Swanson JM, Arnold LE, Kraemer H, Hechtman L, Molina B, Hinshaw S, et al. MTA cooperative Group. Evidence, interpretation, and qualification from multiple reports of long-term outcomes in the Multimodal Treatment study of Children with ADHD (MTA): part I: executive summary. *J Atten Disord*. 2008;12:4-14.
 21. Lopez-Munoz F, Alamo C, Quintero-Gutierrez FJ, Garcia-Garcia P. A bibliometric study of international scientific productivity in attention-deficit hyperactivity disorder covering the period 1980-2005. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;17:381-91.
 22. Greenhill LL, Findling RL, Swanson JM. A double-blind, placebo-controlled study of modified-release methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2002;109:E39.
 23. Findling RL, Quinn D, Hatch SJ, Cameron SJ, DeCory HH, McDowell M. Comparison of the clinical efficacy of twice-daily Ritalin and once-daily Equasym XL with placebo in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15:450-9.
 24. Food and Drug Administration. Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting, February 9 and 10, 2006. Disponible en: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4202_00_TOC.htm
 25. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2006;354:1445-8.
 26. Wilens TE, Prince JB, Spencer TJ, Biederman J. Stimulants and sudden death: what is a physician to do?. *Pediatrics*. 2006;118:1215-9.
 27. Winterstein AG, Gerhard T, Shuster J, Johnson M, Zito JM, Saidi A. Cardiac safety of central nervous system stimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2007;120:e1494-501.

28. Knight M. Stimulant-drug therapy for attention-deficit disorder (with or without hyperactivity) and sudden cardiac death. *Pediatrics*. 2007;119:154-5.
29. Winterstein AG, Gerhard T, Shuster J, Saidi A. Cardiac safety of methylphenidate versus amphetamine salts in the treatment of ADHD. *Pediatrics*. 2009;124:e75-80.
30. Newcorn JH, Donnelly C. Cardiovascular safety of medication treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mt Sinai J Med*. 2009;76:198-203.
31. Silva RR, Skimming JW, Muniz R. Cardiovascular safety of stimulant medications for pediatric attention-deficit hyperactivity disorder. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49:840-51.
32. Cooper WO, Habel LA, Sox CM, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med*. 2011;365:1896-904.
33. 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.
34. Schelleman H, Bilker WB, Kimmel SE, Daniel GW, Newcomb C, Guevara JP, Cziraky MJ, Strom BL, Hennessy S. Methylphenidate and risk of serious cardiovascular events in adults. *Am J Psychiatry*. 2012;169:178-85.
35. Munk K, Gormsen L, Kim WY, Andersen NH. Cardiac arrest following a myocardial infarction in a child treated with methylphenidate. *Case Rep Pediatr*. 2015;2015:905097.
36. Martinez-Raga J, Knecht C, Szerman N, Martinez MI. Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2013;27:15-30.
37. 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.

38. Bange F, Le Heuzey MF, Acquaviva E, Delorme R, Mouren MC. Cardiovascular risks and management during attention deficit hyperactivity disorder treatment with methylphenidate. *Arch Pediatr*. 2014;21:108-12.
39. Westover AN, Nakonezny PA, Barlow CE, Vongpatanasin W, Adinoff B, Brown ES. Exercise outcomes in prevalent users of stimulant medications. *J Psychiatr Res*. 2015;64:32-9.
40. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Great Britain: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrist; 2009.
41. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. 2005.
42. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics*. 2000;105:1158-70.
43. Pliszka S. AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:894-921.
44. Jensen PS. The national institutes of health attention-deficit/hyperactivity disorder consensus statement: implications for practitioners and scientists. *CNS Spectr*. 2000;5:29-33.
45. Dulcan M. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:85S-121S.
46. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.

47. OMS. Clasificación Multiaxial de los Trastornos Psiquiátricos en Niños y Adolescentes CIE-10. Editorial Médica Panamericana; 2001.
48. AAP. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 2011;128:1007-1022.
49. van der Oord S, Prins PJ, Oosterlaan J, Emmelkamp PM. The adolescent outcome of children with attention deficit hyperactivity disorder treated with methylphenidate or methylphenidate combined with multimodal behaviour therapy: results of a naturalistic follow-up study. *Clin Psychol Psychother.* 2012;19:270-8.
50. Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, et al. Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatr.* 2001;22:60-73.
51. 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.* 2015;(25):CD009885.
52. García Ron A, Blasco-Fontecilla H, Huete Hernani B, Sabaté Chueca J. Tratamiento farmacológico estimulante en el TDAH. *Rev Esp Pediatr.* 2015;71:75-81.
53. Johnston BA, Coghill D, Matthews K, Steele JD. Predicting methylphenidate response in attention deficit hyperactivity disorder: A preliminary study. *J Psychopharmacol.* 2015;29:24-30.
54. Dirksen SJ, D'Imperio JM, Birdsall D, Hatch SJ. A postmarketing clinical experience study of Metadate CD. *Curr Med Res Opin.* 2002;18:371-80.
55. Dopfner M, Gortz-Dorten A, Breuer D, Rothenberger A. An observational study of once-daily modified-release methylphenidate in ADHD: effectiveness on symptoms and impairment, and safety. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2011;20:S243-55.
56. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2010;19:353-64.

57. Wigal SB, Kollins SH, Childress AC, Squires L. A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2009;3:17.
58. Biederman J, Boellner SW, Childress A, Lopez FA, Krishnan S, Zhang Y. Lisdexamfetamine dimesylate and mixed amphetamine salts extended-release in children with ADHD: a double-blind, placebo-controlled, crossover analog classroom study. *Biol Psychiatry*. 2007;62:970-6.
59. Findling RL, Childress AC, Cutler AJ, Gasior M, Hamdani M, Ferreira-Cornwell MC, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50:395-405.
60. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1364-1373.
61. Coghill D, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Johnson M, Zuddas A, et al. European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23:1208-18.
62. Faraone SV. Understanding the effect size of lisdexamfetamine dimesylate for treating ADHD in children and adults. *J Atten Disord*. 2012;16:128-37.
63. May DE, Kratochvil CJ. Attention-deficit hyperactivity disorder: recent advances in paediatric pharmacotherapy. *Drugs*. 2010;70:15-40.
64. Volkow ND, et al. Cardiovascular effects of methylphenidate in humans are associated with increases of dopamine in brain and of epinephrine in plasma. *Psychopharmacology* 2003;166:264-70.
65. 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* 2017;31:199-215.
66. Stiefel G, Besag FMC. Cardiovascular effects of methylphenidate, amphetamines and atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Drug Saf.* 2010;33:821-42.
 67. Hammerness PG, et al. 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.
 68. Mick E, McManus DD, Goldberg RJ. Meta-analysis of increased heart rate and blood pressure associated with CNS stimulant treatment of ADHD in adults. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23:534-41.
 69. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-13.
 70. Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, et al. European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2011;20:17-37.
 71. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. ESH/ESC 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.* 2013;31:1281-357.
 72. Lamb HJ, Beyersbach HP, van der Laarse A, Stoel BC, Doornbos J, van der Wall EE, et al. Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardial metabolism. *Circulation.* 1999;99:2261-7.
 73. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension: European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21:1011-53.
 74. 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.
75. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:107-33.
 76. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:318-25.
 77. Fernández-Pérez GC, Duarte R, Corral de la Calle M, Calatayud J, Sánchez González J. Analysis of left ventricular diastolic function using magnetic resonance imaging. *Radiologia*. 2012;54:295-305.
 78. Zapata Fenour LI. Disfunción diastólica en el paciente crítico: Implicaciones clínicas y utilidad de los péptidos natriuréticos para su evaluación. Tesis Doctoral. Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, 2012.
 79. Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: A technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10:271-91.
 80. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:426-40.
 81. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Bailey KR, Seward JB. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc*. 1994;69:212-24.
 82. Nishimura RA, Tajik AJ. The Valsalva maneuver-3 centuries later. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:577-8.
 83. Hurrell D, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:459-67.

84. Appleton CP. Influence of incremental changes in heart rate on mitral flow velocity: assessment in lightly sedated, conscious dogs. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:227-36.
85. Courtois M, Kovacs SJ Jr, Ludbrook PA. Physiological early diastolic intra-ventricular pressure gradient is lost during acute myocardial ischemia. *Circulation*. 1990; 81:1688-96.
86. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, Vandervoort P, Thomas JD. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:448-54.
87. Gonzalez-Vilchez, F, Ares M, Ayuela J, Alonso L. Combined use of pulsed and color M-mode Doppler echocardiography for the estimation of pulmonary capillary wedge pressure: an empirical approach based on an analytical relation. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:515-23.
88. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol*. 2003;91:780-4.
89. Ohte N, Narita H, Akita S, Kurokawa K, Hayano J, Kimura G. Striking effect of left ventricular systolic performance on propagation velocity of left ventricular early diastolic filling flow. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14:1070-4.
90. Rovner A, de las Fuentes L, Waggoner AD, Memon N, Chohan R, Dávila-Román VG. Characterization of left ventricular diastolic function in hypertension by use of Doppler tissue imaging and color M-mode techniques. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19:872-9.
91. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: A useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14:1143-52.
92. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: A non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1527-33.

93. Rivas-Gotz C, Khoury DS, Manolios M, Rao L, Kopelen HA, Nagueh SF. Time interval between onset of mitral inflow and onset of early diastolic velocity by tissue Doppler: a novel index of left ventricular relaxation: experimental studies and clinical application. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1463-70.
94. Wang J, Khoury DS, Thohan V, Torre-Amione G, Nagueh SF. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation.* 2007;115:1376-83.
95. Bell SP, Nyland L, Tischler MD, McNabb M, Granzier H, LeWinter MM. Alterations in the determinants of diastolic suction during pacing tachycardia. *Circ Res.* 2000;87:235-40.
96. Fuchs E, Muller MF, Oswald H, Thony H, Mohacsi P, Hess OM. Cardiac rotation and relaxation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:715-22.
97. Hees PS, Fleg JL, Dong SJ, Shapiro EP. MRI and echocardiographic assessment of the diastolic dysfunction of normal aging: altered LV pressure decline or load? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286:H782-8.
98. Dong SJ, Hees PS, Siu CO, Weiss JL, Shapiro EP. MRI assessment of LV relaxation by untwisting rate: a new isovolumic phase measure of tau. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281:H2002-9.
99. Møller JE, Pellikka PA, Hillis GS, Oh JK. Prognostic importance of diastolic function and filling pressure in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006;114:438-44.
100. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003;289:194-202.
101. Scalia GM, Greenberg NL, McCarthy PM, Thomas JD, Vandervoort PM. Noninvasive assessment of the ventricular relaxation time constant (tau) in humans by Doppler echocardiography. *Circulation.* 1997;95:151-5.

102. Care Commission. The safer management of controlled drugs. 2012. Disponible en: http://www.cqc.org.uk/sites/default/files/documents/cdar_2012.pdf
103. Schubert I, Köster I, Lehmkuhl G. The changing prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate prescriptions: a study of data from a random sample of insurees of the AOK Health Insurance Company in the German State of Hesse, 2000-2007. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107:615-21.
104. Janols 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.
105. 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.
106. 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.
107. Ekinci O, Direk MÇ, Gunes S, Teke H, Ekinci N, Yıldırım F, Okuyaz Ç. Short-term efficacy and tolerability of methylphenidate in children with traumatic brain injury and attention problems. *Brain Dev.* 2017;39:327-36.
108. 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.
109. Padala PR, Burke WJ, Shostrom VK, Bhatia SC, Wengel SP, Potter JF, Petty F. Methylphenidate for apathy and functional status in dementia of the Alzheimer type. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010;18:371-4.
110. Bogle KE, Smith BH. Illicit methylphenidate use: a review of prevalence, availability, pharmacology, and consequences. *Curr Drug Abuse Rev.* 2009;2:157-76.

111. Davis C, Fattore L, Kaplan AS, Carter JC, Levitan RD, Kennedy JL. The suppression of appetite and food consumption by methylphenidate: the moderating effects of gender and weight status in healthy adults. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15:181-7.
112. Poulton A, Briody J, McCorquodale T, Melzer E, Herrmann M, Baur LA, Duque G. Weight loss on stimulant medication: how does it affect body composition and bone metabolism?- a prospective longitudinal study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012;1:30.
113. European Union. Referrals document. 2009. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Methylphenidate_31/WC500011125.pdf
114. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57:450-8.
115. Lee H, Kong YH, Kim KH, Huh J, Kang IS, Song J. Left ventricular hypertrophy and diastolic function in children and adolescents with essential hypertension. *Clin Hypertens.* 2015;21:21.
116. 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.
117. Zamojska J, Niewiadomska-Jarosik K, Wosiak A, Lipiec P, Stanczyk J. Myocardial dysfunction measured by tissue Doppler echocardiography in children with primary arterial hypertension. *Kardiol Pol.* 2015;73:194-200.
118. Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:820-6.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. Asghar O, Al-Sunni A, Khavandi K, Khavandi A, Withers S, Greenstein A, Heagerty AM, Malik RA. Diabetic cardiomyopathy. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116:741-60.
124. 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.
125. Hamblin M, Smith HM, Hill MF. Dietary supplementation with vitamin E ameliorates cardiac failure in type I diabetic cardiomyopathy by suppressing myocardial generation of 8-iso-prostaglandin F₂alpha and oxidized glutathione. *J Card Fail*. 2007;13:884-92.
126. Goren A, Glaser J, Drukker A. Diastolic function in children and adolescents on dialysis and after kidney transplantation: an echocardiographic assessment. *Pediatr Nephrol*. 1993;7:725-8.
127. Mitsnefes MM, Kimball TR, Border WL, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, et al. Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. *Kidney Int*. 2004; 65:1461-6.
128. Rinat C, Becker-Cohen R, Nir A, Feinstein S, Shemesh D, Algur N, et al. A comprehensive study of cardiovascular risk factors, cardiac function and

- vascular disease in children with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:785-93.
129. Chinali M, de Simone G, Matteucci MC, Picca S, Mastrostefano A, Anarat A, et al. Reduced systolic myocardial function in children with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:593-98.
130. Raimondi F, Chinali M, Girfoglio D, Benincasa M, Pasquini L, Emma F, et al. Inappropriate left ventricular mass in children and young adults with chronic renal insufficiency. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:2015-22.
131. Chinali M, Matteucci MC, Franceschini A, Doyon A, Pongiglione G, Rinelli G, et al. Advanced parameters of cardiac mechanics in children with CKD: the 4C study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1357-63.
132. Tafreshi RI, Human N, Otukesh H, Nikavar A. Evaluation of combined left ventricular function using the myocardial performance index in children with chronic kidney disease. *Echocardiography*. 2011;28:97-103.
133. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000;102:1788-94.
134. Ten Harkel ADJ, Cransberg K, Van Osch-Gevers M, Nauta. Diastolic dysfunction in paediatric patients on peritoneal dialysis and after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1987-91.
135. 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;30:331-37.
136. 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.
137. Schoenmaker NJ, Kuipers IM, van der Lee JH, Tromp WF, van Dyck M, Gewillig M, et al. Diastolic dysfunction measured by tissue Doppler imaging

- in children with end-stage renal disease: a report of the RICH-Q study. *Cardiol Young*. 2014;24:236-44.
138. Frishman W. H, 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.
139. Yu Q, Larson D.F, Watson R.R. Heart disease, methamphetamine and AIDS. *Life Sci*. 2003;73:129-40.
140. Lam D, Goldschlager N. Myocardial injury associated with polysubstance abuse. *Am Heart J*. 1988;115:675-80.
141. Costa G. M, Pizzi C, Bresciani B, Tumscitz C, Gentile M, Bugiardini R. Acute myocardial infarction caused by amphetamines: a case report and review of the literature. *Ital Heart J*. 2001;2:478-80.
142. Ragland A. S, Ismail Y, Arsura E.L. Myocardial infarction after amphetamine use. *Am Heart J*. 1993;125:247-9.
143. Sztajnkrycer MD, Hariharan S, Bond GR. Cardiac irritability and myocardial infarction in a 13-year-old girl following recreational amphetamine overdose. *Pediatr Emerg Care*. 2002;18:E11-E15.
144. Matoba R. Cardiac lesions in methamphetamine abusers. *Jpn J Legal Med*. 2001;55:321-30.
145. Mori A, Suzuki H, Ishiyama I. Three cases of acute methamphetamine intoxication-analysis of optically active methamphetamine. *Nihon Hoigaku Zasshi*. 1992;46:266-70.
146. 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.
147. Wigal SB, Jun A, Wong AA, Stehli A, Steinberg-Epstein R, Lerner MA. Does prior exposure to stimulants in children with ADHD impact cardiovascular parameters from lisdexamfetamine dimesylate?. *Postgrad Med*. 2010;122:27-34.

148. Graham J, Coghill D. Adverse effects of pharmacotherapies for attention-deficit hyperactivity disorder: epidemiology, prevention and management. *CNS Drugs*. 2008;22:213-37.
149. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002;360:1347-60.
150. Lande MB, Kupferman JC. Pediatric hypertension: the year in review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014;53:315-9.
151. Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens*. 1995;8:657-65.
152. Lauer RM, Mahoney LT, Clarke WR. Tracking of blood pressure during childhood: the Muscatine Study. *Clin Exp Hypertens A*. 1986;8:515-37.
153. Vos LE, Oren A, Bots ML, Gorissen WH, Grobbee DE, Uiterwaal CS. Does a routinely measured blood pressure in young adolescence accurately predict hypertension and total cardiovascular risk in young adulthood?. *J Hypertens*. 2003;21:2027-34.
154. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics*. 2007;119:237-46.
155. Nelson MJ, Ragland DR, Syme SL. Longitudinal prediction of adult blood pressure from juvenile blood pressure levels. *Am J Epidemiol*. 1992;136:633-45.
156. Yoon EY, Cohn L, Rocchini A, Kershaw D, Freed G, Ascione F, et al. Use of diagnostic tests in adolescents with essential hypertension. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:857-62.
157. FDA Drug Safety Communication. Safety review update of medications used to treat attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in children and young adults. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm277770.htm>.
158. Office of Drug Safety. Follow Up Review of AERS Search Identifying Cases of Sudden Death Occurring with Drugs Used for the Treatment of Attention

- Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Rockville, MD: US Food and Drug Administration; 2006. Disponible en: www.fda.gov/ohrms/dock-ets/ac/06/briefing/2006-4210b_07_01_safetyreview.pdf.
159. Cohen AL, Jhung MA, Budnitz DS. Stimulant medications and attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med*. 2006;354:2294-5.
160. Vetter VL, Elia J, Erickson C, et al. Cardiovascular monitoring of children and adolescents with heart disease receiving medications for attention deficit/hyperactivity disorder: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Congenital Cardiac Defects Committee and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2008;117:2407-23.
161. Soutullo Esperón C, Díaz Suarez A. Manual de diagnóstico y tratamiento del TDAH. Buenos Aires-Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007.
162. Soutullo Esperón C. Guía esencial de Psicofarmacología del niño y del adolescente. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011.
163. Díez-Suárez A, Vallejo-Valdivielso M, Marín-Méndez JJ, de Castro-Mangano 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.
164. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
165. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.
166. Greenland P. Critical questions about the metabolic syndrome. *Circulation*. 2005;112:3675-6.

167. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1990;322:882-9.
168. York DA, Rössner S, Caterson I, Chen CM, James WP, et al. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group I: Worldwide demographics of obesity. *Circulation*. 2004;110:e463-70.
169. Aranceta Foz M, Gil B, Jovera E, Mantilla T, Millán J, Monereo S, Moreno B. Documento de consenso: obesidad y riesgo cardiovascular. *J Clin Invest Arterioscl*. 2003;15:196-233.
170. Alegria E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, Leon M, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral Española: registro Mesyas. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:797-806.
171. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary Herat disease in women. *JAMA*. 1998;280:1843-8.
172. Folb N, Bachmann MO, Bateman ED, Steyn K, Levitt NS, Timmerman V, et al. Socioeconomic and modifiable predictors of blood pressure control for hypertension in primary care attenders in the Western Cape, South Africa. *S Afr Med J*. 2016;106:1241-6.
173. Sydén L, Landberg J. The contribution of alcohol use and other lifestyle factors to socioeconomic differences in all-cause mortality in a Swedish cohort. *Drug Alcohol Rev*. 2017;36:691-700.
174. Russell AE, Ford T, Williams R, Russell G. The Association Between Socioeconomic Disadvantage and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A systematic review. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2016;47:440-58.
175. Mackenbach JP, Cavelaars AE, Kunst AE, Groenhouf F. Socioeconomic inequalities in cardiovascular disease mortality: an international study. *Eur Heart J*. 2000;21:1141-51.
176. Laitinen TT, Puolakka E, Ruohonen S, Magnussen CG, Smith KJ, Viikari JSA, et al. Association of socioeconomic status in childhood with left ventri-

- cular structure and diastolic function in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA Pediatr.* 2017;171:781-7.
177. Rodriguez CJ, Sciacca RR, Diez-Roux AV, et al. Relation between socioeconomic status, race-ethnicity, and left ventricular mass: the Northern Manhattan study. *Hypertension.* 2004;43:775-9.
178. Christensen S, Mogelvang R, Heitmann M, Prescott E. Level of education and risk of heart failure: a prospective cohort study with echocardiography evaluation. *Eur Heart J.* 2011;32:450-8.
179. Murray ET, Jones R, Thomas C, et al. Life course socioeconomic position: associations with cardiac structure and function at age 60-64 years in the 1946 British birth cohort. *PLoS One.* 2016;11:e0152691.
180. Kaye S, McKetin R, Duflou J, Darke S: Methamphetamine and cardiovascular pathology: a review of the evidence. *Addiction.* 2007;102:1204-11.
181. Ruohonen S, Koskenvu JW, Wendelin-Saarenhovi M, Savontaus M, Kähönen M, Laitinen T, et al. Reference values for echocardiography in middle-aged population: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Echocardiography.* 2016;33:193-206.
182. Cook BG, Li D, Heinrich KM. Obesity, physical activity, and sedentary behavior of youth with learning disabilities and ADHD. *J Learn Disabil.* 2015;48:563-76.
183. Osland S, Hirsch L, Pringsheim T. Smoking, alcohol and drug use in youth and adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *BJPsych Open.* 2017;3:141-6.
184. Murphy K, Ratey N, Maynard S, Sussman S, Wright SD. Coaching for ADHD. *J Atten Disord.* 2010;13:546-52.
185. Rothrock JF, Parada VA, Sims C, Key K, Walters NS, Zweifler RM. The impact of intensive patient education on clinical outcome in a clinic-based migraine population. *Headache.* 2006;46:726-31.
186. Mérelle SY, Sorbi MJ, van Doornen LJ, Passchier J. Migraine patients as trainers of their fellow patients in non-pharmacological preventive attack

- management: short-term effects of a randomized controlled trial. *Cephalalgia*. 2008;28:127-38.
187. Cinar AB, Schou L. The role of self-efficacy in health coaching and health education for patients with type 2 diabetes. *Int Dent J*. 2014;64:155-63.
188. Winterstein AG, Gerhard T, Shuster J, Saidi A. Cardiac safety of methylphenidate versus amphetamine salts in the treatment of ADHD. *Pediatrics*. 2009;124:e75-80.
189. McCarthy S, Cranswick N, Potts L, Taylor E, Wong ICK. Mortality associated with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) drug treatment: a retrospective cohort study of children, adolescents and young adults using the General Practice Research Database. *Drug Saf*. 2009;32:1089-96.
190. Schelleman H, Bilker WB, Strom BL, et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics*. 2011;127:1102-10.
191. 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.

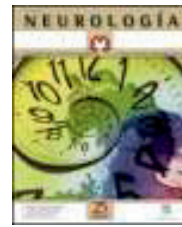
12. ANEXO

García Ron A, Serrano Grasa R, Blanco Lago R, Huete Hernani B, Pérez Martínez DA. Estudio piloto de la eficacia de empoderar a pacientes mediante coaching como tratamiento asociado en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Neurología. 2016;31:83-8.



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Estudio piloto de la eficacia de empoderar a pacientes mediante coaching como tratamiento asociado en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad



A. García Ron^{a,*}, R. Serrano Grasa^b, R. Blanco Lago^c, B. Huete Hernani^c
y D.A. Pérez Martínez^d

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

^b Coach en salud, Comunidad de Madrid, España

^c Unidad de Neuropediatría, Hospital Universitario Infanta Cristina

^d Servicio de Neurología, Hospital Universitario Infanta Cristina

Recibido el 22 de enero de 2015; aceptado el 15 de junio de 2015

Accesible en línea el 14 de septiembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Empoderar;
Coaching;
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad;
Hiperactividad;
Déficit de atención;
Psicoestimulantes

Resumen

Introducción: El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es el trastorno del neurodesarrollo más frecuente y debe ser considerado un problema de primer orden de salud pública por sus repercusiones funcionales a nivel escolar, familiar y social. Empoderar en salud es un modelo innovador en el cuidado de pacientes con enfermedades crónicas, basado en la educación de automanejo. Nuestro objetivo es valorar la eficacia de empoderar mediante coaching, dentro de un plan de tratamiento multimodal en pacientes pediátricos con TDAH.

Material y métodos: estudio descriptivo, abierto y prospectivo. Incluimos a niños de entre 6 y 12 años pertenecientes a una asociación de pacientes de un área suburbana de la Comunidad de Madrid. Valoramos la situación previa y posterior a 5 sesiones gratuitas de coaching mediante el Cuestionario de conducta de Conners de dificultades a lo largo del día (D-DTODS) y escalas de satisfacción.

Resultados: Incluimos a 49 pacientes, el 73,5% varones, con una edad media de 8,5 años. El 63,3% tenía TDAH subtipo hiperactivo/impulsivo y el 77,6% algún tipo de comorbilidad. Todos tratados con metilfenidato y mala evolución clínica. El 79,6% mejoró clínicamente, con una reducción media \pm DT de los síntomas del $34,6 \pm 11,1\%$ y mantenida en el 79,6% tras 6 meses de seguimiento post coaching. Alcanzamos un nivel de satisfacción de $7,8 \pm 1,7$ sobre 10 y el 95,9% recomendó el tratamiento a otras familias.

Conclusiones: Nuestros resultados aportan información sobre los posibles beneficios del coaching como tratamiento asociado en el TDAH.

© 2015 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: adrian.garcia@salud.madrid.org (A. García Ron).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.06.017>

0213-4853/© 2015 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

