

Estimulantes y muerte súbita: ¿qué tiene que hacer el médico?

Timothy E. Wilens, MD^a, Jefferson B. Prince, MD^{a,b}, Thomas J. Spencer, MD^a, y Joseph Biederman, MD^a

OBJETIVO: Recientemente, un comité asesor de la Food and Drug Administration suscitó preocupaciones relativas a los riesgos cardiovasculares y la muerte súbita (MS) en niños y adolescentes con un trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) que reciben estimulantes.

MÉTODOS: Hacemos un comentario sobre el riesgo de muerte súbita en poblaciones tratadas con estimulantes comparado con las tasas en la población general, la verosimilitud biológica y los efectos car-

diovasculares conocidos de los estimulantes para determinar el riesgo específico.

RESULTADOS: Comparado con la población general, las personas tratadas con estimulantes no parecen correr un mayor riesgo de muerte súbita. Aunque se dispone de pruebas de verosimilitud biológica, los efectos conocidos de los estimulantes sobre la electrofisiología cardiovascular y signos vitales parecen ser benignos.

CONCLUSIONES: No parece disponerse de hallazgos convincentes de un riesgo específico de fármaco que requiera cambios del tratamiento con estimulantes de niños y adolescentes con TDAH. La utilización de las directrices existentes sobre el uso de estimulantes (psicotropos) puede identificar a niños, adolescentes y adultos que son vulnerables a la muerte súbita.

^aClinical Research Program in Pediatric Psychopharmacology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos. ^bDepartment of Child Psychiatry, North Shore Medical Center, Salem, Massachusetts, Estados Unidos.

Correspondencia: Timothy E. Wilens, MD, YAW 6A, Massachusetts General Hospital, 55 Parkman Street, Boston, MA 02114, Estados Unidos.

Correo electrónico: twilens@partners.org

Conflictos de interés: el Dr. Timothy Wilens recibe financiación de investigación de Alza Corporations/Ortho-McNeil, Eli Lilly and Company, National Institute on Drug Abuse (NIDA), Neurosearch y Shire Laboratories Inc.; es miembro del departamento de conferenciantes de Ortho-McNeil, Novartis Pharmaceuticals y Shire Laboratories Inc.; es consultor de Abbott, Glaxo/SKB, Janssen Pharmaceutical, National Institute on Mental Health (NIMH), NICMH, Pfizer Inc., Saegis Pharmaceuticals, Sanofi-Synthelabo Inc. El Dr. Thomas Spencer recibe financiación de investigación de Shire Laboratories Inc. y de Eli Lilly and Company, Glaxo-Smith Kline, Pfizer Pharmaceutical, McNeil Pharmaceutical, Novartis Pharmaceutical y National Institute on Mental Health (NIMH); es miembro del departamento de conferenciantes de Glaxo-Smith Kline, Eli Lilly and Company, Novartis Pharmaceutical, Wyeth Ayerst, Shire Laboratories Inc. y McNeil Pharmaceutical; y forma parte del comité asesor de los laboratorios farmacéuticos siguientes: Shire Laboratories Inc. y Eli Lilly and Company, Glaxo-Smith Kline, Pfizer Pharmaceutical, McNeil Pharmaceutical y Novartis Pharmaceutical. En los 12 últimos meses el Dr. Jefferson Prince ha recibido honorarios de Cephalon Inc., Shire Laboratories Inc., PsychCME, Vital Issues in Medicine y McNeil Consumer and Speciality Pharmaceuticals; es miembro del departamento de conferenciantes de McNeil Consumer and Speciality Pharmaceuticals. El Dr. Joseph Biederman recibe financiación de investigación de las fuentes siguientes: Shire, Eli Lilly, Pfizer, McNeil, Abbott, Bristol-Myers-Squibb, New River Pharmaceuticals, Cephalon, Janssen, Neurosearch, Stanley Medical Institute, Novartis, Lilly Foundation, Prechter Foundation, NIMH, NICHD y NIDA; es miembro del departamento de conferenciantes de Shire, Eli Lilly, McNeil y Cephalon, UCB Pharma Inc., y Novartis. Forma parte del comité asesor de Eli Lilly, Shire, McNeil, Janssen, Novartis y Cephalon.

INTRODUCCIÓN

En Estados Unidos el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es el proceso neuroconductual más frecuente presentado para tratamiento en niños y adolescentes, afectando a un 3-9%^{1,2}. Entre las modalidades de tratamiento disponibles para el trastorno, la farmacoterapia se considera una de las fundamentales^{3,4}. Dentro del arsenal terapéutico para el trastorno, los estimulantes (metilfenidato y anfetamina) son los utilizados más ampliamente y continúan considerándose agentes de primera línea³⁻⁶. Según lo destacado en las recomendaciones recientes del comité asesor de la Food and Drug Administration (FDA) y en editoriales⁷, persisten preocupaciones relativas al potencial de efectos adversos cardiovasculares de los psicoestimulantes, a pesar de disponer de datos bien documentados que demuestran su eficacia a corto y largo plazo en el tratamiento del trastorno^{8,9}. El comité asesor pediátrico nombrado recientemente por la FDA recomendó por 15 votos a favor la creación de un folleto informativo en el que se proporcionaran los detalles de los riesgos, beneficios y efectos adversos de los fármacos estimulantes para padres, familias y médicos. En Canadá, la reciente retirada y reintroducción ulterior de las sales mixtas de anfetamina de liberación modificada (2005) ha destacado esta controversia, al igual que las alertas añadidas sobre administración de sales mixtas de anfetamina a pacientes con defectos cardíacos estructurales preexistentes y la reciente votación con 8 votos a favor y 7 en

contra por parte del panel asesor de la FDA que recomendó la inclusión de una alerta por medio de un símbolo representado por un "cuadrado negro" acerca del riesgo de muerte súbita en individuos tratados con cualquier estimulante (febrero de 2006), más tarde, no respaldada por otro panel asesor nombrado posteriormente por la FDA (marzo de 2006). Esta situación ha dejado este campo y al público en un estado de notable ansiedad que dificulta una estrategia razonable de tratamiento de los pacientes con el trastorno, en los que se están considerando los estimulantes.

En la consideración del problema decisivo de la muerte súbita, médicos, padres y responsables de las directrices han de evaluar las pruebas disponibles. Específicamente, en primer lugar, necesitamos saber si hay pruebas de causalidad. Esta consideración incluye la estimación de si el riesgo de muerte súbita en individuos tratados con estimulantes supera la del riesgo espontáneo de muerte súbita en la población general. En segundo lugar, necesitamos evaluar las pruebas de verosimilitud biológica de que el tratamiento con estimulantes produce resultados cardiovasculares peligrosos. Frente a estos antecedentes, los médicos deben considerar la gravedad del curso natural del TDAH para el que se están planteando el tratamiento con estimulantes.

¿CUÁLES SON LAS PRUEBAS DE QUE LOS ESTIMULANTES AUMENTAN EL RIESGO DE MUERTE SÚBITA?

Aunque muy trágica, la muerte súbita acontece a una tasa muy baja pero estable en la población general. Las estimaciones indican que el riesgo de muerte súbita en niños y adolescentes es del 0,6-6/100.000/año¹⁰. La muerte súbita aumenta con la edad, alcanzando en adultos un riesgo de 1/1.000/año¹¹. Es interesante destacar que el riesgo de muerte súbita en atletas jóvenes y adultos es mayor, produciéndose frecuentemente durante el período de máximo ejercicio o en el período inmediato después del ejercicio¹². Supuestamente la muerte súbita es de origen cardíaco en la mitad de casos, representando los defectos cardíacos estructurales (p. ej., estenosis subaórtica hipertrófica idiopática) la mayoría de anomalías identificadas, seguidos de un origen anómalo de los vasos cardíacos, y de disección y rotura aórtica¹¹. A pesar de que algunos datos retrospectivos sugieren que el 50% de individuos con muerte súbita experimentó síntomas previos al acontecimiento catastrófico incluido síncope, palpitaciones, dolor torácico o mareo, en otros estudios se ha sugerido que la inmensa mayoría de pacientes sólo experimenta muerte súbita como primer y único síntoma^{11,13,14}. Por lo tanto, la identificación prospectiva de estos riesgos puede reducir las tasas de muerte súbita en la población general¹². En la evaluación del riesgo de muerte súbita asociada al tratamiento con estimulantes es decisiva la comparación del riesgo en individuos de edad similar de la población general.

Como importante matiz, muchas de las cifras usadas para los cálculos son aproximaciones basadas en predicciones, datos de utilización y notificaciones espontáneas. Usando la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, los datos obtenidos durante el período 1999-2003 indican que se han publicado 25 informes de muerte súbita en pacientes tratados con estimulantes: 8

tratados con metilfenidato (7 pediátricas y un adulto) y 17 tratados con anfetamina (12 pediátricas y 5 adultos). Durante este período se calcularon las tasas ajustadas por millón de prescripciones para pacientes pediátricos como de 0,16 para metilfenidato y de 0,36 para anfetamina; las tasas en adultos fueron de 0,07 para el primero y de 0,53 para la segunda. Debido a la incidencia excepcional, no pudieron hacerse comparaciones entre muerte súbita asociada a uno y otro estimulante.

En la comparación del riesgo de muerte súbita en niños y adolescentes tratados con estimulantes, durante su reunión del 22 de marzo de 2006, el comité asesor de psicofarmacología pediátrica de la FDA llegó a la conclusión de que los fármacos estimulantes no entrañan riesgos cardiovasculares excesivos en niños y adolescentes. Todavía está pendiente una revisión entre adultos tratados con estimulantes; sin embargo, en una revisión previa de la FDA sobre el riesgo cardiovascular asociado con el uso de anfetamina en niños y adultos no se identificaron más riesgos excesivos que los incluidos en la alerta sobre un mayor riesgo en pacientes con defectos cardíacos subyacentes (www.fda.gov/cder/drug/advisory/adderall.htm).

Otra línea de pruebas que establece una relación real entre los estimulantes y la muerte súbita es examinar las correlaciones fisiopatológicas de la muerte súbita. En mayor parte de pacientes que durante el tratamiento con estimulantes experimentaron muerte súbita se procedió a practicar la autopsia. Se identificó un defecto cardíaco estructural en 8 de 12 casos de muerte súbita durante el tratamiento con anfetamina y en 4 de 7 que se produjeron durante el tratamiento con metilfenidato. Estos defectos incluyeron una diversidad de anomalías cardíacas siendo las cardiomiopatías hipertróficas las descritas con más frecuencia. Es importante destacar que las pruebas autópsicas de anomalías cardíacas requieren procedimientos especiales que no siempre se practican, caso de los cortes finos seriados del miocardio. Por consiguiente, la utilidad de una autopsia cuyos resultados son "negativos" depende de la calidad del procedimiento. No obstante, el riesgo y distribución de la disfunción cardíaca y de las anomalías estructurales descritas en pacientes tratados con estimulantes son sorprendentemente similares a las características de la muerte súbita descritas en la población general¹¹: en la población general se puso de relieve que la mitad de casos de MS presentaba defectos cardíacos estructurales en la autopsia¹¹. Lo que sigue omitiéndose de muchos de los casos son los detalles de los informes de MS, caso del momento y los potenciales factores de confusión de fármacos coadministrados (de prescripción y de dispensación libre) o drogas consumidas, las dosis reales y los niveles sanguíneos de los fármacos administrados, enfermedades concurrentes, anomalías metabólicas, síntomas cardiovasculares preexistentes, proximidad del ejercicio u otros problemas que pudieran contribuir a la muerte súbita.

¿CUÁLES SON LAS PRUEBAS DE QUE LOS ESTIMULANTES SE ASOCIAN CON UN RIESGO CARDIOVASCULAR SUSTANCIAL?

Se dispone de un número cada vez mayor de investigaciones que han examinado los efectos a corto y largo plazo del tratamiento estimulante sobre los parámetros

cardiovasculares en niños, adolescentes y adultos con TDAH tratados con estimulantes. Estos datos, limitados a individuos sanos sin anomalías cardíacas preexistentes conocidas, demuestran sistemáticamente aumentos ligeros, estadística pero no clínicamente significativos, de la presión arterial y del pulso al igual que cambios mínimos del electrocardiograma^{3,9,15-24}. Por ejemplo, estudios pediátricos multicéntricos recientes con metilfenidato^{19,21,22,25,26} y anfetamina^{23,24,27} que incluyeron a más de 2.000 niños documentaron aumentos ligeros pero estadísticamente significativos de la presión arterial tanto sistólica (2-4 mm Hg) como diastólica (1-3 mm Hg) y de la frecuencia cardíaca (3-5 latidos por minuto) que persisten con la misma magnitud con un tratamiento continuado hasta 2 años. En el curso de la reunión del 22 de marzo de 2006 del panel asesor de psicofarmacología pediátrica de la FDA, durante los 6 años de seguimiento los investigadores del protocolo de seguimiento con una monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) continuada no documentaron diferencias de los valores de presión arterial y del pulso entre los tratados con el fármaco comparado con los individuos no tratados. Para la monitorización ambulatoria de 24 horas a corto plazo de la presión arterial también se han descrito hallazgos similares^{9,20}. En los estudios tanto agudos como crónicos, se observaron tasas reducidas de abandono secundarias a anomalías de los parámetros cardiovasculares y < 1% de niños y adolescentes sanos refirió hipertensión sistólica o diastólica aislada (p. ej., > percentil 90 para la edad) o síntomas clínicos aplicables a los síntomas cardiovasculares (p. ej., malestar torácico, síncope, palpitaciones). Los estudios en adultos reflejan los efectuados en niños y adolescentes, aunque de modo no sorprendente se han observado tasas de hipertensión más altas^{28,29} porque la presión arterial aumenta naturalmente con la edad³⁰. En ensayos clínicos en adultos en relación con la hipertensión se han observado mayores tasas de abandonos porque los valores de PA superaban los puntos de corte normales^{29,30}; sin embargo, también se han observado abandonos en los grupos placebo^{29,30} (p. ej., incidencia natural de hipertensión).

Una consideración en la determinación de la causalidad potencial es la verosimilitud biológica, en otras palabras, si existe alguna característica fisicoquímica inherente de los fármacos que pueda predisponer a una reacción fisiológica adversa. Los fármacos estimulantes son catecolaminérgicos (noradrenérgicos y dopaminérgicos) con cualidades simpaticomiméticas³¹. En teoría, los agentes catecolaminérgicos pueden afectar a la frecuencia, conducción cardíaca y repolarización al igual que al ritmo³². No obstante, no todos los agentes catecolaminérgicos son iguales; por ejemplo, el isoproterenol produce efectos sustanciales sobre todos los aspectos de la electrofisiología cardíaca, mientras que los estimulantes usados para tratar el TDAH producen un efecto sustancialmente más leve.

Los fármacos estimulantes poseen efectos tanto cronotrópicos (frecuencia cardíaca) como inotrópicos (contractilidad). Los efectos electrocardiográficos de los estimulantes indican aumentos predecibles de la frecuencia cardíaca, rara vez en el intervalo de la taquicardia diagnosticada de 140 en niños y 120 en adolescentes³¹. Los estudios no indican cambios del intervalo PR (conducción auricular), QRS (conducción intraven-

tricular) o QT/QTc^{23,33} (repolarización). Los estudios en adultos reflejan los de niños sin que en los ensayos clínicos se observen cambios conocidos en la conducción auricular, ventricular o en la repolarización²⁸. En todos los estudios sobre estimulantes efectuados en niños, adolescentes y adultos (alrededor de > 300 ensayos controlados; n > 5.000 niños y adolescentes) de duración diversa, hasta lo que sabemos, no se ha documentado ningún caso de muerte súbita^{3,31}.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

De acuerdo con los datos disponibles, las tasas de muerte súbita en niños, adolescentes y adultos tratados con estimulantes son sumamente raras. Además, sigue por dilucidar si en realidad el riesgo de muerte súbita es mayor en pacientes tratados con estimulantes que en la población general. Por otra parte, las características anatómicas identificadas en la autopsia de pacientes que han experimentado muerte súbita durante el tratamiento con fármacos estimulantes son similares a las documentadas en la muerte súbita acontecida en la población general. Por lo tanto, sin una asociación específica no está presente una causalidad.

Conceptualmente, los estimulantes se asocian a una verosimilitud biológica teórica para establecer una cascada de acontecimientos que pueden traducirse en muerte súbita. No obstante, los efectos relativamente benignos de estos fármacos asociados a la ausencia de cambios del ECG, en algunos casos más benignos que los de fármacos de dispensación libre y otros tratamientos, no parecen ser suficientes para que independientemente den lugar a muerte súbita. No se ha dilucidado si los estimulantes interactúan con los pacientes "vulnerables" como aquellos con una supuesta cardiopatía preexistente creando alteraciones del ritmo y, si interactúan, probablemente esto acontece a una tasa basal sumamente baja. En la reunión del 22 de marzo de 2006, el panel asesor de psicofarmacología pediátrica de la FDA llegó a la conclusión de que no se disponía de pruebas de un mayor riesgo de muerte súbita en niños TDAH por lo demás sanos tratados con estimulantes. Además, en niños con el trastorno y anomalías estructurales preexistentes que son tratados con estimulantes el panel igualó el posible riesgo de muerte súbita al del ejercicio extenuante en esta población.

Sopesar los riesgos

El riesgo teórico de usar estimulantes ha de sopesarse frente al riesgo real de no tratar el TDAH. Un elevado número de estudios publicados demuestra que los estimulantes son muy eficaces en este trastorno^{3,25,31}. Por ejemplo, los estudios transversales y longitudinales demuestran que el trastorno entraña un riesgo de morbilidad sustancial, incluido el fracaso académico, profesional e interpersonal, promiscuidad sexual, criminalidad y lesiones³⁴⁻³⁶. En el TDAH se ha documentado un aumento del riesgo de accidentes por vehículos a motor, una de las principales causas de muerte en adolescentes y adultos jóvenes identificándose una inversión de los déficit de la conducción mediante tratamiento con estimulantes^{37,38}. Los individuos con el trastorno no tratado corren un riesgo del doble de tabaquismo³⁹ y drogode-

pendencia de inicio precoz⁴⁰, relacionada independientemente con muerte prematura en el adulto. De modo no sorprendente, se ha demostrado que el tratamiento del TDAH con estimulantes reduce el inicio tanto de tabaquismo como de drogodependencias^{41,42}. La morbilidad y mortalidad atribuidas directa o indirectamente al trastorno o sus secuelas son sustanciales y disminuyen de manera destacada en presencia de un tratamiento con estimulantes. Por lo tanto, el cociente riesgo:beneficio tanto clínico como de salud pública destaca las consecuencias de un tratamiento insuficiente o la falta de tratamiento de este trastorno⁴³.

¿Cuál debe ser la monitorización cardiovascular para el tratamiento con estimulantes?

Partiendo de los hallazgos descritos en los datos disponibles más recientes, parece prudente seguir las directrices establecidas por el panel de la American Heart Association (AHA) sobre tratamiento con psicotropos en niños y adolescentes y que previamente revisó los datos sobre estimulantes⁴⁴. Aunque no se puso de relieve que los estimulantes se asociaran a muerte súbita, el panel sugirió la formulación de preguntas sobre factores de riesgo independientes de muerte súbita antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo; es decir, antecedentes familiares de muerte súbita prematura (< 30 años de edad), y antecedentes personales de síncope, palpitaciones, dolor torácico y mareo de etiología desconocida, en particular durante el ejercicio⁴⁴. La presión arterial y el pulso deben examinarse en el período basal y periódicamente durante el tratamiento. Según lo reafirmado durante la reunión del 22 de marzo de 2006 del panel asesor de psicofarmacología pediátrica de la FDA, aparte de la historia clínica y la exploración física habitual, no se dispone de un medio apropiado para detectar una cardiopatía estructural oculta. Para niños y adolescentes sanos desde un punto de vista médico a los que se administran estimulantes, no es necesario realizar una ecocardiografía, o un electrocardiograma de 12 derivaciones o un Holter⁴⁴. En pacientes con los síntomas mencionados previamente, está indicada su remisión para una evaluación más completa⁴⁴. En adultos, se sugiere una evaluación cardíaca apropiada partiendo de los factores de riesgo del caso individual.

En resumen, los datos disponibles no parecen suficientes para justificar cambios importantes del tratamiento actual del TDAH con estimulantes. Esta escasez de datos convincentes sobre los efectos cardiovasculares adversos de los estimulantes debe sopesarse frente a la morbilidad y mortalidad asociada a la ausencia de un tratamiento apropiado de este trastorno. Los estimulantes siguen siendo la intervención más eficaz y bien tolerada para el TDAH^{4,45}. Parece prudente la aplicación de las directrices establecidas previamente por la American Heart Association dedicadas al uso de psicotropos en niños y adolescentes para identificar a los que corren un riesgo independiente de resultados cardiovasculares adversos y potencialmente a través de una interacción con estos tratamientos. Las alertas no solicitadas específicas dirigidas a pacientes y sus familias acerca del riesgo de muerte súbita asociado a los estimulantes parecen prematuras debido a la ausencia de una asociación clara y el estado actual de los conoci-

mientos. Dados estos hallazgos, sería lamentable crear una atmósfera de temor no justificado y disuadir del uso apropiado, indicado desde un punto de vista médico y monitorizado, de estimulantes para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, uno de los tratamientos más útiles en psiquiatría infantil y pediatría durante las 5 últimas décadas.

AGRADECIMIENTO

El presente estudio estuvo financiado por la NIH K24 DA016264 (TW).

BIBLIOGRAFÍA

1. Costello J, Angold A, Burns, et al. The Great Smoky Mountains Study of Youth: goals, design, methods, and the prevalence of DSM-III-R disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:1129-36.
2. Bauermeister JJ, Canino G, Bird H. Epidemiology of disruptive behavior disorders. En: Greenhill L, editor. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1994. p. 177-94.
3. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(2 suppl):26S-49S.
4. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: treatment of the schoolaged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001;108:1033-44.
5. Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ. Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Annu Rev Med*. 2002;53:113-31.
6. Pliszka SR, Greenhill LL, Crismon ML, et al. The Texas Children's Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Part I. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:908-19.
7. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2006;354:1445-8.
8. Aman MG, Werry JS. Methylphenidate in children: effects upon cardiorespiratory function on exertion. *Int J Ment Health*. 1975;4:119-31.
9. Samuels JA, Franco K, Wan F, Sorof JM. Effect of stimulants on 24-h ambulatory blood pressure in children with ADHD: a double-blind, randomized, cross-over trial. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:92-5.
10. Wren C. Sudden death in children and adolescents. *Heart*. 2002;88:426-31.
11. Berger S, Kugler JD, Thomas JA, Friedberg DZ. Sudden cardiac death in children and adolescents: introduction and overview. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51:1201-9.
12. Basso C, Corrado D, Thiene G. Cardiovascular causes of sudden death in young individuals including athletes. *Cardiol Rev*. 1999;7:127-35.
13. Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, Cantu RC, Olson HG. Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27:641-7.
14. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA*. 1996;276:199-204.
15. Aman MG, Werry JS. The effects of methylphenidate and haloperidol on the heart rate and blood pressure of hyperactive children with special reference to time of reaction. *Psychopharmacologia*. 1975;43:163-8.
16. Safer DJ. The relative cardiovascular safety of psychostimulants used to treat attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1992;2:279-90.
17. Findling RL, Short EJ, Manos MJ. Short-term cardiovascular effects of methylphenidate and Adderall. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:525-9.

18. Brown RT, Sexson SB. A controlled trial of methylphenidate in black adolescents: attentional, behavioral, and physiological effects. *Clin Pediatr (Phila)*. 1988;27:74-81.
19. Wilens TE, Biederman J, Lerner M; Concerta Study Group. Effects of once-daily osmotic-release methylphenidate on blood pressure and heart rate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:36-41.
20. Stowe CD, Gardner SF, Gist CC, Schulz EG, Wells TG. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in male children receiving stimulant therapy. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1142-9.
21. Wilens T, McBurnett K, Stein M, Lerner M, Spencer T, Wolraich M. ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate: final results from a long-term open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44:1015-23.
22. Biederman J, Quinn D, Weiss M, et al. Efficacy and safety of Ritalin LA, a new, once-daily, extended-release dosage form of methylphenidate hydrochloride, in children with ADHD. *Paediatr Drugs*. 2003;5:833-41.
23. Biederman J, Lopez FA, Boellner SW, Chandler MC. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of SLI381 (Adderall XR) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2002;110:258-66.
24. Wilens T, Spencer T, Biederman J. Short- and long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended-release in adolescents with ADHD. *CNS Spectr*. 2005;10:22-30.
25. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:1073-86.
26. Wigal S, Swanson JM, Feifel D, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of dexamethylphenidate hydrochloride and d,l-threo-methylphenidate hydrochloride in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:1406-14.
27. Findling RL, Biederman J, Wilens T, et al. Short- and long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in children. *J Pediatr*. 2005;147:348-54.
28. Weisler RH, Biederman J, Spencer TJ, Wilens TE. Long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. *CNS Spectr*. 2005;10: 35-43.
29. Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57:456-63.
30. Wilens T, Hammerness P, Biederman J, et al. Blood pressure changes associated with medication treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:253-9.
31. Wilens TE, Spencer T. The stimulants revisited. En: Stubbe C, editor. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 3.^a ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2000. p. 573-603.
32. Garson A, Bricker JT, McNamara DG. *The science and practice of pediatric cardiology*. Philadelphia, PA: Lea and Febiger; 1990.
33. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, et al. Randomized, controlled trial of OROS methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001;108:883-92.
34. Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year followup of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1985;24:211-20.
35. Mannuzza S, Klein R, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am J Psychiatry*. 1998;155:493-8.
36. Biederman J, Monuteaux M, Mick E, et al. Young adult outcome of attention deficit hyperactivity disorder: a controlled 10 year prospective follow-up study. *Psychol Med*. 2006;36:167-79.
37. Barkley RA, Murphy KR, Dupaul GI, Bush T. Driving in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: knowledge, performance, adverse outcomes, and the role of executive functioning. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8: 655-72.
38. Cox DJ, Merkel L, Penberthy JK, Kovatchev B, Hankin CS. Impact of methylphenidate delivery profiles on driving performance of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:269-75.
39. Milberger S, Biederman J, Faraone S, Chen L, Jones J. ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:37-44.
40. Wilens TE, Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *J Nerv Ment Dis*. 1997;185:475-82.
41. Wilens T, Faraone S, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*. 2003;111:179-85.
42. Monuteaux MC, Biederman J, Spencer T. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of bupropion for the prevention of smoking in youth with attention deficit/hyperactivity disorder. Presentado en: NCI Tobacco Investigators Meeting: Synthesizing Research for the Public's Health; San Diego, CA; June 2-4, 2004.
43. Goldman L, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ. Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *JAMA*. 1998;279:1100-7.
44. Gutgesell H, Atkins D, Barst R, et al. Cardiovascular monitoring of children and adolescents receiving psychotropic drugs. *Circulation*. 1999;99:979-82.
45. Greenhill L, Osman B. *Ritalin: theory and practice*. New York, NY: Mary Ann Liebert; 1999.