

Psychosis with Methylphenidate or Amphetamine in Patients with ADHD
Lauren V. Moran, M.D., Dost Ongur, M.D., Ph.D., John Hsu, M.D., M.S.C.E.,
Victor M. Castro, M.S., Roy H. Perlis, M.D., and Sebastian Schneeweiss, M.D.,
Sc.D. N Engl J Med 2019;380:1128-38.

Los autores comentan que no se ha estudiado suficientemente el riesgo de psicosis en adolescentes y adultos jóvenes con TDAH tratados con psicoestimulantes. Además destacan que se ha incrementado mucho más el uso de anfetaminas (x3.8) que de metilfenidato (x1,6) para el tratamiento de TDAH en EEUU entre los años 2005-2015.

Se trata de un estudio observacional. Los investigadores analizaron registros de pacientes de dos bases de datos de seguros médicos estadounidenses: *Optum Clinformatics* e *IBM MarketScan*. **Pacientes de entre 13 y 25 años** de edad a los que se diagnosticó TDAH y que recibieron una primera prescripción de un estimulante entre enero de 2004 y septiembre de 2015. Evaluaron 337.919 adolescentes y adultos jóvenes que habían recibido tratamiento con psiestimulantes para TDAH. La población del estudio final (tras excluir por diversos motivos médicos y pérdidas de seguimiento) comprendió 221.846 pacientes; la mitad tomó metilfenidato (el "grupo con metilfenidato") y la otra mitad tomó anfetamina o lisdexanfetamina (el "grupo con anfetamina"). Entre ambos grupos hubo 143.286 años-persona de seguimiento.

El criterio principal de valoración para el estudio fue un nuevo diagnóstico de psicosis para el cual se prescribieron fármacos antipsicóticos durante los primeros 60 días después de la fecha de inicio de la psicosis. Los diagnósticos que cumplieron los criterios para psicosis fueron: trastorno depresivo mayor o trastorno bipolar con características psicóticas, trastornos del espectro de la esquizofrenia, trastorno delirante, alucinaciones y psicosis no especificada.

Al evaluar los datos los investigadores encontraron que aproximadamente **1 de cada 660 participantes presentó psicosis de nueva aparición en los siguientes 4 a 5 meses.**

En total hubo **106 episodios** de psicosis en todo el **grupo que recibió metilfenidato (0,10%)** frente a **237 episodios** que ocurrieron en todo el **grupo que recibió anfetamina (0,21%)**. La tasa de incidencia de psicosis fue de 1,78 (metilfenidato) frente a 2,83 (anfetaminas) episodios por 1.000 años-persona de exposición a fármaco. El *hazard ratio* combinado para psicosis fue de 1,65 para el grupo tratado con anfetaminas frente al grupo tratado con metilfenidato (IC 95%: 1,31 - 2,09).

El análisis *post hoc* mostró que los pacientes tratados por médicos de familia, internistas y pediatras tuvieron un riesgo significativamente más alto de psicosis con el uso de anfetaminas que con metilfenidato (HR: 1,78 y 1,70, respectivamente), pero no así los tratados por psiquiatras (HR: 1,38). Posible explicación: los pacientes remitidos a psiquiatras por TDAH pueden tener disfunciones cognitivas o manifestaciones conductuales que están relacionadas con psicosis prodrómica; también es posible que los psiquiatras pueden ser más cautos al prescribir anfetaminas y que efectúen una mayor evaluación de factores de riesgo para psicosis.

Posible explicación de los hallazgos: la liberación de dopamina es cuatro veces más intensa con anfetaminas que con metilfenidato, mientras que metilfenidato es un inhibidor más potente de transportadores de dopamina. Los cambios en la neurotransmisión observados en la psicosis primaria son más congruentes con los inducidos por las anfetaminas.

Limitaciones del estudio: factores de confusión no medidos (por ej. abuso de sustancias), no disponer de información de raza, nivel socioeconómico, comorbilidades, etc.

"Para los médicos que prescriben, creo que el aspecto fundamental radica en que es realmente importante evaluar posibles factores de riesgo, como un antecedente previo de trastorno bipolar u otro trastorno psiquiátrico, antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica o uso de cannabis. Si los pacientes tienen esos factores de riesgo no utilizaría anfetaminas como primera elección" indicó a *Medscape Noticias Médicas* la autora principal, Dra. Lauren V. Moran, profesora asistente de la *Harvard Medical School*, y psiquiatra en *McLean Hospital*, en Boston, Estados Unidos.

En un **editorial en el mismo número de New England Journal**, **Samuele Cortese**, experto en TDAH de la universidad de Southampton, comenta sobre el estudio de la Dra. Morán:

-Pese a que hay múltiples metaanálisis que demuestran la eficacia de estimulantes para reducir los síntomas de trastorno por déficit de atención con hiperactividad, al menos a corto plazo, la calidad de la evidencia y la tolerabilidad de estos fármacos siguen siendo debatidas. Hay pocos estudios sobre el riesgo comparativo de psicosis entre metilfenidato y anfetaminas.

-Limitaciones del estudio: su carácter observacional, que no puede descartar factores de confusión tan bien como lo haría un estudio aleatorizado por lo que es difícil establecer causalidad.

-No está claro si la psicosis se debe a uso de estimulantes, a vulnerabilidad inherente a psicosis o a la interacción de ambos factores.

- A pesar de la incertidumbre en relación con los mecanismos causales, el estudio realizado proporciona datos importantes sobre la incidencia de psicosis observada en la práctica sistemática en pacientes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. "Estas cifras podrían fundamentar la toma de decisiones entre pacientes, familias y médicos".

-Un análisis de datos realizado por la FDA demostró que los síntomas psicóticos provocados por el tratamiento con psicoestimulantes son de corta duración y se resuelven tras interrumpir el tratamiento en el 92% de los casos, incluso sin tratamiento con medicación antipsicótica.

-Actualmente no es posible predecir qué pacientes tendrán episodios psicóticos tras iniciar tratamiento con psicoestimulantes.

Mi opinión personal: No he tenido ningún caso de efecto adverso de este tipo tras iniciar tratamiento con psicoestimulantes. Tengo muy pocos niños tratados con lisdexanfetamina (4 o 5) y todos son menores de 14 años. Creo que como dicen los autores

cuando haya antecedentes de trastorno bipolar y psicosis en la familia o en el mismo paciente con TDAH debe evitarse el uso de lisdexanfetamina. También en adolescentes que consuman Cannabis.

Aprovecho para comentar que cuando iniciamos un tratamiento con Elvanse y derivamos al especialista para valoración y visado, una vez que el visado está hecho nosotros podemos continuar renovando (y cambiando dosis: aumentar y/o disminuir) siempre que lo hagamos antes de que finalice el plazo para el que es válido el visado.

Netflix ha hecho un documental que trata el tema del consumo de psicoestimulantes en EEUU, que está disparado. Es un poco caótico y desordenado, mezcla demasiadas cosas pero es muy interesante para los que nos dedicamos a este tema. Más que del TDAH habla del abuso y mal uso de los psicoestimulantes.

Título: "**Take your pills**" de Alison Klayman (2018)

<https://www.youtube.com/watch?v=X6Xebo1pngM>