

MEMORIA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**RESUMEN**

TÍTULO: EFECTO DEL METILFENIDATO EN LA INCIDENCIA DE VALVULOPATÍAS E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR: UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES ANIDADO A UNA COHORTE.

OBJETIVO: Estudiar la asociación entre el uso de metilfenidato y la incidencia de valvulopatías e hipertensión arterial pulmonar en la práctica clínica.

DISEÑO: Se realizará un estudio de casos y controles anidado en la cohorte BIFAP, base de datos mantenida por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Se considerarán casos a aquellos pacientes de entre 5 y 25 años de edad, con un diagnóstico de enfermedad valvular o hipertensión arterial pulmonar en BIFAP entre 2002 y 2014, y que cuenten con al menos 1 año de seguimiento antes del diagnóstico de la enfermedad valvular o hipertensión arterial pulmonar. Seleccionaremos hasta 10 controles sin enfermedad valvular o hipertensión arterial pulmonar, emparejados con los casos por edad, sexo y año calendario. Evaluaremos el uso de metilfenidato en términos de dosis, duración y relación temporal con respecto al momento en que se produce la enfermedad valvular o la hipertensión arterial pulmonar. Esperamos encontrar unos 2.500 casos en total, de modo que sean necesarios 25.000 controles para establecer las comparaciones. Ello proporcionará una potencia estadística del 80% para detectar un aumento/disminución del riesgo del 65% ($OR = 1.65$), asumiendo un error α del 5% y una prevalencia de exposición del 1%. Se realizará un análisis de sensibilidad estimando la asociación de interés en los sujetos diagnosticados de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH).

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS: Calcularemos la odds ratio de valvulopatías e hipertensión arterial pulmonar según la utilización del metilfenidato utilizando modelos de regresión logística condicional, ajustando por factores de emparejamiento y por potenciales factores de confusión (tabaquismo, enfermedades cardiovasculares, diabetes, EPOC...).

TITLE: NESTED CASE-CONTROL STUDY TO ASSESS THE ASSOCIATION BETWEEN THE USE OF METHYLPHENIDATE AND THE RISK OF VALVULAR HEART DISEASE AND PULMONARY HYPERTENSION

OBJECTIVE: To assess the association between the use of methylphenidate and the risk of valvular heart disease (VHD) and pulmonary hypertension (PH).

STUDY DESIGN: We will perform a case-control study nested in the BIFAP cohort, a database maintained by the Spanish Medicines Agency. Cases will be defined as patients between 5 and 25 years of age and a first diagnosis of VHD or PH, recorded in the BIFAP database between 2002 and 2014.

Information on exposures between 2002 and 2014 will be collected. We will select up to 10 controls matched with cases by age, gender and calendar year. We will evaluate the use of methylphenidate before the case index date or the corresponding date among controls. We will expect to find some 2.500 cases, so 25.000 controls will be required to analyse the data. That will give us a 80% statistical power to detect a change >65% (OR = 1.65) in the risk with an α -risk of 5% and a prevalence of exposure close to 1%. We will test the robustness of the results by repeating the analysis in patients diagnosed with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD).

DATA ANALYSIS: We will compute odds ratios of VHD and PH according to methylphenidate use using conditional logistic regression, adjusting for matching factors and potential confounders (smoking status, cardiovascular diseases, diabetes, COPD...).

(Extensión máxima 3.500 caracteres)

Finalidad del proyecto, antecedentes y estado actual de los conocimientos científico-técnicos, grupos nacionales o internacionales que trabajan en la línea específica del proyecto o en líneas afines.

La finalidad del presente proyecto es aportar datos científicos rigurosos acerca de una pregunta clínica insuficientemente estudiada, como es el potencial incremento del riesgo de sufrir una enfermedad valvular o una hipertensión arterial pulmonar en sujetos tratados con el psicoestimulante metilfenidato. Esta carencia de información con respecto a una sustancia psicoactiva ampliamente utilizada en nuestro entorno para el manejo del TDAH, y con perspectivas de seguir creciendo en el futuro según los datos más recientes de prescripción nacional, resulta aún más relevante si tenemos en cuenta que sus principales consumidores en la actualidad provienen de la población pediátrica, un grupo especialmente vulnerable y por tanto muy precisado de investigación centrada en sus necesidades más específicas.

El TDAH es uno de los trastornos psiquiátricos diagnosticados con más frecuencia en la infancia. Siguiendo los criterios del manual CIE-10 de la Organización Mundial de la Salud, se define por la presencia inequívoca de niveles anormales de inatención, actividad e impulsividad, constatables en distintas situaciones y mantenidos en el tiempo, que puede ser verificado mediante observación directa y que no está causado por otros trastornos tales como autismo, depresión, manía o ansiedad (1). La prevalencia en los menores españoles de 18 años se ha estimado en alrededor de un 5% y en Navarra los datos del Servicio de Salud Mental muestran que el número de pacientes se ha quintuplicado en una década, comparando los años 2001 y 2012 (2).

El tratamiento aconsejado por las principales guías clínicas nacionales e internacionales para limitar las consecuencias del TDAH debería incorporar una perspectiva multifactorial (3). En la práctica, la terapia farmacológica con psicoestimulantes se utiliza muy ampliamente, habiéndose establecido en Navarra que un 46% de niños con un nuevo diagnóstico entre 2012 y 2013 recibieron esta medicación, concretamente metilfenidato en casi la totalidad de los casos (2). España se encuentra entre los principales consumidores mundiales de metilfenidato (4). La comercialización en 2004 de la formulación de liberación retardada impulsó el crecimiento de forma exponencial, representando un incremento de casi 30 veces el número de DHD (Dosis Diarias Definidas por 1000 habitantes y día) cuando se comparan los años 2013 y 2001 (2).

La valvulopatía o enfermedad valvular cardíaca (EVC) puede ser definida como una anomalía estructural o funcional de la válvula cardíaca. Se trata de un término genérico que incluye varias entidades etiológicas con diferentes mecanismos fisiopatológicos, formas de presentarse en el paciente y cursos clínicos. La alteración de la integridad de la válvula cardíaca puede producir estenosis valvular, regurgitación o la combinación de ambas. Entre sus posibles complicaciones se encuentran la predisposición al tromboembolismo y a la endocarditis infecciosa (5). Por su parte, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) ha sido definida como el incremento en la presión arterial pulmonar media de al menos 25 mmHg en reposo, medido a través de cateterismo cardíaco derecho. Según la clasificación clínica actualizada de la hipertensión pulmonar, la HAP pertenece al denominado Grupo 1, donde se incluyen las variantes idiopática, hereditaria, ligada al recién nacido, asociada a otras enfermedades y la inducida por toxinas o fármacos (6). La HAP es una enfermedad poco frecuente pero potencialmente muy grave y con gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes (7).

Los efectos adversos cardiovasculares de los compuestos con propiedades anfetamínicas utilizados como supresores del apetito, entre los cuales se incluyen por ejemplo fenfluramina, dexfenfluramina, aminorex y benfluorex, se conocen bien desde hace tiempo. Aparte de otros problemas de índole cardiovascular, ambos han causado valvulopatías y HAP, lo que en última instancia ha ido motivando la retirada del mercado de los medicamentos que

incorporaban dichos principios activos (5,8,9). Este hecho ha motivado que se considere a las anfetaminas en su conjunto como un potencial factor de riesgo para sufrir EVC y HAP, incluyéndose la advertencia de su probable o posible relación causal en distintas guías clínicas (6,10).

El metilfenidato es un derivado anfetamínico con indicación autorizada en el TDAH, según la ficha técnica aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Se piensa que el metilfenidato bloquea la recaptación de noradrenalina y dopamina en la neurona presináptica y aumenta la liberación de estas monoaminas al espacio extraneuronal, si bien su mecanismo de acción es en última instancia desconocido (11). Se han descrito reacciones adversas relacionadas con efectos sobre el crecimiento, el sistema nervioso (insomnio, cefaleas, tics, otros trastornos graves de más baja frecuencia...), gastrointestinales, endocrinos y problemas de abuso. Mención aparte suponen los efectos cardiovasculares, donde se ha constatado su capacidad para elevar la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, además de haberse asociado a casos de muerte súbita en niños, en ocasiones sin defecto congénito previo (2).

Hasta el momento no parece haberse publicado ningún estudio farmacoepidemiológico dirigido a explorar el riesgo de valvulopatías y HAP que el metilfenidato pudiera llevar aparejado. Sin embargo la plausibilidad biológica existe, dadas las importantes similitudes estructurales y funcionales entre metilfenidato y los compuestos que ya han demostrado un riesgo con alto nivel de certeza (4,11). A medida que la utilización a gran escala de metilfenidato continúa creciendo, se empieza a contar con información procedente tanto de publicaciones científicas (12) como de organismos internacionales de farmacovigilancia (13) apuntando en la dirección de un riesgo que es preciso evaluar con mayor profundidad. En términos más generales de seguridad cardiovascular, por un lado se ha publicado en 2014 el estudio prospectivo de cohortes más largo hasta la fecha, examinando las consecuencias de los estimulantes en la infancia y hallando que, pese a ser eventos poco frecuentes, su incidencia dobla la de los niños que son tratados con estas sustancias en comparación a quienes no los utilizan (14). Otro estudio anterior (15) también ha concluido que es posible asociar la aparición de taquiarritmias y muerte súbita con la administración de metilfenidato a niños y adolescentes. No obstante, existen otros trabajos con resultados dispares y, en cualquier caso, ninguno focaliza la atención de forma exclusiva en la aparición de HAP y EVC.

El mecanismo por el cual los estimulantes del sistema nervioso central de tipo anfetamina producirían alteraciones valvulares o hipertensión pulmonar es incierto. En principio la actividad serotoninérgica parece tener un papel importante en la aparición de estas patologías. Más concretamente se apunta a la capacidad de ejercer una acción farmacológica sobre uno de los subtipos de los receptores de serotonina, el 5HT_{2B} (9). Estos receptores se expresan tanto en las válvulas aórtica y mitral como en las arterias pulmonares, al tiempo que fármacos como fenfluramina, dexfenfluramina o benfluorex muestran una alta afinidad por ligarse a ellos (9). Por otra parte, las EVC inducidas por fármacos tienden a presentar similares patrones morfológicos e histológicos, caracterizados por engrosamiento tisular, proliferación de miofibroblastos y células del músculo liso, escasa calcificación e inflamación leve (9). Del mismo modo, los distintos subgrupos de HAP comparten alteraciones y hallazgos histológicos (8).

Con respecto al metilfenidato, a su conocida influencia en los niveles de dopamina y noradrenalina (11) se añade el hecho de que uno de sus enantiómeros tiene afinidad por los receptores de serotonina 5HT_{2B}, según se ha puesto de manifiesto en estudios 'in vitro' (13). Además, la serotonina y la noradrenalina comparten efectos relacionados con la vasoconstricción y la modulación del crecimiento de las células del músculo liso, aspectos presentes en las alteraciones descritas en el párrafo anterior (8). En este sentido, tal y como algunos autores han solicitado (12,16), los efectos farmacológicos que de ello pudieran derivarse necesitan ser investigados adecuadamente con objeto de confirmar o refutar las hipótesis de daño clínicamente significativo.

Por último, tal y como se apuntó previamente, tras realizar una extensa revisión bibliográfica prolongada hasta el mes de Abril 2015, no ha sido posible identificar ningún grupo nacional o internacional con proyectos publicados o en marcha que aborden específicamente la problemática anteriormente expuesta. De hecho, una de las publicaciones independientes de evaluación de medicamentos con mayor prestigio internacional se hacía eco recientemente de esta laguna de conocimiento y apremiaba a la realización de estudios con un diseño apropiado sobre este tema (17), de forma que se permita a las principales guías clínicas sobre EVC y HAP (6,18) establecer la respuesta definitiva a esta pregunta clínica con la mejor evidencia disponible.

BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE COMENTADA

- 1) International Classification of Diseases (ICD). Disponible en: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>.
- 2) Saiz LC. Atentos al déficit de atención (TDAH). Entre la naturaleza incierta y la prescripción hiperactiva. BIT Navarra 2013;21(5):1-20. Disponible on-line en: <http://bit.ly/1i85G3H>
- 3) National Institute for Health and Care Excellence (2013). [Attention deficit hyperactivity disorder]. [CG72]. London: National Institute for Health and Care Excellence.
- 4) United Nations. International Narcotics Control Board. United Nations. Psychotropic Substances. Statistics for 2011. www.incb.org/incb/en/psychotropicsubstances/technical_reports/technical_reports-index.html. [S.l.]: United Nations Pubns; 2013.
- 5) Boudoulas KD, Borer JS, Boudoulas H. Etiology of valvular heart disease in the 21st century. Cardiology 2013;126:139-52. DOI: 10.1159/000354221.
- 6) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2009;30:2493-537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297.
- 7) National audit of pulmonary hypertension 2014. Health and social care information centre. www.hscic.gov.uk
- 8) Montani D, Seferian A, Savale L, Simmoneau G, Humbert M. Drug-induced pulmonary arterial hypertension: a recent outbreak. Eur Respir Rev 2013;22:244-50. DOI: 10.1183/09059180.00003313.
- 9) Andrejak M, Tribouilloy C. Drug-induced valvular heart disease: An update. Arch Cardiovasc Dis 2013;106:333-9. DOI: 10.1016/j.acvd.2013.02.003.
- 10) Del Cerro MJ, Abman S, Díaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishnan S, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. Pulmonary Circulation 2011;1(2):286-298. <http://www.jstor.org/stable/10.4103/2045-8932.83456>
- 11) Ficha técnica de metilfenidato OROS (Concerta). 2013. [consultado 04/05/2015]. Disponible en: www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar.
- 12) Karaman MG, Atalay F, Tufan AE, Erdogan A. Pulmonary arterial hypertension in an adolescent treated with methylphenidate. J Child Adolesc Psychopharmacol 2010;20(3):229-231.
- 13) Centre régional de pharmacovigilance Reims Champagne – Ardennes. “Mise à jour données de pharmacovigilance. Méthylphénidate. Comité technique du 9 octobre 2012”. 17 juillet 2013. Disponible on-line en: www.ansm.sante.fr. Consultado el 04/05/2015, (160 páginas).
- 14) 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(6):302-10.
- 15) 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;120:1494-501.
- 16) Willers ED, Newman JH. New risks for pulmonary hypertension: Need for a large epidemiologic study. Chest 2006;130:1633-5.
- 17) Prescrire Rédaction “Méthylphénidate: des cas d’hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathies”. Rev Prescrire 2015;35(376):106-8.
- 18) Guidelines on the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2012;33:2451-96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109.

HIPÓTESIS

El metilfenidato puede aumentar la incidencia de enfermedad valvular cardiaca (EVC) e hipertensión arterial pulmonar (HAP).

OBJETIVOS

Objetivo principal

Estudiar si la exposición a metilfenidato, comparada con la no exposición, se asocia a una mayor incidencia de enfermedad valvular cardiaca e hipertensión arterial pulmonar.

Objetivos secundarios

Examinar la asociación entre la dosis y el tiempo de exposición al metilfenidato con respecto a la incidencia de enfermedad valvular cardiaca e hipertensión arterial pulmonar.

METODOLOGÍA (Diseño, sujetos del estudio, variables recogidas, análisis de los datos y limitaciones del estudio)

Diseño:

Estudio de casos y controles anidados a una cohorte. Se utilizará como base de datos la información contenida en la base de datos automatizada de ámbito nacional y base poblacional BIFAP (www.bifap.org), mantenida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Cuenta con 1200 médicos colaboradores de nueve CCAA e información de unos 5 millones de pacientes (http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2015/NI-AEMPS_03-2015-jornada-BIFAP-marzo-2015.htm).

Sujetos del estudio:

Se considerarán potenciales casos aquellos pacientes de entre 5 y 25 años de edad, con un diagnóstico de EVC o HAP según los correspondientes grupos BIFAP entre el 01/01/2002 hasta el 31/12/2014, y que cuenten con al menos 1 año de seguimiento antes del diagnóstico. También se considerarán casos aquellos pacientes tratados con alguno de los siguientes fármacos con indicación en hipertensión pulmonar: bosentan (C02KX01), ambrisentan (C02KX02), sitaxentan (C02KX03), macitentan (C02KX04), riociguat (C02KX05), epoprostenol (B01AC09), iloprost trometamol (B01AC11, Ventavis® CN 658307), sildenafil (G04BE03, Revatio® CN 665953, CN 689097 y CN 652734), tadalafilo (G04BE08, Adcirca® CN 664452) y óxido nítrico (R07AX01).

La fecha en que se produce el primer evento registrado de EVC o HAP se considerará la fecha índice.

Se validarán todos los casos registrados antes de proceder al análisis. El objetivo principal de la validación será cerciorarse de que los casos de EVC o HAP no son prevalentes sino incidentes. Para la identificación correcta de los pacientes con las mencionadas patologías, BIFAP cuenta con informes diseñados para validar su correcta definición. Por ello se utilizará esta herramienta ofrecida por BIFAP.

Selección de los controles:

Seleccionaremos hasta 10 controles por caso, definidos como pacientes sin EVC ni HAP en la fecha índice correspondiente a su caso. Para ello se incluirán pacientes que no tengan los diagnósticos de EVC ni HAP, tal cual están contemplados en los correspondientes grupos BIFAP, ni las expresiones “enfermedad valvular”, “valvulopatía”, “hipertensión pulmonar”, “enfermedad pulmonar cardiaca”, “enfermedad cardiopulmonar” o “cor pulmonale” a texto libre. Sólo se seleccionarán si se dispone de al menos 1 año de seguimiento en la historia clínica previo a la fecha índice. Los controles se emparejarán con los casos por edad, sexo y año calendario.

Criterios de exclusión para casos y controles:

Se excluirán del estudio aquellos individuos que presentan un registro de carcinoma antes de la fecha índice, evidencia de EVC o HAP por causa congénita o reumática, o un registro de EVC o HAP previo a la fecha de inicio del seguimiento (start date). Aquellos casos de valvulopatías congénitas y reumáticas sin información diagnóstica adicional confirmatoria, no serán excluidos pero sólo serán considerados en un análisis de sensibilidad de los datos.

Exposición principal:

La exposición y análisis principal tendrá en cuenta la prescripción (Si/No) de metilfenidato (N06BA04) registrada antes de la fecha índice. Se considerarán expuestos aquellos sujetos con una prescripción de metilfenidato antes de la fecha índice, hecho corroborado cuando no exista receta electrónica por la constancia de impresión de recetas del fármaco en estudio.

Para evaluar su asociación con la EVC / HAP dentro del análisis adicional, se clasificará como “**current user**” a los pacientes en tratamiento con metilfenidato en la fecha índice o que finaliza en los tres meses anteriores; “**recent user**” a los que el tratamiento finalizó entre tres y doce meses antes de la fecha índice; “**past user**” a los que el tratamiento con el estimulante finalizó hace más de doce meses tomando como referencia la fecha índice; y “**no user**”, no expuestos, a aquellos que nunca recibieron metilfenidato antes de la fecha índice.

Con respecto al análisis del efecto en función de la dosis del tratamiento con metilfenidato, se establecieron tres subgrupos: “**dosis baja**” (≤ 15 mg/día en liberación inmediata (LI) o 18 mg/día en liberación prolongada (LP)), “**dosis intermedia**” (16-30 mg/día LI o 36 mg/día LP) y “**dosis alta**” (> 30 mg/día LI o 54 mg/día LP). Esta variable se medirá en dos puntos temporales, en la fecha índice y 12 meses antes de la fecha índice, realizando el análisis teniendo en cuenta ambos escenarios. El potencial efecto de la “**dosis acumulada**” de metilfenidato se analizará por cuartiles.

De acuerdo a evaluar los efectos en función de la duración del tratamiento con metilfenidato, se define “**duración continua**” como el número de días en los que se calcula y se asume que el paciente está consumiendo un fármaco de forma continua sin interrupciones. En cuanto a la “**duración acumulada**”, se trata de la suma total de días reales que el paciente ha estado tomando la medicación, ya sea de forma continuada o no. Por último, el tiempo total desde el inicio considera el número de días desde que el paciente ha tomado por primera vez la medicación hasta el último registro, independientemente de potenciales interrupciones. (Dalsgaard S et al., J Child Adolesc Psychopharmacol 2014).

Cálculo del tamaño muestral:

Teniendo en cuenta que la gran mayoría de exposiciones a metilfenidato se ha dado hasta ahora en edades propias de la infancia y adolescencia, se escoge el intervalo de edad de entre 5 y 25 años para evitar identificar casos con muy baja probabilidad de exposición. Asumiendo una incidencia de EVC / HAP en esta población del 0,25% durante los 13 años del estudio, se espera identificar al menos unos 2.500 casos. Teniendo en cuenta los cálculos anteriores, estimamos que serán necesarios alrededor de 25.000 controles para establecer las comparaciones con los 2.500 casos. Ello proporcionará una potencia estadística del 80% para detectar un aumento/disminución del riesgo del 65% (OR = 1.65), asumiendo un error alfa del 5% y una prevalencia de exposición en los controles del 1%.

Variables:

Además de las variables de exposición principal y de desenlace, se recogerá la siguiente información por ser posibles factores de confusión: fecha de nacimiento, sexo, índice de masa corporal, enfermedades infecciosas cardiovasculares (K70), enfermedad reumática cardíaca (K71), anomalía congénita cardiovascular (K73), enfermedad coronaria (K74-K76), insuficiencia cardíaca (K77), arritmias y fibrilación auricular (K78-K80), embolismo pulmonar (K93), trombosis venosa profunda (K94), hipertensión (K86-K87), ictus (K90-K91), diabetes insulino dependiente (T89), asma (R96), EPOC (R95), Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (P81), tabaquismo (P17), abuso de sustancias (P15, P17-P19), insuficiencia renal (U99), trastorno de ansiedad (P74), depresión (P76), problemas de aprendizaje (P24), anomalías congénitas múltiples (A90), rubéola (A74) y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (B90).

También se registrarán los siguientes tratamientos farmacológicos que los pacientes puedan haber recibido en los 12 meses previos a la fecha índice: Atomoxetina (N06BA09), benfluorex (A10BX06), sibutramina (A08AA10), modafinilo (N06BA07), bupropion (N06AX12), fenilpropanolamina (R01BA01 y R01BA51), antidepresivos (N06A), pergolida (N04BC02), cabergolina (N04BC06), interferon (L03AB), dasatinib (L01XE06), alcaloides ergóticos (N02CA), inmunosupresores (L04), tratamiento con corticoides sistémicos (H02), antipsicóticos (N05A), anticonceptivos orales (G03A), leflunomida (L04AA13) y fármacos para la patología obstructiva respiratoria (R03).

Así mismo se registrará el tipo de valvulopatía y la válvula afectada en los casos en que dicha información esté disponible.

Análisis de los datos:

Para describir las variables consideradas en los casos y controles se utilizará, para las variables categóricas (sexo, tabaquismo, etc) la distribución de frecuencias de cada una de las categorías. Para las variables cuantitativas (IMC) se utilizarán medidas de tendencia central y dispersión tales como la media ($\pm$ SD) y mediana (rango intercuartílico), según corresponda. Además, las variables categóricas se compararán entre grupos mediante el test X^2 o test de Fisher, según corresponda, y las continuas mediante el test de la t-Student o el test de Mann-Whitney, según corresponda.

Para estimar el riesgo de HAP y EVC asociado al uso de metilfenidato, utilizaremos modelos multivariantes de regresión logística condicional, ajustando por otros posibles factores de confusión como son las variables y patologías concomitantes antes especificadas. Se calcularán los OR ajustados por edad, sexo y variables de confusión.

En el análisis principal, compararemos el riesgo de casos válidos de HAP y EVC entre los expuestos y no expuestos a metilfenidato y valoraremos el incremento de riesgo de HAP y EVC por unidad de tiempo que el metilfenidato ha sido utilizado antes de la fecha índice.

Como análisis adicionales, se estimará el riesgo asociado a metilfenidato de sufrir HAP o EVC de forma independiente. En segundo lugar, se replicará el análisis principal únicamente con “new users”, excluyendo a quienes antes de la fecha de seguimiento de la cohorte hubieran recibido alguna prescripción de metilfenidato, y otro análisis añadiendo a los casos válidos aquellos diagnosticados de

valvulopatía congénita o reumática. Por último, se evaluarán los OR de los usuarios actuales, recientes y previos utilizando al grupo de no expuestos como comparador y teniendo en cuenta la definición citada de “current”, “recent” y “past user”.

Aspectos éticos:

Se respetará la Ley de Protección de Datos y las historias de los pacientes estarán en todo momento disociadas. Igualmente se cumplirán todos los requisitos exigidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Este estudio se ha remitido al CEIC de Navarra para su evaluación.

Limitaciones del estudio:

Sesgo de selección:

Aunque se trata de un estudio de casos y controles, al estar anidado en una cohorte bien definida reducimos el riesgo de este tipo de sesgo.

Sesgo de información:

Puede existir mala clasificación sobre todo a nivel de desenlace. En todo caso, los estudios de validación realizados hasta el momento con la base de datos BIFAP muestran que la prevalencia de las enfermedades crónicas más frecuentes es similar a la obtenida por fuentes alternativas tales como la Encuesta Nacional de Salud. Es posible un infraregistro de eventos con desenlace mortal, al carecerse de esta información.

Sesgo por detección:

Cabría pensar que los pacientes que reciben metilfenidato son susceptibles de una monitorización cardiaca más intensa a los no expuestos, conllevando una mayor tendencia al diagnóstico de patologías tales como la EVC o la HAP.

Se recogerán de la historia clínica diferentes factores de confusión que pueden aumentar la incidencia de HAP y EVC en sujetos diagnosticados de TDAH para su posterior ajuste en el estudio multivariante.

Máximo 3 páginas (15.700 caracteres)