



Artículo Valorado Críticamente

No se puede asegurar la existencia de asociación entre tratamiento del síndrome de déficit de atención con estimulantes y mayor incidencia de muerte súbita

Fernando Carvajal Encina. UCIN Hospital de La Serena y Escuela de Medicina Universidad Católica del Norte. Chile. Correo electrónico: fcarvajal@ucn.cl

José Cristobal Buñuel Álvarez. Pediatra. ABS Girona-4 (Institut Catalá de la Salut). Girona (España). Correo electrónico: cbunuel.girona.ics@gencat.cat

Términos clave en inglés: death, sudden; methylphenidate; case-control studies

Términos clave en español: muerte súbita; metilfenidato; estudios de casos y controles

Fecha de recepción: 29 de julio de 2009

Fecha de aceptación: 10 de agosto de 2009

Fecha de publicación en Internet: 10 de septiembre de 2009

Evid Pediatr. 2009; 5: 62 doi: vol5/2009_numero_3/2009_vol5_numero3.6.htm

Cómo citar este artículo

Carvajal Encina F, Buñuel Álvarez JC. No se puede asegurar la existencia de asociación entre tratamiento del síndrome de déficit de atención con estimulantes y mayor incidencia de muerte súbita. Evid Pediatr. 2009; 5: 62

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009_numero_3/2009_vol5_numero3.6.htm

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-09. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

No se puede asegurar la existencia de asociación entre tratamiento del síndrome de déficit de atención con estimulantes y mayor incidencia de muerte súbita

Fernando Carvajal Encina. UCIN Hospital de La Serena y Escuela de Medicina Universidad Católica del Norte. Chile.

Correo electrónico: fcarvajal@ucn.cl

José Cristobal Buñuel Álvarez. Pediatra. ABS Girona-4 (Institut Catalá de la Salut). Girona (España).

Correo electrónico: cbunuel.girona.ics@gencat.cat

Referencia bibliográfica: Gould M, Walsh B, Munfakh J, Kleinman M, Duan N, Olfson O, et al. Sudden death and use of stimulant medications in youths. *Am J Psychiatry*. 2009; AiA:1-10.

RESUMEN

Conclusiones de los autores del estudio: existe una asociación significativa entre muerte súbita y el uso de estimulantes en niños y adolescentes. Este hecho debería ser tenido en cuenta a la hora de sopesar los riesgos y beneficios de este tipo de fármacos.

Comentario de los revisores: las limitaciones metodológicas del artículo valorado no permiten extraer conclusiones sobre la existencia de una relación causa-efecto entre estimulantes del sistema nervioso central para el tratamiento del TDAH y muerte súbita.

Palabras clave: muerte súbita; metilfenidato; estudios de casos y controles

We are unable to assure the existence of association between treatment of attention deficit disorder with stimulants and an increased incidence of sudden death

ABSTRACT

Authors' conclusions: there is a significant association between sudden death and the use of stimulants in children and teenagers. This fact should be taken into account when weighing the risks and benefits of such drugs.

Reviewers' commentary: the methodological limitations of the appraised article do not allow drawing conclusions about the existence of a cause-effect relationship between central nervous system stimulants in the treatment of TDAH and sudden death.

Keywords: death, sudden; methylphenidate; case-control studies

Resumen estructurado:

Objetivo: determinar si existe asociación entre la muerte súbita (MS) y el tratamiento con medicamentos estimulantes del sistema nervioso central (SNC) utilizados para el tratamiento del síndrome de déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Diseño: estudio de casos y controles.

Emplazamiento: comunitario. Registros sobre mortalidad y certificados de defunción de oficinas estatales de estadísticas vitales de los EEUU.

Población de estudio: niños y adolescentes entre siete y 19 años de edad fallecidos entre 1985 y 1996 por MS que debían cumplir los siguientes criterios de elegibilidad: fallecimiento registrado bajo los código de la clasificación internacional de enfermedades (CIE) E798 (MS de causa desconocida), E799.9 (otras causas desconocidas no específicas) y E427 (disritmias cardíacas). Los criterios de exclusión fueron: muerte por causa conocida, muerte en niños hospitalizados más de 48 horas antes de su fallecimiento y presencia de comorbilidad sospechosa de estar asociada a MS. La muestra de casos estudiados se conformó con los individuos que lograron pasar un doble filtro de selección (existencia del diagnóstico de MS y de información confiable respecto de la exposición). De 926 sujetos elegibles fue posible recuperar información de 564 (60,9%). El grupo control estuvo compuesto por

564 niños o adolescentes que fallecieron por accidente de tráfico, viajando como pasajeros (código E812.1). Los criterios de exclusión fueron los mismos que para el grupo de casos. Los controles se aparearon con los casos por edad, sexo y fecha de fallecimiento.

Evaluación del factor de riesgo: tratamiento con estimulantes del SNC (metilfenidato, anfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina y sus derivados), inmediatamente previo al fallecimiento. Su presencia se recogió mediante información de sus familiares, registros de examen médico, estudios toxicológicos y certificados de defunción. Se recogió también información sobre uso de antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de la serotonina y clonidina.

Medición del resultado: asociación entre causa de la muerte (MS o accidente de tráfico) y tratamiento con estimulantes del SNC medida mediante determinación de odds ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%), por análisis de regresión logística.

Resultados principales: en el grupo de casos, diez niños (1,8%) tomaban estimulantes del SNC frente a dos (0,4%) del grupo control. Se constató presencia de asociación entre tratamiento con estimulantes del SNC y MS de causa no explicada (OR: 7,4; IC 95%: 1,4 a 74,9).

Conclusión: los autores concluyen que existe una asociación significativa entre MS y el uso de estimulantes. Este

hecho debería ser tenido en cuenta a la hora de sopesar los riesgos y beneficios de este tipo de fármacos.

Conflicto de intereses: cuatro autores han recibido apoyo de diversos laboratorios: Astra Zeneca, Pfizer, Lilly, Janssen y Jonson & Jonson.

Fuente de financiación: Food & Drug Administration y beca del National Institute of Mental Health.

Comentario crítico:

Justificación: el uso de medicamentos estimulantes para el tratamiento del TDAH es frecuente. Su uso se ha asociado en ocasiones con síntomas cardiovasculares, fundamentalmente taquicardia y aumento de la presión arterial¹. Se ha sugerido la posibilidad de que pueda existir alguna relación con la MS, por lo que es importante poder evaluar este aspecto.

Validez o rigor científico: un estudio de casos y controles es el adecuado para estudiar enfermedades poco frecuentes. Se definieron claramente los casos y los controles, con criterios de inclusión y de exclusión estrictos. Dado que los estudios de casos y controles presentan mayor probabilidad de presentar sesgo de recuerdo (es posible que los padres de niños fallecidos por MS estuvieran más predispuestos a recordar con mayor nitidez si su hijo recibía tratamiento con estimulantes del SNC), se trató de controlar dicha posibilidad mediante la conformación de un grupo control similar en relación con el impacto de una muerte inesperada en jóvenes de las mismas edades y se utilizaron fuentes alternativas para evaluar la exposición a los medicamentos estudiados. No se realizó una estimación del tamaño muestral necesario, lo que limita la validez externa. Esta última, además, se ve afectada por la manera de conformar el grupo de casos formado sólo por el 61% de los individuos elegibles, lo que indudablemente puede incrementar la probabilidad de un sesgo de selección. Ha de tenerse en cuenta, además, que uno de los códigos CIE-9 utilizados, E799.9 (otras causas desconocidas no específicas), parece más bien un "cajón de sastre" y es posible que los cuatro niños cuyo fallecimiento fue etiquetado con dicho código no fallecieran realmente de MS. Por todo ello, los resultados de este estudio deben ser interpretados con suma cautela.

Importancia clínica: las conclusiones de este trabajo resultan interesantes al apoyar la hipótesis de una eventual asociación entre la utilización de medicamentos estimulantes y la aparición de MS en adolescentes tratados por TDAH. Sin embargo, las limitaciones metodológicas referidas aconsejan ser cautos al aceptar una relación causa-efecto entre uso de fármacos estimulantes del SNC y mayor riesgo de MS. La propia Food and Drug Administration (FDA), tras la publicación del presente estudio, hace hincapié en sus limitaciones metodológicas y recomienda a los padres con hijos en tratamiento con estos fármacos que por estos resultados no debería suspenderse el tratamiento². En la misma nota la FDA refiere que se está llevando a cabo en la actualidad un estudio patrocinado por la propia agencia y por la Agency

for Healthcare Research and Quality, de base poblacional más amplia, sobre los posibles efectos adversos de estos medicamentos. Los resultados se publicarán a finales de 2009².

Aplicabilidad en la práctica clínica: debido a las limitaciones metodológicas ya reseñadas, este trabajo no puede ser tomado como base para modificar las prácticas de tratamiento del TDAH, lo que ha sido ratificado por el informe de la FDA mencionado previamente. Los estimulantes del SNC constituyen en la actualidad un pilar básico en el tratamiento de los niños y adolescentes con TDAH. Por ello es recomendable su prescripción en aquellos niños correctamente diagnosticados de dicho trastorno (cumplimiento estricto de los criterios DSM-IV o CIE)³. También es necesario, antes del inicio del tratamiento y como la guía de práctica clínica de NICE⁴ sugiere, efectuar una evaluación pre-tratamiento consistente en: 1) evaluación completa del estado mental y de la situación social; 2) historia y examen clínico completo (insistiendo en la existencia de antecedentes de síncope desencadenado por el ejercicio, realizando determinación de presión arterial y de frecuencia cardíaca basal, de peso y talla e investigación de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular). Se recomienda, así mismo, la realización de ECG si se dan antecedentes personales y familiares de cardiopatía si la exploración física ha puesto de manifiesto la posible existencia de alteraciones cardíacas.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

Bibliografía:

- 1.- Lora Espinosa A. El tratamiento del niño y adolescente con TDAH en Atención Primaria desde el punto de vista de la evidencia. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2006;8 Supl 4:S69-114.
- 2.- Food and Drug Administration. Stimulant Medications used in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder - Communication about an Ongoing Safety Review [en línea] [consultado: 2-VIII-2009].
- 3.- Psicomed.net. DSM-IV [en línea] [consultado: 2-VIII-2009].
- 4.- National Institute for Health and Clinical Excellence. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults [en línea] [actualizado: IX-2008] [consultado: 2-VIII-2009].