



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Enero 2024

Alerta Farmacovigilancia

Actualización de las advertencias de la FDA sobre riesgos del uso irracional de estimulantes para el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)

Dres. Santiago Cabral, Florencia Galarraga

En el mes de noviembre de 2023 la *Food and Drugs Administration* (FDA) de los Estados Unidos emitió una actualización sobre los riesgos que conlleva el mal uso, abuso, adicción y compartir con otras personas los psicoestimulantes utilizados como tratamiento del TDAH (1). El ente regulatorio de medicamentos expone que a pesar de que estos medicamentos sean prescritos correctamente, existe un porcentaje no despreciable de uso inapropiado de los mismos, que comprende acciones como incumplimiento del régimen posológico, compartir los medicamentos con otras personas y abuso de los mismos. Dentro de los riesgos que menciona se encuentran las sobredosis y muerte, que se ven incrementadas por la administración de los mismos mediante inyección intravenosa o inhalación.

La FDA realizó una revisión de la literatura entre los años 2006-2020 respecto al mal uso y abuso de psicoestimulantes y encontró que la principal fuente de acceso a estos medicamentos para usos inapropiados fueron los amigos y familiares de pacientes usuarios de los mismos (56-80%) (1). El uso inapropiado de los psicoestimulantes prescritos en el contexto de una consulta médica fue entre 10-20% en el último año (1).

Como respuesta a estas situaciones la FDA le está exigiendo a los laboratorios titulares de los registros de todos los psicoestimulantes que actualicen sus "*Box Warning*", donde se deben mencionar los riesgos del mal uso, de compartir, y del abuso de estos medicamentos. Además está exigiendo que se actualicen otras secciones de la ficha técnica para incluir estos riesgos y una actualización de las "instrucciones de uso" para contribuir a la educación del personal de salud y de los usuarios respecto a estos riesgos. En la tabla 1 se exponen las leyendas que comenzarán a exigir.

Tabla 1. Cambios en las fichas técnicas de los psicoestimulantes que comenzará a exigir la FDA (1).

<p>Boxed Warning</p>	<p>Peligro: Abuso, mal uso y adicción. FÁRMACO X presenta un riesgo elevado de abuso y mal uso, que pueden causar un desorden por abuso de sustancias, incluyendo adicción. El mal uso y abuso de psicoestimulantes, incluyendo al FÁRMACO X, pueden resultar en sobredosis y muerte, y este riesgo aumenta a dosis elevadas o con métodos de administración inapropiados como la inhalación o inyección intravenosa.</p> <p>Antes de prescribir FÁRMACO X, evalúe el riesgo de abuso, mal uso y adicción para cada paciente. Educar a los pacientes y sus familiares sobre estos riesgos, sobre un almacenamiento apropiado y una correcta disposición final de los comprimidos no consumidos. Durante el uso de FÁRMACO X, reevaluar estos riesgos frecuentemente.</p>
<p>Advertencias y precauciones</p>	<p>Abuso, mal uso y adicción: FÁRMACO X tiene un alto riesgo de ser mal utilizado o de abuso. El uso de FÁRMACO X, expone al individuo a estos riesgos, que pueden ocasionar un desorden por uso de sustancias, incluyendo adicción. FÁRMACO X puede ser utilizado con propósitos no médicos e ilícitos. Antes de prescribir FÁRMACO X, evalúe estos riesgos.</p> <p>Educar a los pacientes y sus familias sobre estos riesgos y la disposición final de los comprimidos no consumidos. Aconseje al paciente guardar el FÁRMACO X en un lugar seguro, preferentemente bajo llave, e instruya al paciente a no dar el FÁRMACO X a nadie. Durante el uso de FÁRMACO X, reevaluar estos riesgos frecuentemente.</p>
<p>Abuso y dependencia</p>	<p>FÁRMACO X tiene un alto riesgo de ser mal utilizado o de abuso, puede ocasionar un desorden por uso de sustancias, incluyendo adicción. FÁRMACO X puede ser utilizado con propósitos no médicos e ilícitos.</p> <p>Abuso es el uso intencional no terapéutico de un fármaco, incluso una vez, para alcanzar un efecto fisiológico o psicológico deseado. El mal uso es el uso intencional con fin terapéutico por un individuo de una manera diferente a la prescrita por el profesional sanitario o para uso de alguien que no es el paciente para el que fue prescrito. La adicción es un conjunto de comportamientos, alteraciones cognitivas y psicológicas que incluyen un fuerte deseo de tomar el principio activo, dificultad por controlar el uso (ejemplo:</p>

	<p>continuar el uso a pesar de presentar consecuencias dañinas, darle mayor importancia al consumo del fármaco que a otras actividades) y posible tolerancia o dependencia física.</p> <p>El mal uso y abuso de FÁRMACO X puede causar aumento de la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria o sangre presión; transpiración; pupilas dilatadas; hiperactividad; inquietud; insomnio; disminución del apetito; pérdida de coordinación; temblores; piel enrojecida; vómitos; y/o dolor abdominal. Ansiedad, psicosis, hostilidad, agresión e ideación suicida u homicida. También se ha observado con abuso de estimulantes del SNC y/o mal uso. El Mal uso y abuso de psicoestimulantes, incluido FÁRMACO X, pueden provocar sobredosis y muerte. El riesgo aumenta con dosis más altas o con métodos de administración no aprobados como inhalar o inyectar.</p> <p>Dependencia física El FÁRMACO X puede producir dependencia física. La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de una adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido de fármacos, que se manifiesta por signos y síntomas de abstinencia después de una interrupción abrupta o una reducción significativa de la dosis de un fármaco.</p> <p>Los signos y síntomas de abstinencia después de una interrupción abrupta o una reducción de la dosis después del uso prolongado de estimulantes del SNC, incluido FÁRMACO X, incluyen estado de ánimo disfórico; depresión; fatiga; sueños vívidos y desagradables; insomnio o hipersomnia; Apetito incrementado; y retraso psicomotor o agitación.</p> <p>Tolerancia: FÁRMACO X puede producir tolerancia. La tolerancia es un estado fisiológico caracterizado por una respuesta reducida a un fármaco después de su administración repetida (es decir, se requiere una dosis más alta de un fármaco para producir el efecto).</p>
<p>Sobredosis</p>	<p>Efectos clínicos de una sobredosis La sobredosis de estimulantes del SNC se caracteriza por los siguientes efectos simpaticomiméticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Efectos cardiovasculares que incluyen taquiarritmias e hipertensión o hipotensión. El vasoespasmo, el infarto de miocardio o la disección aórtica pueden precipitar la muerte cardíaca súbita. Puede desarrollarse miocardiopatía de Takotsubo. •Efectos sobre el SNC que incluyen agitación psicomotora, confusión y alucinaciones. Puede causar síndrome serotoninérgico,

	<p>convulsiones, accidentes vasculares cerebrales y coma.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Se puede desarrollar hipertermia potencialmente mortal (temperaturas superiores a 40 °C) y rabdomiólisis. <p>Manejo de la sobredosis. El tratamiento de la sobredosis de estimulantes del SNC debe consistir en aquellas medidas generales empleadas en el manejo de sobredosis con cualquier medicamento. Considere la posibilidad de ingestión de múltiples fármacos. [[para el estado de anfetaminas: la D-anfetamina no es dializable] [para el estado de metilfenidato: debido a que el metilfenidato tiene un gran volumen de distribución y se metaboliza rápidamente, la diálisis no es útil]]. Considere comunicarse con la línea de Poison Help (1-800-222-1222) o un toxicólogo médico para recomendaciones adicionales sobre el manejo de sobredosis.</p>
<p>Información para el paciente</p>	<p>Aconseje al paciente que lea la etiqueta para pacientes aprobada por la FDA (Guía del medicamento).</p> <p>Abuso, uso indebido y adicción Educar a los pacientes y sus familias sobre los riesgos de abuso, uso indebido y adicción al FÁRMACO X, que puede provocar una sobredosis y la muerte, y la eliminación adecuada de cualquier medicamento no utilizado. Aconseje a los pacientes que guarden FÁRMACO X en un lugar seguro, preferiblemente bajo llave, e indique a los pacientes que no le den FÁRMACO X a nadie más.</p>

Psicoestimulantes

Son medicamentos utilizados como tratamiento del TDAH (reducen la impulsividad e hiperactividad, y aumentan la atención), desórdenes alimenticios (principalmente por exceso de ingestas), episodios incontrolables de sueño profundo (prolongan el tiempo de vigilia) (1). En Uruguay se encuentran disponibles los principios activos armodafinilo, atomoxetina, modafinilo y metilfenidato (se exponen en la tabla 2). Este último está incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública (2).

El mecanismo de acción de modafinilo aún se desconoce, aunque estudios en modelos animales sugieren una acción inhibitoria de la recaptación de dopamina. Armodafinilo es un enantiómero de modafinilo con propiedades similares. Atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina. Metilfenidato es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina (3–6) .

Tabla 3. Medicamentos psicoestimulantes disponibles en Uruguay (7)

Principio activo	Marcas comerciales	Forma farmacéutica
Metilfenidato	RUBIFEN 10 MG, RITALINA 10 MG	Comprimidos
	CONCERTA 18 MG, RITALIN LA 20 MG, RUBIFEN SR 20 MG, RITALIN LA 30 MG, CONCERTA 36 MG	Comprimidos de liberación modificada
Armodafinilo	ARNIFON	Comprimidos
Atomoxetina	RECIT 10, ABRETIA 18, RECIT 18, ABRETIA 25, RECIT 25, ABRETIA 40, RECIT 40	Cápsulas
Modafinilo	CARIM 200, ACTIVIGIL, MOVIGIL	Comprimidos

Box Warning (FDA)

Se trata del máximo nivel de precaución que debe advertirse para un medicamento. La asigna la FDA y tiene como objetivo atraer la atención de los usuarios del medicamento. Esta categoría de advertencia puede variar con el tiempo, se pueden agregar nuevas, retirar o actualizar. Aplica generalmente a un grupo farmacológico, en lugar de un principio activo en particular, debido a que comúnmente los riesgos severos están asociados a su mecanismo de acción. En la tabla 2 se exponen las directrices de la FDA para establecer un *Box Warning*. Contiene de forma resumida, toda la información crítica que un prescriptor debe considerar, dicha información se extiende en su ficha técnica en diferentes secciones (8).

Tabla 2. Requisitos de la FDA para establecer un **Bow Warning**. Se requiere la presencia de al menos uno (8)

<p>Existe una reacción adversa tan grave en proporción al beneficio potencial (riesgo de muerte o incapacidad permanente) que se debe tener en cuenta al evaluar los riesgos y beneficios del uso del medicamento de forma individualizada.</p>	<p>Existe una reacción adversa grave que se puede prevenir o reducir su frecuencia y/o gravedad mediante el uso apropiado del fármaco (por ejemplo, con una correcta monitorización, con la adición de otras terapias concomitantes, evitando la interacción con ciertas sustancias, o restringiendo su uso a poblaciones específicas).</p>	<p>La FDA aprobó el medicamento con restricciones específicas que promueven un uso más seguro, como el uso en una población específica.</p>
---	---	---

Uruguay se encuentra adherido al convenio sobre sustancias psicotrópicas de 1971, donde metilfenidato se encuentra en la lista II, por lo que deben ser suministrados o despachados únicamente con receta médica. En nuestro país se encuentran catalogados como estupefacientes, por lo que deben prescribirse por un profesional, con receta naranja. Según datos del Ministerio de Salud Pública (MSP) las ventas de metilfenidato se mantienen estables y aumentan cada año en el segundo trimestre, lo que se corresponde con el inicio del año escolar (9).

Recomendaciones

Al pensar en prescribir alguno de estos medicamentos siempre se debería valorar el riesgo de abuso y adicción. Se debe aconsejar al paciente a no compartir los comprimidos con nadie y educar en medidas que permitan un buen almacenamiento de los medicamentos, fuera del alcance de niños y niñas. Es muy importante avanzar como país en una disposición final correcta de los sobrantes o vencidos. Se recomienda además, una monitorización periódica de los pacientes, para valorar síntomas y signos de mal uso o adicción y posibilidad de detener o necesidad de cambiar el tratamiento.

En caso de aparición de una reacción adversa medicamentosa, recordar notificar al MSP a través del siguiente enlace: <https://primaryreporting.who-umc.org/UY>



Bibliografía

1. U. S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication. FDA updating warnings to improve safe use of prescription stimulants used to treat ADHD and other conditions Serious risks with misuse, abuse, addiction, and sharing these drugs [Internet]. 2023 [citado el 22 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updating-warnings-improve-safe-use-prescription-stimulants-used-treat-adhd-and-other-conditions>
2. Ministerio de Salud Pública. Formulario Terapéutico de Medicamentos [Internet]. 2012 [citado el 22 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/formulario-terapeutico-de-medicamentos-FTM>
3. Food and Drugs Administration. Ficha Técnica de CONCERTA [Internet]. [citado el 30 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021121s038lbl.pdf
4. Food and Drugs Administration. Ficha Técnica de NUVIGIL [Internet]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021875s023lbl.pdf
5. Food and Drugs Administration. Ficha Técnica de PROVIGIL [Internet]. [citado el 30 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020717s037s038lbl.pdf
6. Food and Drugs Administration. Ficha Técnica de STRATTERA [Internet]. [citado el 30 de enero de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021411s035lbl.pdf
7. Ministerio de Salud Pública. Información online de Medicamentos [Internet]. [citado el 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listadomedicamentos.listadomedicamentos>
8. Food and Drugs Administration. Warnings and Precautions, Contraindications, and Boxed Warning Sections of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [Internet]. 2011 [citado el 30 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/warnings-and-precautions-contraindications-and-boxed-warning-sections-labeling-human-prescription>
9. Plá, Alicia, García, Aniuska, Gonzalez, Humberto, Ferrari, Camila, Olmedo, Melania, Rodriguez, Jimena, et al. Caracterización del Consumo de Metilfenidato en Uruguay [Internet]. 2017. Disponible en: https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/2014-2016%20-%20Informe%20%20Metilfenidato%20-%20accesible_0_0.pdf