

## **Metilfenidato: Riesgo cardiovascular y muerte súbita**

(Abril 2006)

Caffaratti, M.; Uema, S; Briñón, M. C.

### **Introducción**

El *metilfenidato* (Concerta®, Methylin®, Ritalina®, Rubifen® entre otros)<sup>1</sup> es un estimulante del sistema nervioso central, derivado directo de la anfetamina. Su comportamiento es el de un simpaticomimético de acción indirecta por lo que incrementa la actividad motora, el alerta mental y disminuye la sensación de fatiga. Por su efecto periférico puede producir vasoconstricción (con o sin aumento de frecuencia cardíaca) y arritmias cardíacas.<sup>2, 3</sup> Es utilizado clínicamente en el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños, y en el tratamiento de la narcolepsia.<sup>2</sup>

El TDAH es un desorden diagnosticado comúnmente en niños de edad escolar (es menos frecuente en niñas). Se caracteriza por un aumento de la actividad motora y una grave pérdida en la capacidad de fijar y mantener la atención. Esta conducta crea problemas de convivencia familiar y escolar, así como problemas de aprendizaje y aprovechamiento escolar. Es importante, sin embargo, no adjudicar a este cuadro situaciones que son estrictamente etapas evolutivas propias del desarrollo del niño.<sup>3, 4</sup>

Según el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos la prevalencia mundial del TDAH en niños es de entre el 3% y 5%. Sin embargo, según un estudio a nivel nacional que realizó la Oficina de Seguridad de Drogas de la FDA en EEUU más del 9% de los varones de 12 años y casi el 4% de las niñas de 11 están medicados. Tales porcentajes podrían indicar un sobrediagnóstico del síndrome. En Estados Unidos, un millón y medio de adultos y 2.5 millones de chicos entre 4 y 17 años toman medicamentos para el TDAH.<sup>5</sup>

### **Farmacovigilancia**

Entre los años 1999 y 2003, el sistema de reportes de eventos adversos (AERS) de la Administración Nacional de Alimentos y Medicamentos (FDA) recibió 25 casos de muerte súbita. Del total de casos 8 correspondían a *metilfenidato* y 17 a anfetaminas (anfetamina, bifetamina, dextroanfetamina y sales de anfetamina). En relación a la edad de los pacientes 19 casos se presentaron en menores de 18 años. Respecto a los casos informados con *metilfenidato* la duración del tratamiento estuvo comprendida entre los 2 meses y 10 años.<sup>4, 6</sup>

En junio de 2005, el Comité de Seguridad de Medicamentos de la Administración Nacional de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos decidió no recomendar un cambio de prospecto para *metilfenidato* en relación a eventos adversos cardiovasculares y psiquiátricos hasta tanto la agencia no realizara un análisis de otros medicamentos para tratar el TDAH como anfetaminas y atomoxetina. Sin embargo, la FDA manifestó en esa oportunidad, que pueden ocurrir cambios en el prospecto para adicionar advertencias sobre eventos adversos psiquiátricos como alucinaciones y suicidio.<sup>2</sup>

En febrero de 2006, el Comité de Seguridad de Medicamentos de la FDA realizó una revisión de los medicamentos utilizados para tratar TDAH, debido a la recepción de casos de

muerte súbita y otros problemas cardiovasculares graves asociados con dosis terapéuticas de estos medicamentos.

El pedido de revisión también se fundamentó en la escasa información disponible sobre riesgos cardiovasculares de estos medicamentos en estudios clínicos controlados a largo plazo. El *metilfenidato* fue uno de los medicamentos más estudiado dentro del grupo de las anfetaminas.<sup>4</sup>

Luego de la revisión, la recomendación del comité asesor fue la de incluir en los prospectos de estos medicamentos, una advertencia de recuadro negro resaltando los riesgos de aumento de la presión arterial, infarto de miocardio, apoplejía y muerte súbita asociados a los medicamentos para tratar el TDAH. También recomendó la elaboración de una guía para el uso adecuado de estos medicamentos, dirigida a los pacientes y, en el caso de los niños a sus padres.<sup>7</sup>

En marzo de 2006, el Comité Pediátrico de la FDA emitió su opinión sobre el tema y rechazó la inclusión de una advertencia de recuadro negro en los prospectos, aunque consideró incluir los riesgos cardiovasculares y muerte súbita en el apartado de reacciones adversas. Por otro lado, también apoyó la recomendación de elaborar una guía para pacientes.<sup>8</sup>

Dada las circunstancias, existen dudas sobre si la agencia federal de los Estados Unidos, exigirá las advertencias de "recuadro negro" en todos los medicamentos para el TDAH. Generalmente sigue las recomendaciones de sus comités, pero en este caso hay ciertos desacuerdos.<sup>5</sup>

### **Contraindicaciones**<sup>2,9</sup>

- Alteraciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca y/o coronaria): puede provocar taquicardias o arritmias cardíacas.
- Hipertensión: puede provocar aumentos de la presión arterial.
- Ansiedad, tensión, agitación o estados depresivos graves: pueden exacerbarse.
- Psicosis: pueden exacerbarse los síntomas de perturbación del comportamiento y de trastornos del intelecto en niños psicóticos.
- Pacientes que han recibido un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) durante los últimos 14 días: debido a la posibilidad de precipitar una crisis de hipertensión.
- Pacientes con antecedentes de abuso de drogas: el uso prolongado de *metilfenidato* puede producir dependencia psíquica y física de tipo anfetamínico.
- Pacientes con síndrome de Tourette: puede precipitar tics motores o fonéticos.
- Epilepsia: puede disminuir el umbral convulsivo.
- Glaucoma en ángulo cerrado: debido a sus efectos anticolinérgicos puede provocar un aumento de la presión intraocular y un agravamiento de la enfermedad.

- Hipersensibilidad al *metilfenidato*.

### **Precauciones**<sup>2,9</sup>

- En todos los pacientes que reciben *metilfenidato* se recomienda realizar controles periódicos de la presión arterial.
- El *metilfenidato* se metaboliza mayoritariamente en el hígado, por lo que deberá ajustarse la posología al grado funcional hepático en casos de insuficiencia hepática.
- El *metilfenidato* se elimina mayoritariamente por vía renal, por lo que deberá ajustarse la posología al grado funcional renal en casos de insuficiencia renal.
- Los efectos a largo plazo en el desarrollo cerebral y el crecimiento en niños son desconocidos. La información para determinar porque el uso crónico de estimulantes en niños puede causar supresión del crecimiento es insuficiente. Los parámetros de crecimiento deberían ser monitorizados en niños que reciben *metilfenidato*.
- Los pacientes no deberían manejar vehículos u operar maquinarias hasta no conocer como son afectados por la medicación.
- El uso de anestésicos inhalatorios durante una cirugía puede sensibilizar al sistema cardiovascular a los efectos del *metilfenidato*.

### **Advertencias especiales**<sup>9</sup>

La suspensión de tratamientos prolongados se hará de forma gradual para evitar un síndrome de retirada.

### **Embarazo**<sup>9</sup>

Categoría C de la FDA. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos, no obstante, en el pequeño número de pacientes embarazadas estudiadas hasta la fecha no se ha registrado un aumento de la tasa de malformaciones fetales. El uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.

### **Lactancia materna**<sup>9</sup>

Se ignora si este medicamento es excretado con la leche materna, y si ello pudiese afectar al niño. Se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.

### **Uso en niños**<sup>9</sup>

La seguridad y eficacia del uso de *metilfenidato* en niños menores de 6 años no han sido establecidas. En niños psicóticos, el fármaco puede exacerbar los síntomas de la alteración del comportamiento y del pensamiento. También se ha descrito precipitación del síndrome de Tourette al poco después del inicio de la terapia con *metilfenidato*. Asimismo, los niños son más propensos a sufrir problemas para dormir, taquicardia, dolor de estómago y pérdida de apetito y de peso. La seguridad y eficacia del uso a largo término no han sido establecidas; se ha sugerido supresión del crecimiento con el uso a largo término de fármacos estimulantes en

niños, aunque no se ha podido establecer completamente la relación causal. Uso aceptado en niños mayores de 6 años, recomendándose una monitorización cuidadosa (control de la talla y el peso) en el tratamiento a largo plazo e intercalándose periodos de descanso.

### **Uso en ancianos <sup>9</sup>**

No se han descrito problemas específicamente geriátricos en este grupo de edad. Uso aceptado.

### **Dopaje <sup>9</sup>**

Sustancia prohibida en el deporte de competición, susceptible de producir un resultado positivo en un control de dopaje.

### **Efectos adversos <sup>9</sup>**

Los efectos adversos de *metilfenidato* son, en general, frecuentes y moderadamente importantes. En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al sistema nervioso central. Las reacciones adversas más características son:

-Frecuentemente (10-25%): insomnio, ansiedad, agitación, irritabilidad y euforia.

-Ocasionalmente (1-9%): fatiga y depresión, sequedad de boca, anorexia, calambres abdominales, vómitos, náuseas, diarrea, cefalea, temblor, sudoración, palpitations, taquicardia, erupciones exantemáticas.

-Raramente (<1%): hipertensión o hipotensión, impotencia, psicosis, hepatotoxicidad, dependencia psíquica (en tratamientos prolongados con dosis altas).

### **Interacciones <sup>9,10</sup>**

- Antidepresivos IMAO: hay estudios con otros simpaticomiméticos de acción indirecta en los que se ha registrado potenciación de la toxicidad, con aparición de crisis hipertensivas, por posible adición de sus efectos sobre los niveles de catecolaminas.

- Antidepresivos tricíclicos (desipramina, imipramina): hay estudios en los que se ha registrado aumento de los niveles plasmáticos de antidepresivo, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

- Antihipertensivos: el *metilfenidato* puede antagonizar el efecto hipotensor de guanetidina o bretilium. Infrecuentemente han ocurrido efectos cardiovasculares graves, incluyendo muerte, en pacientes que recibían *metilfenidato* conjuntamente con clonidina.

- Fenitoína: hay algún estudio en el que se ha registrado aumento de los niveles plasmáticos de fenitoína, con potenciación de su toxicidad, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

- Ketamina: hay un estudio en el que se ha registrado inhibición del efecto anestésico de ketamina y un aumento en la incidencia de efectos adversos, por posible antagonismo farmacológico.

- Reserpina: hay estudios con otros simpaticomiméticos de acción indirecta en los que se ha registrado inhibición de su efecto, por antagonismo de sus efectos sobre los niveles de noradrenalina.

### **Indicaciones**<sup>9</sup>

- Trastorno de déficit de atención: con hiperactividad.
- Trastorno del comportamiento: en ancianos debido a causa orgánica, como por ejemplo en la arteriosclerosis cerebral.
- Depresión leve.
- Narcolepsia.

### **Posología**<sup>9</sup>

- Adultos: 10 mg 2-3 veces al día. Se recomienda no tomar la última dosis después de las 4 de la tarde a fin de reducir la posibilidad de insomnio.
- Niños (>6 años): trastorno por déficit de atención con hiperactividad: inicialmente, 5 mg antes del desayuno y del almuerzo, pudiendo incrementarse gradualmente, en caso necesario, a razón de 5-10 mg más cada semana. Dosis máxima, 60 mg/día. Suspender el tratamiento periódicamente con el fin de evaluar el progreso del paciente.

### **Bibliografía**

1. Alfabeta.net. (on-line). Argentina. Acceso: 24/04/2006. Disponible en: <http://www.alfabeta.net/main?svc=content&cmd=viewscreen&sid=mft&consulta=droga&id=1869>
2. Clinical Pharmacology [monograph on CD. ROM] Gold Standard Multimedia. CD Version 2.18 EEUU. October 2005
3. Jesús Flórez. Farmacología Humana. 3ª Edición. Barcelona. España. Masson 1999
4. The New England Journal of Medicine. ADHD Drugs and Cardiovascular Risk, April 6, 2006 Acceso: 24/04/2006. Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/354/14/1445>
5. Clarín. El remedio del momento. Caja negra. Fecha de actualización: 01/03/2006. Acceso: 24/05/2005. Disponible en: <http://www.clarin.com/diario/2006/03/01/conexiones/t-01150745.htm>
6. Food and Drug Administration. Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting, February 9 and 10, 2006: table of contents. Acceso: 16/03/2006. Disponible en: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4202\\_00\\_TOC.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4202_00_TOC.htm).)
7. Food and Drug Administration. FDA's Drug Safety & Risk Management Advisory Committee. Acceso: 21/04/06. Disponible en: [http://www.fdaadvisorycommittee.com/FDC/AdvisoryCommittee/Committees/Drug+Safety+and+Risk+Mgmt/020906\\_ADHD/020906\\_ADHD-R.htm](http://www.fdaadvisorycommittee.com/FDC/AdvisoryCommittee/Committees/Drug+Safety+and+Risk+Mgmt/020906_ADHD/020906_ADHD-R.htm)
8. National Institutes of Health. Department of Health & Human Services Fecha de actualización:: 24/04/2006. Acceso: 24/04/2006. Disponible en: [http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/news/fullstory\\_31435.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/news/fullstory_31435.html)

9. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento. [en línea] España. CGCOF. Acceso: 22/07/02 Disponible en <http://www.portalfarma.com/home.nsf>
10. First DataBank, the American Society of Health-System Pharmacists and Medscape. MedscapeDrugInfo [en línea] New York Acceso: 22/07/02 Disponible en: <http://promini.medscape.com/drugdb/search.asp>

El **Boletín CIME** es una publicación del Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas (Universidad Nacional de Córdoba), destinado a profesionales sanitarios y público, disponible *on-line* en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/publicaciones.htm>

La información brindada por el CIME-FCQ-UNC tiene por objeto promover el uso racional del medicamento. No se suministra asesoramiento médico específico. Los artículos y notas publicados por el CIME-FCQ-UNC no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita previa y expresa.