



**Ministerio
de SALUD**

DIVISION SUSTANCIAS CONTROLADAS

Caracterización del Consumo de Metilfenidato en Uruguay

Periodo: Enero 2014 – Octubre 2016

Autor: Alicia Plá, Aniuska García, Humberto González, Camila Ferrari, Melania

Olmedo, Jimena Rodriguez, Lucía Castellano, Paula Demassi, Faustina

Furtado, Eugenia Couture. (2017)



Ministerio de SALUD

DIVISION SUSTANCIAS CONTROLADAS

Índice

Introducción.....	1
Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).....	1
Abordaje farmacológico del TDAH.....	2
Metilfenidato. Estructura química y Mecanismo de Acción.....	3
Metilfenidato. Presentaciones farmacéuticas.....	3
Metilfenidato. Reacciones adversas.....	4
Metilfenidato. Potencial de abuso.....	5
Contexto mundial.....	7
Antecedentes en Uruguay.....	12
Estudio de las ventas de metilfenidato en el periodo de enero de 2014 a octubre 2016.....	15
Análisis de las ventas de dosis totales.....	15
Análisis de las ventas de dosis de liberación inmediata.....	18
Análisis de las ventas de dosis de liberación prolongada.....	19
Cálculo de la dosis diaria por cada mil habitantes.....	20
Dosis vendidas por entidades públicas y privadas.....	22
Dosis vendidas por tipo de farmacia.....	24
Consumo de metilfenidato en farmacias de segunda categoría.....	25
Limitaciones y perspectivas a futuro:.....	27
Conclusiones.....	28
Bibliografía.....	29

Introducción

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un tema de particular relevancia en Pediatría hoy en día. Junto con la dislexia, constituye la causa más importante de fracaso escolar y de alteración del comportamiento en la infancia. (Speranza, Goynèche, Ferreiro, Olmos, & Bauger, Usos de metilfenidato en niños y adolescentes usuarios de servicios de asistencia pública de Montevideo, 2008) (García Pérez, Expósito Torrejón, Martínez Granero, Quintanar Riojas, & B). Se ha estimado que entre un 2 y un 9.5% de los niños en edad escolar presenta TDAH a nivel mundial. La prevalencia es mayor en niños con respecto a niñas (9:1), aunque investigaciones recientes sugieren que la distribución entre sexos es menos dispar. (Ávila, 2004)

Las manifestaciones características del TDAH son: déficit de atención, falta de continuidad en las tareas, distractibilidad, impulsividad e hiperactividad. Vale destacar que para el diagnóstico de dicho trastorno, estos comportamientos deben presentarse en varios ámbitos de la vida del niño, afectando su desempeño escolar y su relación con padres, profesores y pares. Esto genera consecuencias en la vida familiar, social y educativa del niño, así como en el desarrollo de éste. (Speranza, Goynèche, Ferreiro, Olmos, & Bauger, Usos de metilfenidato en niños y adolescentes usuarios de servicios de asistencia pública de Montevideo, 2008) (Ávila, 2004) (Recomendaciones farmacoterapéuticas en Salud Mental, 2009)

Se ha establecido que la base neurobiológica del trastorno es la disfunción de circuitos dopaminérgicos y noradrenérgicos, lo que provoca una alteración en mecanismos cognitivos como por ejemplo dificultad en mantener la atención, dificultad en las funciones ejecutivas, déficit de inhibición motora, entre otros. (García Pérez, Expósito Torrejón, Martínez Granero, Quintanar Riojas, & B). El diagnóstico del TDAH es esencialmente clínico. No existen marcadores biológicos ni pruebas concluyentes para su diagnóstico. Éste se basa fundamentalmente en los criterios clínicos del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) o de la Clasificación Estadística

Internacional de Enfermedades y otros Problemas de Salud (CIE-10). En muchas ocasiones, la consulta médica se origina en ciertas conductas del niño advertidas por parte de padres y docentes.

Los síntomas han de presentarse de forma precoz: antes de los siete años de edad para el DSM-I y de los cinco para la CIE, y deben persistir a lo largo del tiempo durante al menos seis meses. (Recomendaciones farmacoterapéuticas en Salud Mental , 2009)

Por su parte, en el DSM-IV los criterios para el diagnóstico del TDAH son mucho menos restrictivos que en la clasificación de la OMS (CIE-10). Para realizar el diagnóstico con esta segunda clasificación es suficiente que se cumplan los síntomas de desatención o los de hiperactividad-impulsividad, sin que necesariamente coexistan ambos.

Según diferentes investigadores, el 40-60% de los pacientes con TDAH presenta al menos un trastorno comórbido, aunque algunos autores han observado una comorbilidad de hasta el 60-80%. Estas cifras varían según el tipo de muestra estudiada: poblacional frente a clínica, niños pequeños frente a adolescentes, inicio del tratamiento precoz frente a tardío y TDAH combinado frente a todos los subtipos (predominio inatento, predominio hiperactivo-impulsivo y combinado). La comorbilidad suele ser una complicación del TDAH no detectada precozmente o no tratada de manera adecuada, por lo que es importante resaltar que el diagnóstico precoz y el inicio de un tratamiento disminuyen el riesgo de la misma. (Díez Suárez, Figueroa Quintanab, & Soutullo Esperón, Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): comorbilidad psiquiátrica y tratamiento farmacológico alternativo al metilfenidato., 2006) Dentro de las patologías asociadas al TDAH se encuentran el trastorno de conducta disruptiva, trastorno de ansiedad y trastorno del humor. (Pascual Castroviejo)

Abordaje farmacológico del TDAH

En el tratamiento farmacológico del TDAH se utilizan fármacos estimulantes como el metilfenidato y la dextroanfetamina, y fármacos no estimulantes como

la atomoxetina. (Díez Suárez, Figueroa Quintanab, & Soutullo Esperón, Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): comorbilidad psiquiátrica y tratamiento farmacológico alternativo al metilfenidato., 2006) (Sauceda García & Maldonado Durán, 2005). El interés del presente trabajo se centra en el uso del metilfenidato.

Metilfenidato. Estructura química y Mecanismo de Acción

El metilfenidato es un derivado de la piperidina, relacionado estructuralmente con la anfetamina cuyo nombre químico es éster metílico del ácido 2-fenil-2-(2-piperidil) acético. Se caracteriza, de forma similar a otros derivados anfetamínicos, por poseer 2 centros quirales que dan lugar a 4 posibles isómeros.

El metilfenidato es un potente inhibidor del transportador presináptico de la dopamina y en menor medida del transportador de noradrenalina. El bloqueo de la recaptura presináptica de dopamina, provoca el aumento de la concentración del neurotransmisor liberado de forma pulsátil en el espacio sináptico, aumentando su respuesta. Esto puede propiciar los procesos de control ejecutivo en la corteza prefrontal, disminuyendo los déficits en el control inhibitorio y en la memoria, reportados en niños con TDAH. El isómero *d* tiene una actividad farmacológica mayor que el isómero *l*. (Sauceda García & Maldonado Durán, 2005) (Mardomingo Sanz, 2012)

A diferencia de las anfetaminas que actúan, además, aumentando la liberación de dopamina desde las vesículas de almacenamiento citoplasmático presináptico, el metilfenidato no se considera un verdadero psicoestimulante. (Rev Pediatr Aten Primaria. ; 8 Supl 4:S39-55, 2006)

Metilfenidato. Presentaciones farmacéuticas

En Uruguay se encuentran disponibles presentaciones orales (comprimidos y cápsulas) de liberación inmediata y prolongada.

La presentación como solución inyectable intravenosa no se encuentra disponible comercialmente pero sí ha sido evaluada con propósitos de investigación. (Rutas alternativas de administración de psicotrópicos, L. Escobar Gómez)

Metilfenidato. Reacciones adversas

Durante el tratamiento con metilfenidato se ha descrito insomnio (de conciliación), disminución del apetito, cefalea, palpitaciones, nerviosismo, irritabilidad, empeoramiento de trastornos psiquiátricos, síndrome de Gilles de la Tourette u otros tics. Estas reacciones generalmente son transitorias y disminuyen tras la administración del fármaco durante una o dos semanas, y frecuentemente pueden resolverse modificando la hora y/o la dosis de administración, suministrando el fármaco después de las comidas y evitando las dosis a última hora del día.

El efecto rebote suele aparecer generalmente por la tarde o por la noche, o tras la interrupción del tratamiento, y puede prevenirse con el uso de preparados de acción prolongada o la administración de una dosis baja de metilfenidato a media tarde.

Existe controversia acerca del consumo de metilfenidato a largo plazo debido a su efecto sobre el crecimiento y a las consecuencias a nivel cardiovascular en la población pediátrica. La reducción de la altura y el peso en niños, podría estar relacionada con la dosis de metilfenidato, siendo menos frecuente con dosis menores de 20 mg/día. También está asociada a los 3 primeros años de tratamiento (disminución aproximada de 1 cm/año). La supresión inicial suele ir seguida de un efecto de recuperación del crecimiento y, por lo general, no afecta al peso ni la talla adulta. Estas consecuencias sobre el crecimiento se atribuyen a la inhibición de la secreción de hormona del crecimiento y otras hormonas relacionadas con el mismo (prolactina, hormonas tiroideas, hormonas sexuales e insulina). Dicha inhibición es secundaria frente al aumento de las concentraciones de dopamina y noradrenalina. Por lo general, se recomienda vigilancia de la talla y el peso dado que hay un subgrupo de pacientes en los que estos efectos pueden ser clínicamente relevantes, especialmente en niños pequeños. La administración del fármaco con el desayuno y el almuerzo o inmediatamente después, así como la suspensión temporal de la misma durante los períodos no lectivos, podrían aumentar la probabilidad de recuperación del crecimiento. Sin embargo, aún no se ha probado la veracidad de lo antedicho.

En cuanto a los posibles efectos cardiovasculares del metilfenidato, se ha observado un incremento de la presión arterial y trastornos del ritmo cardíaco (incremento de la frecuencia cardíaca, prolongación del QTc y muerte súbita). Actualmente con la información disponible no se puede descartar un aumento pequeño o moderado del riesgo. Por ello, se recomienda la realización de un examen cardiovascular antes del inicio del tratamiento y un seguimiento durante el mismo. (Recomendaciones farmacoterapéuticas en Salud Mental , 2009) (Díez Suárez, Figueroa Quintanab, & Soutullo Esperón, Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): comorbilidad psiquiátrica y tratamiento farmacológico alternativo al metilfenidato., 2006) (Sauceda García & Maldonado Durán, 2005).

En suma, las recomendaciones apuntan hacia la realización de un examen cuidadoso antes del tratamiento y un seguimiento de al menos una vez al año de los problemas relacionados a la talla y el peso, cardiovasculares y antecedentes y síntomas psiquiátricos que pudiera presentar el paciente. (Delgado Mejía, Arrebillaga, Palencia Avendaño, & Etchepareborda, El dilema del metilfenidato en el TDAH: Estudio de caso., 2013) (Papaseit, García Algar, Simó, Pichini, & Farréa, 2013)

Las presentaciones de liberación inmediata de metilfenidato se han asociado con un mayor riesgo de desarrollo de tolerancia aguda. Asimismo, su corta duración provoca la ocurrencia de mayores oscilaciones pico-valle que las presentaciones de liberación prolongada, lo que implica una mayor presentación de efectos adversos e ineficacia del fármaco. (Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. vol.62 no.3 México may./ , jun. 2005) El uso crónico de metilfenidato puede generar tolerancia por lo que puede ser necesario aumentar la dosis. (Rev Méd Urug; 29(1): , 2013)

Metilfenidato. Potencial de abuso

El metilfenidato es considerado un fármaco con potencial de abuso. Por su mecanismo de acción produce un incremento en los niveles extracelulares de dopamina en el eje mesolímbico-cortical, lo que activa el sistema de

recompensa conduciendo a: efectos reforzadores que se asocian con mejoría del ánimo; sensación de aumento de la actividad física, mental y estado de alerta; supresión de apetito fatiga y sueño; aumento de atención y euforia. El potencial de abuso para los preparados de administración oral y las preparaciones de liberación prolongada, es relativamente más bajo que para las administraciones por vía intravenosa e intranasal. (Papaseit, García Algar, Simó, Pichini, & Farréa, 2013)

Se disponen de datos mundiales respecto al abuso de preparaciones no intravenosas de metilfenidato, el cual se presenta principalmente en estudiantes que buscan mejorar su rendimiento académico y en otros consumidores habituales de drogas de abuso. (Biofar, Rev. Biol. Farm. Campina Grande/PB, v.9, n.2, junio/agosto, 2013)

A nivel global, aunque no existen preparaciones por vía intravenosa de metilfenidato disponibles a nivel clínico, se han reportado casos de abuso de la droga por esta vía, aunque poco frecuentes. Las complicaciones asociadas a esta vía de administración han sido depresión, alucinaciones, síncope y paranoia. Mediante la vía de administración intravenosa, el principio activo llega directamente a la circulación sistémica y se evita el efecto de primer pasaje, lo que genera una rápida distribución del fármaco y altas concentraciones a nivel del sistema nervioso central, lo cual es lo buscado en el uso recreativo. (Gómez) (J Addict Med. , 2015 May) (Biofar, Rev. Biol. Farm. Campina Grande/PB, v.9, n.2, , junio/agosto, 2013).

También se conoce la administración intranasal de metilfenidato con fines recreativos o para aumentar el rendimiento académico. Estudios realizados en cuanto a su uso recreacional indican que produce efectos en el comportamiento y sensaciones similares a los provocados por los estimulantes de abuso habitual. (Drug and Alcohol Dependence, Volume 71, Issue 2 , 2003) (Reinforcing, subject-rated, and physiological effects of intranasal methylphenidate in humans: a dose–response analysis) (Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. vol.62 no.3 México may./jun. 2005)

Las recomendaciones de diversos autores se dirigen a incrementar los controles en los países en los que se reporta un alto consumo de esta sustancia dado el potencial de abuso que el metilfenidato presenta ya sea por vía oral, intranasal o intravenosa. (Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. vol.62 no.3 México may./ , jun. 2005)

Contexto mundial

El metilfenidato fue sintetizado por primera vez en 1944 por parte del químico Leandro Panizzon de los laboratorios Ciba. Su síntesis se logró con el fin de conseguir una variante química a las anfetaminas, la cual contara con propiedades análogas a las mismas, pero efectos adversos menos severos. Luego, en 1954 se patentó el nuevo compuesto con el nombre de Ritalin.

En sus inicios se utilizó el metilfenidato para tratar la fatiga crónica, la depresión y la narcolepsia. A comienzos de los años 60, se popularizó su uso para el tratamiento de niños con TDAH. (Morton & Stochton, 2000)

En el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de Viena de 1971, se incluyó al metilfenidato en la lista II de sustancias sicotrópicas controladas. En dicha lista se incluyen aquellas sustancias asociadas a la dependencia y por lo tanto con un potencial de abuso alto, pero con indicaciones médicas legitimadas. (International Narcotics Board, 2003).

Los Estados partes de este convenio, monitorean la ruta de comercio de esta sustancia y sus preparados, y la venta bajo receta de los medicamentos que la contienen.

Posteriormente a dicho a convenio, algunos países prohibieron la circulación de metilfenidato en sus territorios:

- Yemen y Senegal en 1980
- Turquía en 1981
- Nigeria en 1986
- Belice en 1989
- Tailandia en 1991

- Togo en 1993

En otros casos, la sustancia fue retirada temporalmente del mercado, pero finalmente reintroducida unos años más tarde.

El metilfenidato cobró especial notoriedad a partir de los años noventa, debido a la difusión del diagnóstico de TDAH en niños y adultos. En esta época, tanto la producción como la prescripción de medicamentos que contenían dicha droga crecieron significativamente, especialmente en Estados Unidos. En particular, la producción de metilfenidato en dicho país, pasó de menos de 2 toneladas en 1990 a más de 30 toneladas en 2005.

El metilfenidato en la actualidad es la sustancia sicotrópica fiscalizada internacionalmente con mayor distribución en el circuito legal. De acuerdo a estimaciones, más del 75% de las recetas son prescriptas a niños. Su fabricación y uso para el tratamiento del TDAH, ha continuado aumentando en todo el mundo, siendo destacable para el caso de América Latina, la situación de Argentina. No obstante, datos estadísticos sugieren que el TDAH se halla subdiagnosticado en todos los países hispanoparlantes.

En 2013, se fabricaron aproximadamente 72 toneladas de metilfenidato en todo el mundo (2400 millones de Dosis Diarias Definidas (S-DDD)), siendo esta cifra la mayor alcanzada hasta el momento. La producción de EEUU es responsable del 76,4% de dicho valor, es decir que se fabricaron aproximadamente 55 toneladas de metilfenidato en dicho país (1833 millones de S-DDD). En segundo lugar se sitúa el Reino Unido, donde se fabricaron aproximadamente 14 toneladas de dicha sustancia (466 millones de S-DDD), representando un 19,4% de la producción mundial. Por otra parte, Canadá y Suiza representaron un 4,2%, fabricando aproximadamente 3 toneladas de metilfenidato (100 millones de S-DDD).

En 2014, la fabricación mundial disminuyó en comparación con los valores alcanzados en el 2013, situándose en las 61 toneladas (2033 millones de S-DDD). Esto se vio justificado principalmente por la reducción en la fabricación de EEUU, país que aun en ese año representó aproximadamente el 73,8% de

la producción mundial de metilfenidato (45 toneladas, 1500 millones de S-DDD). Seguidamente, el Reino Unido mantuvo su nivel de producción en las 14 toneladas (466 millones de S-DDD), pasando en este año a representar aproximadamente el 23% de la producción mundial. En el resto de los países se pudo ver una disminución en los niveles de producción de esta sustancia.

En la siguiente tabla se representa la variación de la fabricación mundial de metilfenidato en el período 2005-2014. Allí se puede observar una tendencia creciente de la misma, observándose la disminución de la fabricación en el año 2014, tal como se detalló anteriormente.

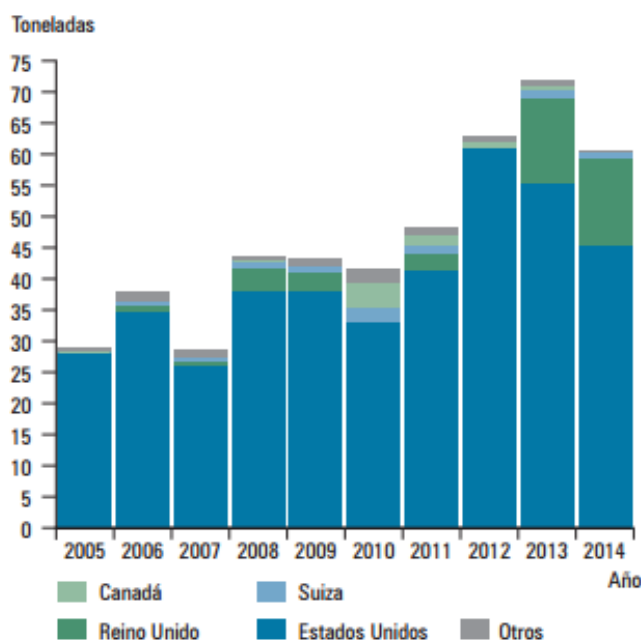


Figura 1. Metilfenidato: fabricación total comunicada por países, 2005 a 2014
(International Narcotics Control Board, 2015)

A pesar de que la fabricación de metilfenidato se ha extendido a más países a lo largo del tiempo, la mayor parte de ellos satisfacen sus necesidades de esta sustancia a través de las importaciones. Incluso el número de países importadores ha ido en aumento a través de los años. Suiza fue el principal exportador de metilfenidato hasta el 2006, siendo sustituido a partir del 2007 por EEUU, que en el 2014 representaron el 32% de las exportaciones a nivel mundial. Otros exportadores destacados en ese año fueron: Reino Unido, Suiza, España, Alemania e India, en orden descendente.

En cuanto al consumo de metilfenidato, en 2013 se consumieron aproximadamente 2400 millones de S-DDD en todo el mundo, lo cual acompaña a los valores observados en la fabricación de dicho año. El mayor consumidor a nivel mundial fue EEUU, siendo responsable de aproximadamente el 57% del consumo total (1368 millones de S-DDD). En segundo lugar, el Reino Unido representó el 18,8% del consumo mundial, siendo el mismo de aproximadamente 450 millones de S-DDD. Canadá, Países Bajos y Alemania por su parte, representaron en conjunto el 10,4% del consumo mundial de metilfenidato, alcanzando aproximadamente las 250 millones de S-DDD.

En 2014, el consumo mundial disminuyó en comparación con los valores alcanzados en el 2013, situándose en las 2200 millones de S-DDD de metilfenidato. A diferencia de lo ocurrido con la fabricación de esta sustancia, esta fluctuación no se vio justificada en un cambio en la situación de EEUU, cuyo consumo aumentó levemente con respecto al año anterior situándose en las 1400 millones de S-DDD. Se deduce entonces de lo observado en este análisis que la disminución en la fabricación de metilfenidato en EEUU se debe a la disminución en las exportaciones realizadas por dicho país.

Por otra parte, se observó un leve aumento en el consumo de Países Bajos, una leve disminución en el consumo del Reino Unido y Alemania, y una fuerte disminución en el consumo de Canadá y otros países del mundo, lo cual justifica la disminución en el consumo mundial de metilfenidato. (Pharmaceutical Journal, 2015)

En la siguiente tabla se representa la variación del consumo mundial de metilfenidato en el período 2005-2014.

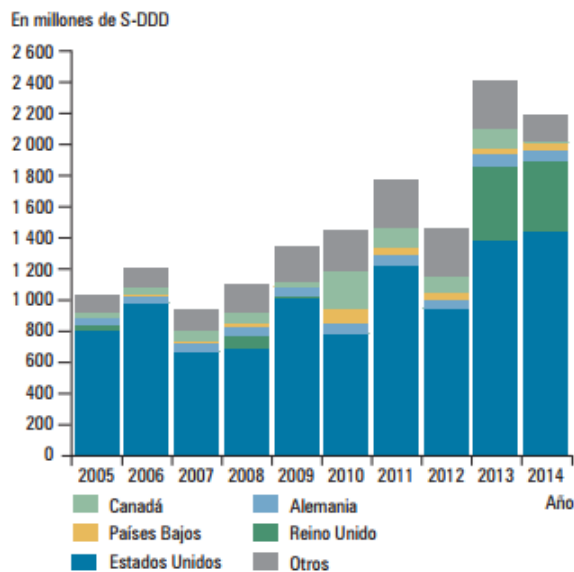


Figura 2. Metilfenidato: consumo calculado, por países, 2005 a 2014
(International Narcotics Control Board, 2015)

En cuanto al consumo per cápita registrado en 2014, los niveles más altos se registraron en los siguientes países, en orden descendente: Islandia, Suecia, Países Bajos, EEUU, Dinamarca, Suiza y Nueva Zelanda.

A continuación, puede verse una tabla de los mayores valores de dosis diarias por cada mil habitantes (DHD) comunicados en el período 2012-2014. Se representan a aquellos países con mayores tasas de consumo en el año 2014, en orden descendente. (International Narcotics Control Board, 2015)

País o territorio	En S-DDD por 1.000 habitantes por día		
	2012	2013	2014
Islandia	14,80	22,22	13,87
Suecia	7,19	7,96	8,34
Países Bajos	6,69	7,16	7,84
Estados Unidos	19,93	7,94	7,77
Dinamarca	6,37	6,43	6,26
Suiza	3,92	4,01	4,09
Nueva Zelanda	-	2,95	2,84
Australia	2,33	-	2,58
Finlandia	1,47	1,65	1,93
Alemania	2,08	1,77	1,77
Chile	1,70	2,05	1,64
San Martín	1,10	1,02	1,42
Santa Elena	0,95	0,66	1,08
Reino Unido	0,68	0,53	0,80
Bélgica	-	8,09	0,76
Turquía	0,48	0,64	0,70
Brasil	0,39	-	0,56
Austria	0,51	0,53	0,54
Montserrat	-	-	0,48
Libano	0,21	0,28	0,35
Palau	-	0,26	0,33
Eslovenia	0,18	0,24	0,26
Qatar	0,16	0,15	0,16
Ecuador	-	-	0,09
Emiratos Árabes Unidos	-	-	0,09
Hungría	0,05	0,05	0,06
Malasia	-	-	0,06
Perú	0,04	-	0,06
Bolivia (Estado Plurinacional de)	0,02	0,03	0,03
Guatemala	0,06	0,04	0,03
San Vicente y las Granadinas	-	0,02	0,03
El Salvador	-	-	0,02
Pakistán	-	-	0,02
Seychelles	0,02	-	0,02
Botswana	-	0,01	0,01
Lituania	0,003	-	0,01
Bulgaria	0,003	-	0,004
China	0,003	-	0,004

Figura 3. Metilfenidato: tasa de consumo comunicado, 2012 a 2014
(International Narcotics Control Board, 2015)

Antecedentes en Uruguay

Uruguay se encuentra adherido a la Convención Única de 1961, a la Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas de 1988 y, en lo que refiere a sicofármacos, al Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971.

De éste último, se desprenden cuatro listas de sustancias sicotrópicas (lista I, II, III y IV). Los controles aplicados a las sustancias dependerán de la lista en la que éstas se encuentren. Como se mencionó anteriormente, el metilfenidato se

encuentra en la lista II de dicho convenio. Los sicotrópicos que se encuentran en ésta lista deben ser suministrados o despachados únicamente con receta médica cuando se destinen para el uso de particulares (al igual que los de listas III y IV). A su vez, la fabricación, comercio y distribución de estas sustancias están sometidos a un régimen de licencias o a otro régimen de fiscalización análogo. Por otro lado, los fabricantes mayoristas y minoristas de sustancias de la lista II, así como las instituciones de hospitalización y asistencia e instituciones científicas que los manejen, deben llevar balances de las entradas y salidas de dichas sustancias.

Para el comercio exterior de estas sustancias, se exige la obtención de la autorización de importación o exportación, según corresponda. En dicha autorización se debe indicar el nombre de la sustancia, la cantidad, nombre y dirección del importador y del exportador, entre otros datos. Ésta debe ser presentada por el establecimiento que la solicite y aprobada por la autoridad competente.

El Convenio también estipula la presentación de determinados formularios relacionados a la utilización de sicotrópicos, a la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE). Entre ellos se encuentran los formularios estadísticos P, AP y BP. Mediante los primeros dos, la autoridad competente del país informa las estadísticas de importaciones y exportaciones de sicotrópicos, anuales y trimestrales respectivamente. Por otra parte, en el formulario BP se deben informar las previsiones de las necesidades de todas las sustancias sicotrópicas que se utilizarán en el país durante 1 año. Éste se debe presentar revisado cada 3 años.

En Uruguay, el metilfenidato está sujeto a control especial por la Ley 14.294, que establece las condiciones para la importación/ exportación, comercialización, distribución, almacenamiento, prescripción y dispensación de sustancias sicotrópicas y estupefacientes. Dicha ley está reglamentada por el decreto 454/76.

Si bien el metilfenidato es considerado un sicotrópico de la lista II para la JIFE, en nuestro país se le aplican los controles inherentes a un estupefaciente en lo

referente a su comercio nacional, con todos los requerimientos especiales que ello implica. La prescripción del fármaco debe ser realizada por un profesional universitario competente en recetario oficial de estupefacientes por triplicado habilitado por el Ministerio de Salud Pública. Estos son de color naranja para instituciones privadas y amarillo para instituciones públicas. La vía “original” de la receta de estupefaciente, debe ser remitida trimestralmente a la División de Sustancias Controladas del Ministerio de Salud Pública. La vía “duplicado” debe permanecer en la farmacia y la tercer vía debe permanecer en poder del profesional responsable de la prescripción.

La adquisición de metilfenidato por parte de las farmacias habilitadas se realiza contra presentación de vales de adquisición de estupefacientes, que son autorizados por el Ministerio de Salud Pública. Los movimientos de metilfenidato de las farmacias deben ser asentados en el “Libro de Estupefacientes”.

En el año 2008, las Dras. Noelia Speranza, Noelia Goyeneche, Daniela Ferreiro y colaboradores publicaron en Archivos de Pediatría del Uruguay una investigación sobre "Uso de metilfenidato en niños y adolescentes usuarios de servicios de asistencia pública de Montevideo". En este estudio se realizaron encuestas a padres o tutores de niños tratados con metilfenidato. Se les consultó sobre la prescripción; dosificación; el beneficio terapéutico observado; presencia de reacciones adversas como cefalea, disminución del apetito, dolor abdominal y ansiedad; entre otros. Se concluyó que “no se identificaron problemas importantes relacionados con la indicación de metilfenidato. En relación a la prescripción se destaca el uso de esquemas de tratamiento con dosis bajas y en combinación con otros psicofármacos.”

Por otra parte, más de la mitad de los pacientes presentaron al menos una de las reacciones adversas leves incluidas en la encuesta, siendo las más frecuentes, cefalea, dolor abdominal, pérdida del apetito y ansiedad. (Joan B. Tarloff) Cabe destacar que la mayoría de los niños que comunicaron presencia de reacciones adversas, estaban siendo medicados además con otro psicofármaco.

Asimismo se concluyó que “considerando que existe escasa información sobre la seguridad, principalmente a largo plazo, resulta indispensable desarrollar estrategias de farmacovigilancia intensiva ya que estos niños constituyen un grupo de riesgo. La educación de los profesionales de la salud y de los usuarios representa una estrategia fundamental para promover el uso racional de metilfenidato”. (Speranza, y otros, Usos de Metilfenidato en niños y adolescentes usuarios de servicios de asistencia pública de Montevideo, 2008)

Actualmente en Uruguay existen tres marcas comerciales de metilfenidato:

- Concerta®

Importador: Johnson & Johnson de Uruguay S.A.

Presentaciones: Concerta 18 mg y Concerta 36 mg, ambos de liberación prolongada.

- Ritalina®

Importador: Scienza (Murry S.A., representante de Novartis S.A. Uruguay)

Presentaciones: Ritalina 10 mg, de liberación inmediata, Ritalina 20 mg y Ritalina 30 mg, ambas de liberación prolongada.

- Rubifen®

Importador: Servimedica S.A.

Presentaciones: Rubifen 10 mg, de liberación inmediata y Rubifen SR 20 mg de liberación prolongada.

Estudio de las ventas de metilfenidato en el periodo de enero de 2014 a octubre 2016

Análisis de las ventas de dosis totales

Para la recolección de los datos utilizados en la investigación, un grupo de Asistentes Técnicos de la División Sustancias Controladas del Ministerio de

Salud Pública realizó relevamientos a las tres empresas importadoras de metilfenidato. En las rondas de relevamientos se solicitaron las importaciones y las ventas por cliente de metilfenidato desde enero de 2014 hasta fines de octubre de 2016 (fecha en que se llevaron a cabo los relevamientos).

Para la realización de esta investigación se tomaron las ventas de las distintas presentaciones de las empresas importadoras, las cuales fueron divididas en presentaciones de liberación inmediata y prolongada.

Los datos seleccionados se trabajaron en Dosis, utilizando la dosis diaria definida establecida por la OMS. (International Narcotics Control Board, 2014)

$$Dosis = \frac{U * MFD * CC * FC}{DDD} \text{ (Ec. 1)}$$

- U: Unidades vendidas
 - MFD: mg de metilfenidato por comprimido/cápsula
 - FC: Factor de conversión de metilfenidato clorhidrato a base.
 - CC: Cantidad de comprimidos/cápsulas por unidad
 - DDD: Dosis diaria definida para metilfenidato (30 mg).
- (International Narcotics Control Board, 2014).

A continuación se exponen las dosis de liberación inmediata (LI), de liberación prolongada (LP) y total para el año 2014, 2015 y 2016

	2014	2015	2016
Dosis LI	409465,8	435026,1	371098,5
Dosis LP	346397,5	397141,1	328513,7
Dosis Total	755776,3	832167,2	699612,2

Tabla 1: Dosis de metilfenidato por año.

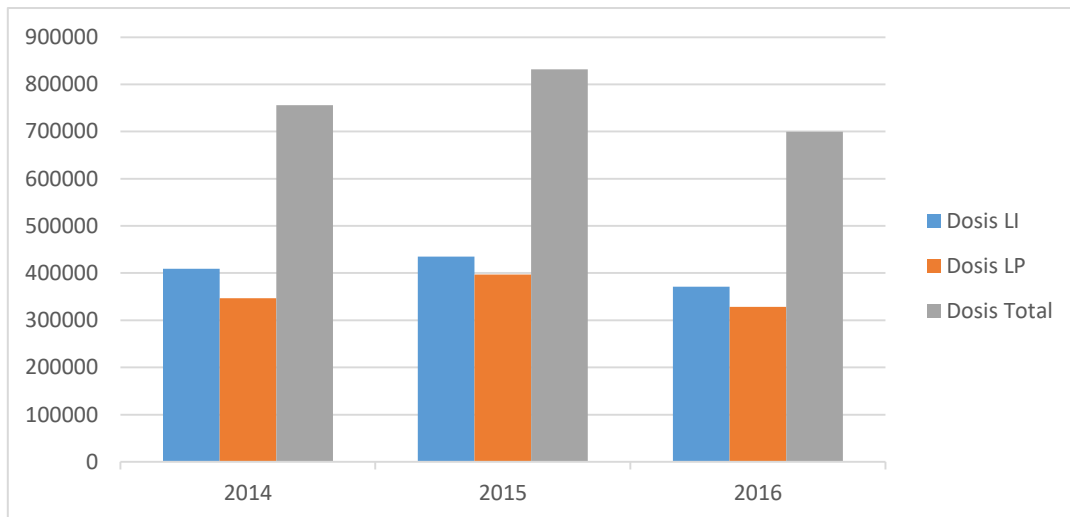


Figura 4. Dosis de metilfenidato por año

Como se puede observar en la figura 4, el año 2015 es el que presenta mayor venta de metilfenidato con respecto al 2014 y 2016.

Cabe destacar que las ventas del año 2016 corresponden a las ventas realizadas desde enero a octubre de ese año. Esto es relevante si se toma en cuenta que las ventas realizadas desde enero hasta octubre de 2016 representan el 84% de las ventas totales del 2015.

Para apreciar mejor la variación del consumo de metilfenidato a lo largo de dos años, se realiza un análisis de las ventas de dosis totales de liberación prolongada e inmediata por trimestre.

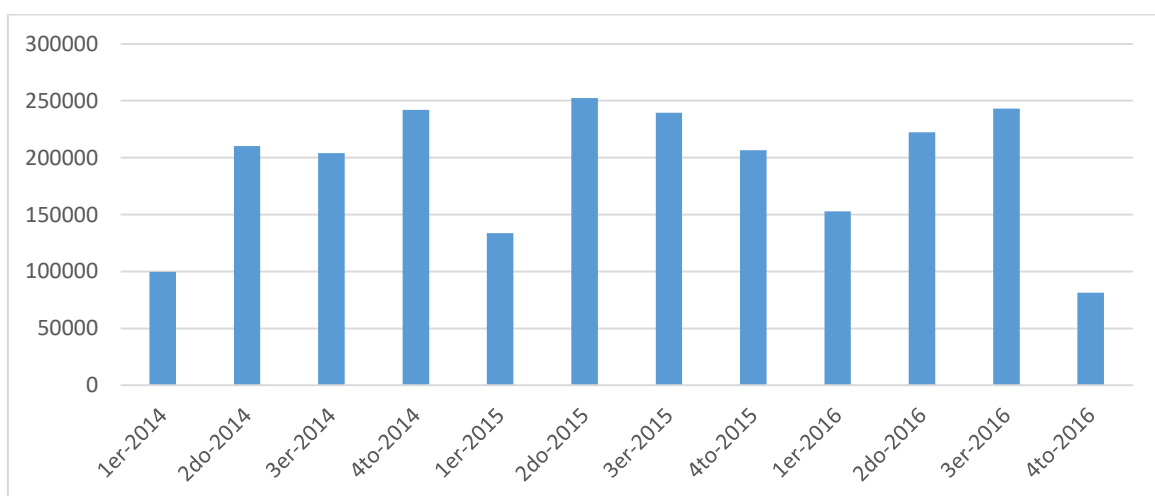


Figura 5. Dosis de metilfenidato vendidas por trimestre

Como se puede observar en la figura 5, para el año 2014, el trimestre que presenta mayores dosis vendidas es el cuarto, mientras que para el año 2015, el trimestre que presenta mayor cantidad de dosis vendidas es el segundo. Por otro lado, para el año en curso (2016), se observa un aumento progresivo de las dosis vendidas de un trimestre al siguiente. Debido a lo anterior se puede concluir que, a diferencia del 2015, en el año 2016 el consumo va en aumento.

A continuación se muestra la cantidad de dosis de liberación prolongada e inmediata vendidas por trimestre desde enero de 2014 a octubre de 2016.

Análisis de las ventas de dosis de liberación inmediata

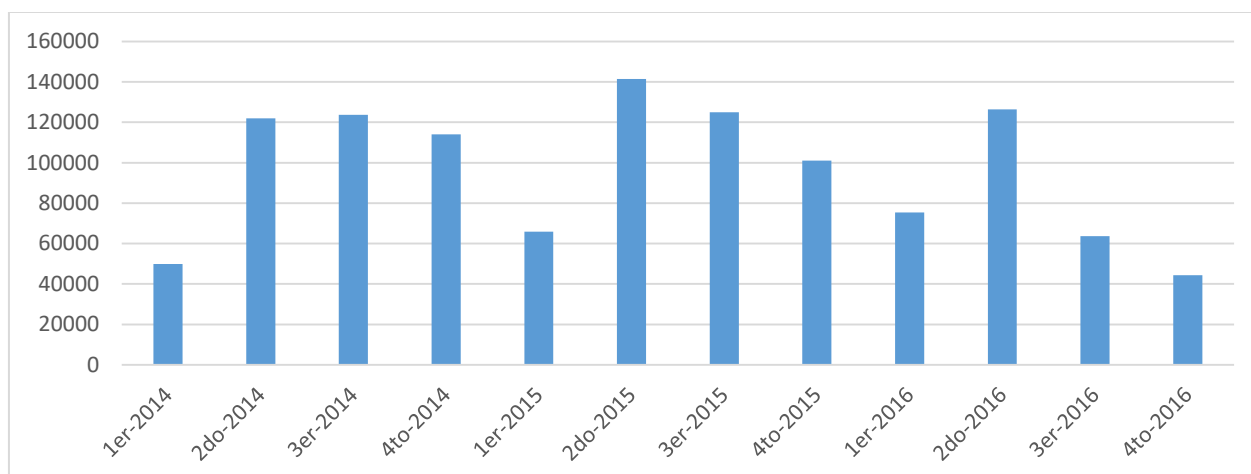


Figura 6. Dosis de metilfenidato de liberación inmediata vendida por trimestre

Como se puede apreciar en la gráfica anterior, el trimestre que presentó mayor venta de dosis de liberación inmediata de metilfenidato fue el segundo trimestre del año 2015. Éste fue el pico más alto para el periodo comprendido entre enero de 2014 y octubre de 2016.

De la figura se desprende que la tendencia de ventas se mantiene en los años, siendo el segundo trimestre el de mayor venta de dosis, y el primer trimestre el de menor venta. Esto se corresponde con el inicio del curso escolar y con las vacaciones de verano.

En la figura a continuación se puede observar cómo evolucionan trimestralmente las ventas de dosis de liberación prolongada de metilfenidato en el periodo comprendido entre enero de 2014 y octubre de 2016.

Análisis de las ventas de dosis de liberación prolongada

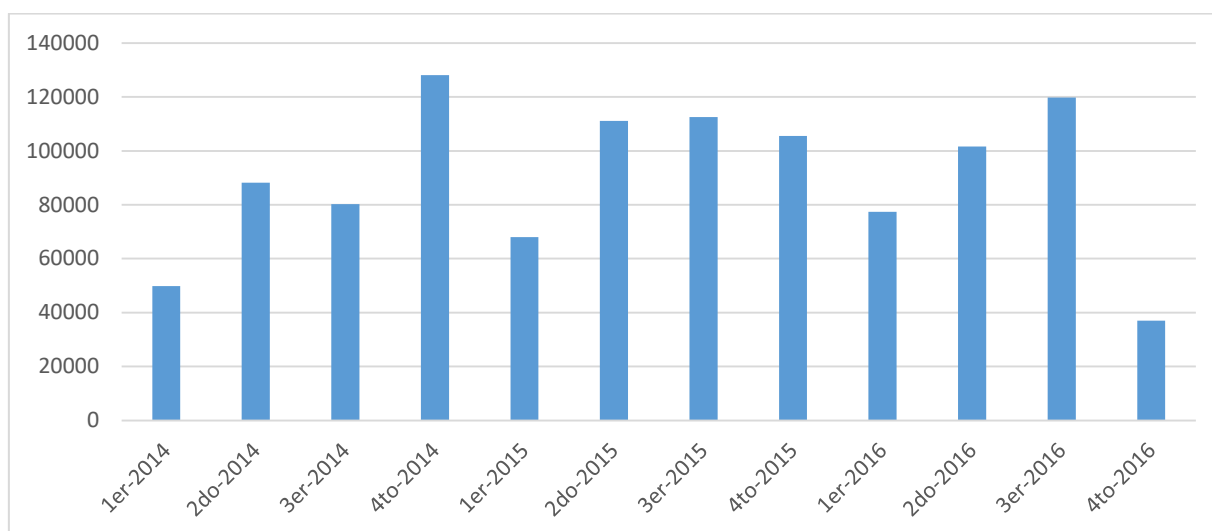


Figura 7. Dosis de metilfenidato de liberación prolongada vendida por trimestre

Como se puede apreciar para las dosis de liberación prolongada, las mayores ventas se dan en el tercer y cuarto trimestre en el período de enero de 2014 a octubre de 2016.

La mayor venta de dosis de liberación prolongada se dio en el cuarto trimestre del año 2014. El segundo pico de mayor venta se da en el tercer trimestre del año 2016, el cual equivale al 93% de las mayores ventas realizadas en el año 2014.

A partir de lo expuesto en los puntos anteriores, se puede concluir que las mayores ventas de dosis de liberación inmediata se dan en el segundo trimestre de cada año y para dosis de liberación prolongada se da en el tercer y cuarto trimestre de cada año.

Cálculo de la dosis diaria por cada mil habitantes

Naciones Unidas, por medio de la JIFE, informa los consumos de Psicotrópicos y Estupefacientes de los países del mundo mediante el cálculo de dosis diaria por cada mil habitantes (DHD). Por lo que para comparar el consumo de metilfenidato con otros países se hace necesario calcular dicho índice de consumo.

$$DHD = \left(\frac{DOSIS}{DDA * Pobl.} \right) * 1000^1 \text{ (Ec.2)}$$

Dosis: Calculada mediante la Ec.1

DDA: Días del año

Pobl.: Población de Uruguay

Para la comparación con otros países, se tomó solamente la DHD del 2014 ya que las últimas publicaciones de DHD mundiales realizadas por la JIFE son de éste año.

A continuación se exponen las DHD de algunos países sudamericanos publicados por la JIFE y la que se calculó para Uruguay.

País	DHD 2014
Chile	1,64
Uruguay	0,63
Brasil	0,56
Ecuador	0,09
Perú	0,06
Bolivia	0,03

Tabla 1. DHD de algunos países de Sudamérica del 2014 (International Narcotics Control Board, 2014)

¹Para el cálculo de la DHD se tomó la población del último censo realizado por Instituto Nacional de Estadística correspondientes al 2011.

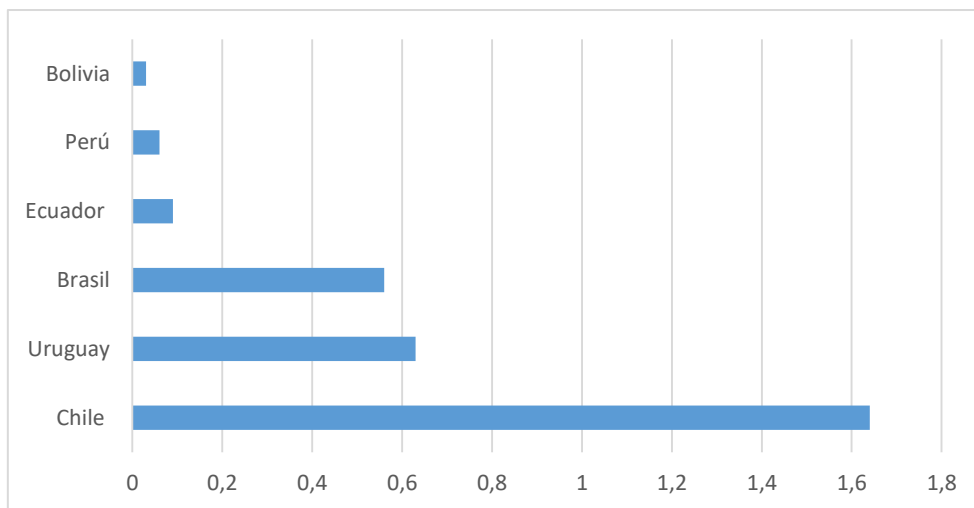


Figura 8. DHD de algunos países de Sudamérica en el año 2014

Como se puede observar en la gráfica anterior, el país que presenta una mayor DHD es Chile, siendo Uruguay el que se ubica en segundo lugar.

Se observa que para el 2014 Uruguay presentó una mayor DHD que Brasil. La DHD de Brasil representa el 89% de la DHD de Uruguay en ese año.

A continuación se observa cómo ha variado la DHD de Uruguay de 2013 a la fecha

Año	DHD
2013	0,64
2014	0,63
2015	0,69
2016	0,70

Tabla 2. DHD de Uruguay de los últimos 3 años

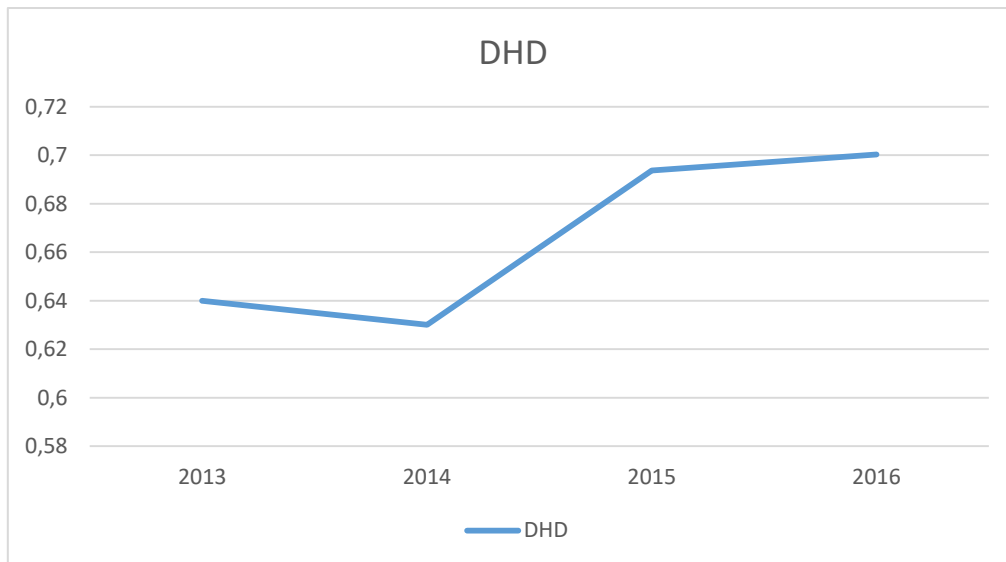


Figura 9. DHD de Uruguay de los últimos tres años

Como se puede observar en la figura anterior, la dosis diaria por cada mil habitantes viene en aumento. En 2015 la DHD aumentó un 9% con respecto al año 2014, mientras que en 2016 hubo un aumento de la misma de un 1% respecto a 2015.

Dosis vendidas por entidades públicas y privadas

Con los datos recogidos durante los relevamientos se clasificaron los clientes en públicos y privados diferenciando el consumo de las instituciones en dosis totales, dosis de liberación inmediata y dosis de liberación prolongada.

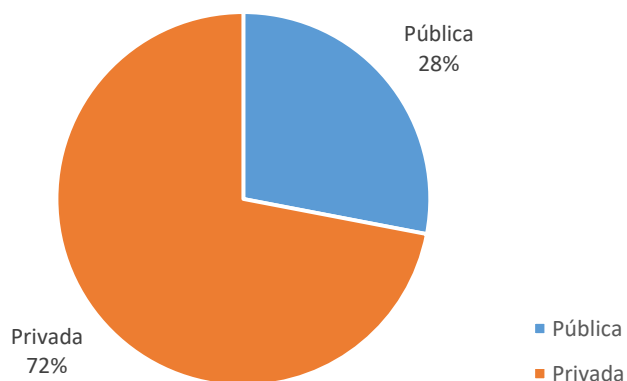


Figura 10. Ventas de dosis totales de metilfenidato por institución pública y privada

Como se puede apreciar en la figura 10, las instituciones privadas presentan un mayor consumo de metilfenidato que las públicas.

A continuación se observa la relación de consumo entre las instituciones públicas y privadas por dosis de liberación inmediata y prolongada.

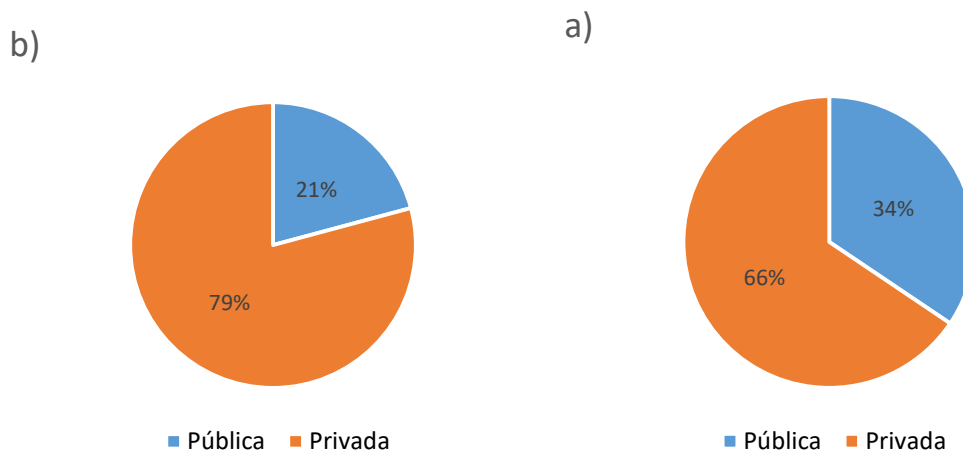


Figura 11. Consumo de metilfenidato por institución pública y privada por dosis de liberación inmediata (a) y prolongada (b)

Como se aprecia en las figuras anteriores, tanto para las dosis de liberación inmediata como para prolongada, las mayores ventas las presentan las instituciones privadas.

Para el caso de las dosis de liberación inmediata las instituciones privadas representan un 66% de las ventas, mientras que para las de liberación prolongada la relación es un poco mayor, ya que las instituciones privadas representan casi el 80% de las mismas.

Dosis vendidas por tipo de farmacia

De los datos recogidos en los relevamientos, se clasificaron los clientes por tipo de farmacia diferenciando el consumo en dosis totales, dosis de liberación inmediata y dosis de liberación prolongada.

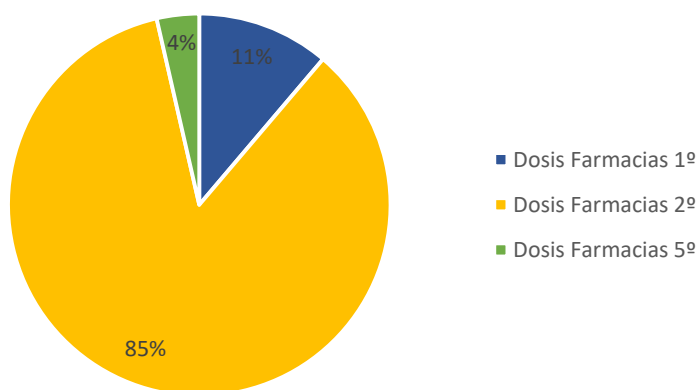


Figura 12. Ventas de dosis totales por tipo de farmacia

De los clientes declarados por las empresas se encuentran farmacias de primera categoría (o comunitarias), farmacias de segunda categoría (u hospitalarias) y de quinta categoría (droguería o distribuidor farmacéutico).

De la figura anterior se desprende que las mayores ventas de dosis totales se dan en las farmacias de segunda categoría, las cuales representan un 85% del mercado. El 15% restante se divide entre las farmacias de primera y de quinta categoría, siendo las ventas de las farmacias de quinta volcadas posteriormente hacia farmacias de primera.

A continuación se expone la relación de consumo entre las farmacias de primera, segunda y quinta por dosis de liberación inmediata y prolongada.

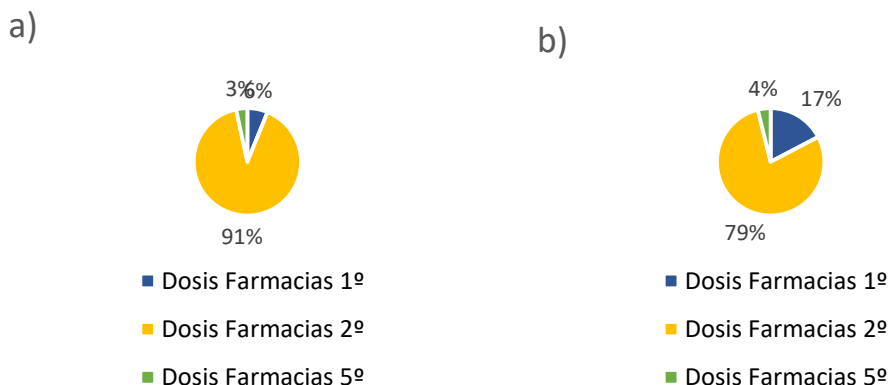


Figura 13. Ventas de dosis de liberación inmediata y prolongada por tipo de farmacia

Notoriamente, la mayoría de las ventas de metilfenidato, tanto en sus presentaciones de liberación inmediata como prolongada, se dan a nivel de las farmacias de segunda categoría.

Para el caso de las ventas de dosis de liberación inmediata, las farmacias de segunda categoría representan el 91% del mercado, mientras que para las ventas de liberación prolongada representan un 79%.

Dado que las farmacias de segunda categoría son las que presentan mayor venta de metilfenidato, a continuación se realiza una comparación del consumo entre farmacias de segunda categoría públicas y farmacias de segunda categoría privadas.

Consumo de metilfenidato en farmacias de segunda categoría

De las listas de clientes brindadas por las empresas importadoras, se tomaron las farmacias de segunda categoría, ya que presentan mayor consumo. Se las clasificaron en públicas y privadas, realizando un análisis de consumo de metilfenidato de dosis totales, dosis de liberación inmediata y prolonga; el cual se expone a continuación.

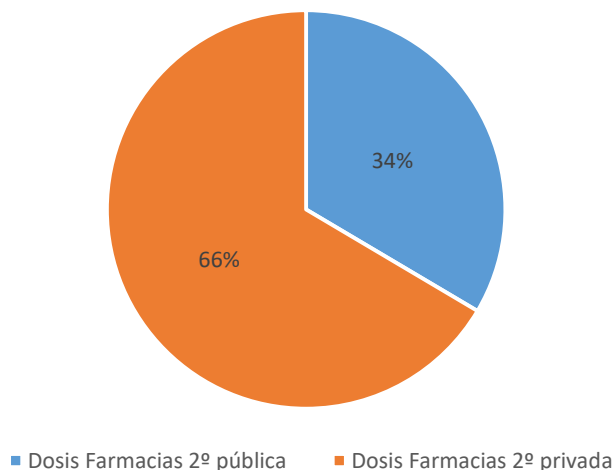
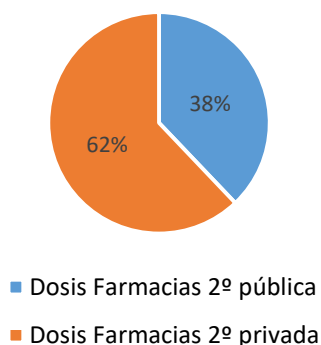


Figura 14. Consumos de dosis totales en farmacias de segunda pública y privada

Como se aprecia en la figura anterior, las farmacias de segunda categoría privadas presentan una mayor compra o consumo de metilfenidato.

a)



b)

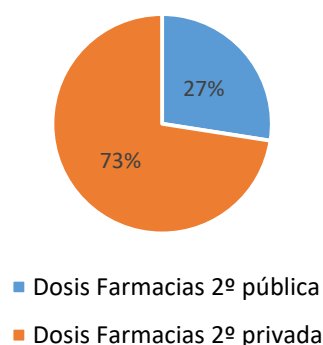


Figura 15. Consumo de dosis de liberación inmediata (a) y prolongada (b) en farmacias de segunda públicas y privadas

Es claro que el consumo de metilfenidato es mayor para las farmacias de segunda categoría privada, pero si se observa la fig. 15 se puede apreciar que es mayor la compra para el caso de las dosis de liberación prolongada que para las de liberación inmediata.

Es de esperar que las farmacias de segunda categoría privadas presenten una mayor venta de metilfenidato, ya que, según un estudio realizado en 2013, la

cantidad de afiliados de las instituciones privadas (Instituciones de Asistencia Médica Colectiva- IAMC) es de 2.127.909 mientras que para las instituciones públicas (Administración de los Servicios de Salud del Estado- ASSE) es de 1.266.034. A partir de estos datos se puede concluir que la cantidad de afiliados de las instituciones públicas representa un 60 por ciento de los afiliados de las instituciones privadas, lo que se corresponde con los resultados de las mayores ventas de metilfenidato. (Área Economía de la Salud, Dirección General del Sistema Nacional Integrado de Salud, 2014)

Limitaciones y perspectivas a futuro:

Cabe destacar que los datos analizados no reflejan el consumo real de la sustancia en Uruguay ya que fueron considerados los datos de ventas de los Laboratorios Farmacéuticos a farmacias, en lugar de las dispensaciones que realizan estas últimas. Si bien no se cuenta con el consumo real, se sabe que la DHD calculada representa una cota superior al considerar todo el metilfenidato que ingresa al país.

De este estudio surge como objetivo a futuro la obtención del consumo real de la población uruguaya. Esta información se podría recabar de los balances que por decreto 454/976 deben presentar todas las farmacias en soporte físico papel. Al día de la fecha existen dos problemas fundamentales a la hora de recabar información fidedigna sobre consumo. Por un lado es imposible asegurar el cumplimiento de la legislación vigente dada la ausencia de una base de datos comprehensiva de las farmacias en el país. Y por otro lado resulta imposible procesar la información obtenida en un soporte físico papel dado su gran volumen. La implementación de un sistema de prescripción de medicamentos mediante la utilización de recetas electrónicas permitiría acercarnos a los datos reales de consumo derivados de la dispensación de este medicamento.

Se plantea, en una próxima etapa, caracterizar el consumo de metilfenidato. Para esto, sería oportuno obtener datos que evidencien la duración del tratamiento, la proporción de pacientes medicados según franja etaria y la distribución del consumo en el territorio nacional.

Al tratarse de un medicamento con potencial de abuso, que se receta mayoritariamente a niños en edad de crecimiento, y cuyo consumo viene en alza, se debe abogar por una prescripción y uso racional. Con este propósito, se plantea la necesidad de trabajo en conjunto entre el Ministerio de Salud Pública, las instituciones educativas terciarias que forman profesionales médicos y el Sindicato Médico del Uruguay.

Conclusiones

- Para el año 2014, la DHD de Uruguay se encuentra por encima de la de Ecuador, Bolivia, Perú y Brasil.
- La mayor venta de dosis totales de metilfenidato corresponde al año 2015.
- En cuanto al análisis por trimestre de cada año, las mayores ventas de dosis de liberación inmediata de metilfenidato se corresponden con los segundos trimestre de cada año, época de comienzo del año lectivo escolar. Por otra parte, las mayores ventas de dosis de liberación prolongada de metilfenidato se corresponde al tercer y cuarto trimestre de cada año. Mientras que la mayor baja en las ventas se registra durante el primer trimestre coincidiendo con las vacaciones escolares.
- En referencia al carácter público/privado de las instituciones que dispensan metilfenidato, las mayores ventas de metilfenidato se dan en las instituciones privadas. Asimismo, esta diferencia es todavía más importante para el caso de las presentaciones de liberación prolongada de metilfenidato con respecto a las de liberación inmediata.
- En relación a la categoría de farmacias, la mayoría de las ventas de dosis totales, de liberación inmediata y prolongada se da a nivel de las farmacias de segunda categoría.
- Dentro de las farmacias de segunda categoría, las mayores ventas de dosis totales, de liberación inmediata y prolongada se dan en las farmacias hospitalarias privadas.

Bibliografía

Área Economía de la Salud, Dirección General del Sistema Nacional Integrado de Salud. (2014). *Desempeño de los prestadores integrales del Sistema Nacional Integrado de Salud*. Montevideo, Uruguay.

Ávila, E. (2004). Datos y reflexiones acerca del uso del metilfenidato (ritalin) para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Facultad de Medicina*.

Biofar, Rev. Biol. Farm. Campina Grande/PB, v.9, n.2. (junio/agosto, 2013). 107-113.

Biofar, Rev. Biol. Farm. Campina Grande/PB, v.9, n.2, . (junio/agosto, 2013). 107-113.

Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. vol.62 no.3 México may./ . (jun. 2005).

Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. vol.62 no.3 México may./jun. 2005. (s.f.).

Delgado Mejía, I., Arrebillaga, L., Palencia Avendaño, M., & Etchepare Borda, M. (2013). El dilema del metilfenidato en el TDAH: Estudio de caso. *Chil. Neuropsicol*, 54-57.

Delgado Mejía, I., Arrebillaga, L., Palencia Avendaño, M., & Etchepareborda, M. (2013). El dilema del metilfenidato en el TDAH: Estudio de caso. *Chil. Neuropsicol*, 54-57.

Díez Suárez, A., Figueroa Quintana, A., & Soutullo Esperón, C. (2006). Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): comorbilidad psiquiátrica y tratamiento farmacológico alternativo al metilfenidato. *Pediatría atención primaria*, 135-55.

Díez Suárez, A., Figueroa Quintanab, A., & Soutullo Esperón, C. (2006). Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): comorbilidad psiquiátrica y tratamiento farmacológico alternativo al metilfenidato. *Pediatría atención primaria* , 135-55.

Drug and Alcohol Dependence, Volume 71, Issue 2 . (2003). *Drug and Alcohol Dependence, Volume 71, Issue 2*, 179-186.

García Pérez, A., Expósito Torrejón, J., Martínez Granero, M., Quintanar Riojas, A., & B, B. S. (s.f.). Semiología clínica del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en función de la edad y eficacia de los tratamientos en las distintas edades.

Gómez, L. E. (s.f.). Rutas alternativas de administración de psicotrópicos.

international narcotics board. (2003). Green List: Annex to the annual statistical report on psychotropic substance (form P).

International Narcotics Board, 2003. (s.f.).

International Narcotics Control Board. (2014). Previsiones de las necesidades anuales. *Sustancias sicotrópicas*, 27.

International Narcotics Control Board. (2015). *Sustancias Sicotropicas*.

J Addict Med. . (2015 May). 188–194.

Joan B. Tarloff, P. U. (s.f.). Gravedad de las reacciones adversas a los fármacos.

Mardomingo Sanz, M. (2012). Uso clínico de metilfenidato 30:70 de liberación modificada en el tratamiento del trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Neurol*, 359-369.

Morton, W., & Stochton, G. (2000). Methylphenidate abuse and psychiatric side effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* .

Papaseit, E., García Algar, O., Simó, S., Pichini, S., & Farréa, M. (2013). Metilfenidato en el tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad en pediatría: monitorización en matrices biológicas. *Pediatr*.

Pascual Castroviejo, I. (s.f.). Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). *Protocolos Diagnósticos Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica*, 140-150.

Pharmaceutical Journal. (2015). narcotics monitoring board reports 66% increase in global consumption of methylphenidate. *Pharmaceutical Journal*.

Recomendaciones farmacoterapéuticas en Salud Mental . (2009). Trastorno por deficit de atención con hiperactividad en niños y adolescentes. *Comunidad Madrid*.

Reinforcing, subject-rated, and physiological effects of intranasal methylphenidate in humans: a dose–response analysis. (s.f.).

Rev Méd Urug; 29(1): . (2013). 58-63.

Rev Pediatr Aten Primaria. ; 8 Supl 4:S39-55. (2006).

Rutas alternativas de administración de psicotrópicos, L. Escobar Gómez. (s.f.).

Sauceda García, J., & Maldonado Durán, J. (2005). Medicamentos estimulantes en el tratamiento del TDAH. *Plast & Rest Neurol*, 75 - 80.

Speranza, N., Goyneche, N., Ferreiro, D., Olmos, I., & Bauger, M. (2008). Usos de metilfenidato en niños y adolescentes usuarios de servicios de asistencia pública de montevideo. *Departamento de Farmacología y terapéutica. Clinica de Psiquiatra Infantil, Clinica pediátrca, Facultad de Medicina*.

Speranza, N., Goyneche, N., Ferreiro, D., Olmos, I., Bauger, M., Oyarzun, M., . . . Nanni, L. (2008). Usos de Metilfenidato en niños y adolescentes usuarios de servicios de asistencia pública de montevideo. *Departamento de Farmacología y terapéutica. Clinica de Psiquiatra Infantil, Clinica pediátrca, Facultad de Medicina*.

Tribunal de apelaciones de Familia 2° turno, Sentencia 131 (de apelaciones de familia 24 de Abril de 2009).