

EFFECTOS ADVERSOS DE FÁRMACOS ANOREXIGÉNICOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Beatriz Espinosa-Franco*

Raúl Morín-Zaragoza**

RESUMEN

En México existen pocos datos disponibles sobre los beneficios y los riesgos de una terapia prolongada con anorexigénicos. El objetivo del presente estudio fue determinar la severidad de los efectos adversos médicamente detectados en diferentes estados de la República Mexicana. Los anorexigénicos de liberación prolongada que se estudiaron fueron: clorhidrato de d-norpseudoefedrina, fentermina, amfepramona, fenproporex, mazindol, y clorhidrato de clobenzorex, excepto sibutramina. Se compararon los resultados del estudio con los reportados en Europa y Estados Unidos. Se realizó un estudio transversal, prolectivo, observacional y descriptivo. Se elaboró un cuestionario estructurado con los efectos adversos comúnmente reportados en la literatura, incluyendo distintos grados de severidad de la reacción, de leve, moderada y severa. Se aplicó el cuestionario a cada uno de los médicos que asistieron al curso sobre tratamiento farmacológico de la obesidad, durante 2007 y 2008, en Querétaro, Hidalgo, San Luis Potosí, Mexicali, Estado de México y el norte, sur, poniente, centro y oriente de la Ciudad de México. Se les aplicó el cuestionario a 555 médicos, dentro de los cuales la mayor frecuencia de efectos adversos (leves, moderados y severos) se atribuyeron a la sibutramina, y con menor frecuencia a la fentermina y amfepramona. Con la sibutramina se detectó un incremento en la presión arterial y la presencia de taquicardia y palpitaciones.

Palabras Claves: anorexigénicos, efectos adversos, obesidad.

Adverse effect of extended release anorexiants drugs

ABSTRACT

There are few data available of the benefits and the risks of prolonged therapies with anorexiants in Mexico. The objective of this study was to determine the adverse effects and severity that the consulted physician observed in patients to whom they prescribed with any on the following anorexiants of extended release: d-norpseudoephedrine hydrochloride, phentermine, amfepramone, fenproporex, mazindol and clobenzorex hydrochloride, except sibutramine. The results obtained in different states of Mexican Republic were compared with reports from the United State of America and the Europe. A transversal, prolective, observational and descriptive study was made, along with a structured questionnaire which inquired about the adverse effects commonly reported in the literature, and the severity of the reaction ranging from mild, moderate and severe. The questionnaire was applied to 555 physicians attending the pharmacological treatment of obesity course, during 2007 and 2008 in Hidalgo, San Luis Potosi, Mexicali, Estado de Mexico and North, South, East and West of Mexico City. The highest frequency of the adverse effect reported was for sibutramine and the lowest frequencies were for phentermine and amfepramone. When using sibutramine, an increase of blood pressure, tachycardia and palpitations were found.

Key Words: Anorexiants, adverse effects, obesity.

ARTÍCULO RECIBIDO EL 18 DE MARZO DEL 2013 Y ACEPTADO EL 13 DE MAYO DEL 2013.

*Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.

**Presidente Fundador de la Academia Mexicana para el Estudio de la Obesidad.

E-mail: beatrizef@prodigy.net.mx

INTRODUCCIÓN

Desde 1997, expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) han reconocido al sobrepeso y a la obesidad como un problema de salud pública mundial en diversas poblaciones, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. La obesidad es una enfermedad caracterizada por el exceso de tejido adiposo en el organismo y se define por el Índice de Masa Corporal (IMC); se calcula dividiendo el peso (en kilogramos) entre la talla (en metros) elevada al cuadrado, de acuerdo con lo que establece la OMS; un $IMC \geq 25$ se considera sobrepeso, $IMC \geq 30$ como obesidad.¹

La obesidad se ha reconocido como una enfermedad crónica que requiere un tratamiento a largo plazo, para reducir los riesgos a la salud que se asocian como hipertensión arterial, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, colelitiasis, osteoartritis, apnea del sueño y ciertas formas de cáncer.²

Como se ha descrito en estudios previos, el tratamiento de la obesidad es desalentador, ya que el 95% recupera su peso a largo plazo; por ello, las investigaciones se orientan a buscar tratamientos efectivos que puedan mantenerse de forma crónica. El tratamiento farmacológico debe utilizarse como apoyo al dietético y al ejercicio, pero nunca debe utilizarse como único tratamiento, además se requiere una indicación y supervisión médica. Apesar del aumento en la tasa de obesidad en diferentes grupos de edad, el tratamiento farmacológico solamente está aprobado para adolescentes y adultos, con restricción del uso de anorexigénicos catecolaminérgicos en adolescentes; no se han establecido opciones farmacológicas para los niños obesos. Además, son necesarios estudios de vigilancia postmarketing por varios años en poblaciones adultas de diferentes comunidades, para encontrar efectos adversos de los tratamientos actuales y nuevos para el manejo de la obesidad a largo plazo.³⁻⁵

Los efectos adversos se dividen en dos categorías:

- Los que ocurren en poco tiempo después de iniciar el tratamiento, son efectos menores y dosis dependientes, se relacionan con el mecanismo de acción del fármaco, son leves y transitorias, son frecuentemente evitables al ajustar la dosis.
- Y las que son efectos raros y serios que ocurren con un tratamiento prolongados y que ponen en peligro la vida.

Según la NOM-220-SSA1-2012 los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la severidad (intensidad) de la manifestación clínica en:

Leves: Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento.

Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente

la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción adversa.

Severas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción.⁶

La terapia con fármacos anorexigénicos se plantea como un medio de reducir el hambre, aumentar la saciedad, reducir la absorción de grasas y aumentar el gasto de energía, y cuando sea necesario disminuir el peso de una persona, sin embargo sus efectos adversos han contribuido al retiro del mercado de algunos de ellos. Por lo que la seguridad de la prescripción de estos agentes es fuente de debate entre los profesionales del cuidado de la salud.⁷

Existen pocos datos disponibles de pacientes tratados por más de un año con anorexigénicos, sobre los beneficios y los riesgos de una terapia prolongada. Por esta razón es necesario que los médicos vigilen a los pacientes para evitar el mal uso, abuso y el no cumplimiento de las recomendaciones prescritas. La vigilancia es necesaria para asegurar que los riesgos, como podría ser la hipertensión pulmonar, no excedan a los encontrados anteriormente, además de mencionar a los pacientes la importancia de notificar si hay presencia de disnea progresiva, dolor de pecho, edema en piernas u otros síntomas o desórdenes.⁸

Dentro de los anorexigénicos utilizados se encuentran los fármacos relacionados con las feniletilaminas, como la fentermina, amfepramona, fenproporex y sibutramina, en las que, modificaciones realizadas en su estructura química, lograron mantener su acción anorexigénica y disminuir su capacidad estimulante del sistema nervioso central.

Un estudio de meta análisis reportó los efectos adversos para fármacos anorexigénicos de estudios clínicos controlados, que incluyen nerviosismo, sudoración, temblor, síntomas gastrointestinales frecuentes, disturbios del sueño, amnesia y sed. El efecto más común en la pérdida de peso es la boca seca. Los efectos adversos que condujeron a la persona a salir del estudio fueron del sistema nervioso, del tracto gastrointestinal y psiquiátricos.⁹ En el país no existe un estudio sobre los eventos adversos más frecuentes que presentan los pacientes obesos sometidos a tratamiento farmacológico.

El objetivo del presente estudio fue determinar la severidad de los efectos adversos médicamente detectados en diferentes estados de la República Mexicana, en los pacientes que acuden a su consulta y les prescribe alguno de los siguientes anorexigénicos: sibutramina de acción inmediata, y los de presentación en liberación prolongada: clorhidrato de norpseudoefedrina, fentermina, amfepramona, fenproporex, mazindol y clorhidrato de clobenzorex, con los reportados en Estados Unidos y Europa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio: médicos que asistieron al curso sobre tratamiento farmacológico de la obesidad, impartidos durante 2007 y 2008, en Querétaro, Hidalgo, San Luis Potosí, Mexicali, Estado de México y el norte, sur, poniente, centro y oriente de la Ciudad de México y que aceptaron participar en el estudio. En este curso se les enseñó el cuestionario, se explicó la terminología utilizada y se aclararon las dudas que surgían para llenarlo.

Tipo de estudio: transversal, prolectivo, observacional y descriptivo.

Se elaboró un cuestionario estructurado con los efectos adversos comúnmente reportados en la literatura, se colocó una columna para cada uno de los siguientes anorexigénicos a evaluar: mazindol, sibutramina, fentermina, fenproporex, amfepramona, clorhidrato de clobenzorex y clorhidrato de d-norpseudoefedrina; asimismo, cada columna se dividió en tres apartados para que el médico clasificara, según su juicio y experiencia, la severidad de la reacción en leve, moderada y severa. Se dio el cuestionario a cada uno de los médicos, el cuál señaló los anorexigénicos que utilizó en su consulta médica de obesidad y anotó los efectos que detectó durante la revisión y evaluación de cada uno de sus pacientes durante sus seis visitas de control, evaluó la severidad conforme a los datos generales del paciente y notas médicas que se encontraban dentro del expediente clínico de cada uno de ellos. Se determinaron los efectos adversos reportados por los médicos y se clasificaron de acuerdo a la severidad reportada, se compararon con los que existen reportados en la literatura, para conocer si existe alguna diferencia entre ellos, y poder mencionar si la seguridad de los medicamentos de liberación prolongada es mejor a los de liberación inmediata.

Se utilizó una estadística descriptiva no paramétrica para tratar los datos obtenidos.

RESULTADOS

La población de médicos a los que se les aplicó el cuestionario fue de 555, de los cuales: 509 (91.7%) prescribieron sibutramina; 383 (69%) mazindol; 36 (65%) fenproporex; 322 (58%) clorhidrato de d-norpseudoefedrina; 316 (56.9%) de clorhidrato de clobenzorex; 258 (46.5%) amfepramona y 235 (42.3%) fentermina (gráfica 1).

En los cuadros 1 al 3 se observan las frecuencias de efectos adversos mencionados por los médicos para cada uno de los anorexigénicos de liberación prolongada estudiados.

En el cuadro 1 se muestran los efectos adversos considerados como leves. En total se registraron 5803 efectos adversos leves, el más frecuente fue nerviosismo con 510 (8.8%) registros y el menos frecuente fue disuria con 70 (1.2%). El anorexigénico que menos efectos adversos presentó fue la fentermina con un total de 397 (6.8%) registros, dentro de los cuales los más frecuentes fueron boca seca, nerviosismo, taquicardia, palpitaciones, insomnio, mareos y cefalea. Y el anorexigénico que más efectos adversos registró fue la sibutramina con 1530 (26.4%) registros, de los cuales los más frecuentes fueron: palpitaciones, nerviosismo, boca seca, cefalea, aumento de presión arterial e insomnio.

En el cuadro 2 se muestran los efectos adversos considerados como moderados. En total se registraron 2847 efectos adversos moderados. El más frecuente fue boca seca con 416 (14.6%) registros y el menos frecuente fue disuria con 30 (1%) registros. El anorexigénico que presentó menos efectos adversos fue la amfepramona con un total de 163 (5.7%) registros, dentro de los cuales los más frecuentes fueron boca seca, nerviosismo y estreñimiento. Y el anorexigénico que más efectos adversos registró fue la sibutramina con 767 (26.9%) registros, de los cuales los más frecuentes fueron boca seca, estreñimiento, nerviosismo y cefalea.

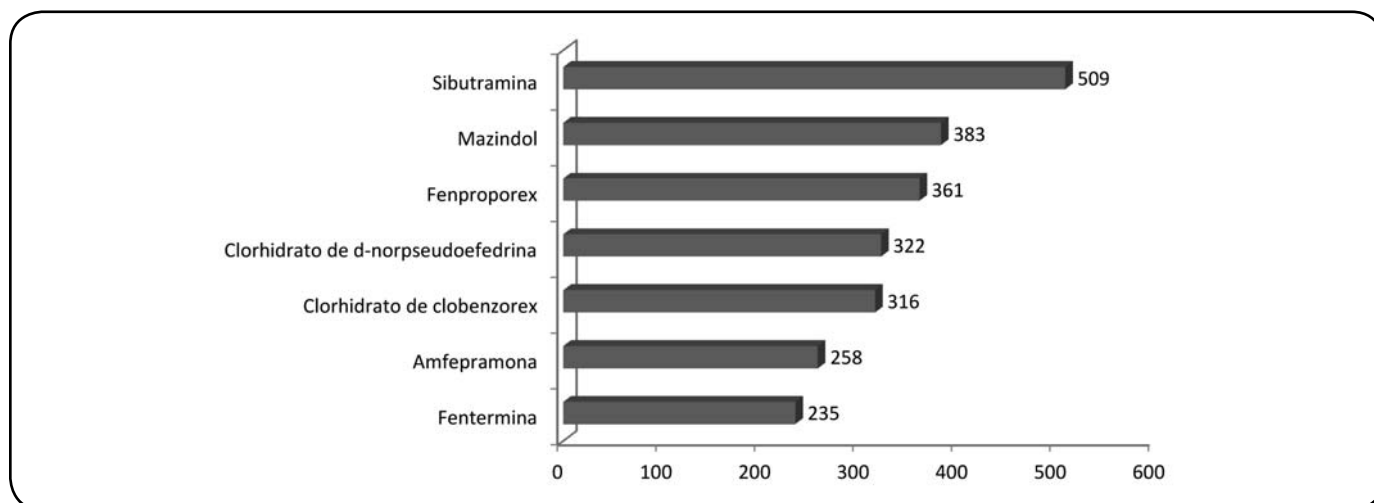


Figura 1. Frecuencia de prescripción de anorexigénicos por los médicos.

Efecto Adverso	Sibutramina Frecuencia (%)	Mazindol Frecuencia (%)	Fenproporex Frecuencia (%)	D-nor-pseudoefedrina Frecuencia (%)	Clobenzorex Frecuencia (%)	Amfepramona Frecuencia (%)	Fentermina Frecuencia (%)	Total Frecuencia (%)
Nerviosismo	125 (24.5)	119 (23.3)	73 (14.3)	69 (13.5)	60 (11.8)	31 (6.1)	33 (6.5)	510 (100)
Palpitaciones	130 (25.9)	102 (20.4)	79 (15.8)	78 (15.6)	53 (10.6)	29 (5.8)	30 (6.0)	501 (100)
Boca seca	135 (27.5)	108 (22.0)	68 (13.8)	49 (10.0)	60 (12.2)	38 (7.7)	33 (6.7)	491 (100)
Cefalea	157 (32.2)	112 (22.9)	59 (12.1)	62 (12.7)	41 (8.4)	9 (5.9)	28 (5.7)	488 (100)
Taquicardia	94 (20.7)	89 (19.6)	78 (17.2)	72 (15.9)	52 (11.4)	39 (8.6)	30 (6.6)	454 (100)
Insomnio	113 (26.2)	83 (19.2)	62 (14.3)	65 (15.0)	48 (11.1)	32 (7.4)	29 (6.7)	432 (100)
Estreñimiento	98 (25.6)	88 (23.0)	62 (16.2)	48 (12.6)	30 (7.8)	29 (7.6)	27 (7.1)	382 (100)
Mareos	89 (25.0)	74 (20.8)	57 (16.0)	43 (12.1)	34 (9.5)	31 (8.7)	28 (7.9)	356 (100)
Irritabilidad	86 (24.8)	64 (18.4)	55 (15.8)	52 (15.0)	42 (12.1)	28 (8.1)	20 (5.8)	347 (100)
↑ presión	121 (38.5)	39 (12.4)	38 (12.1)	43 (13.7)	34 (10.8)	16 (5.1)	23 (7.3)	314 (100)
Náuseas	84 (31.1)	57 (21.1)	37 (13.7)	31 (11.5)	28 (10.4)	18 (6.7)	15 (5.6)	270 (100)
Trastorno menstrual	45 (21.3)	59 (28.0)	25 (11.8)	21 (9.9)	20 (9.5)	16 (7.6)	25 (11.8)	211 (100)
Debilidad	47 (23.9)	48 (24.4)	33 (16.7)	28 (14.2)	8 (9.1)	13 (6.6)	10 (5.1)	197 (100)
↓ presión	30 (17.2)	50 (28.7)	35 (20.1)	17 (9.8)	16 (9.2)	13 (7.5)	13 (7.5)	174 (100)
Depresión	45 (26.0)	35 (20.2)	18 (10.4)	28 (16.2)	17 (9.8)	15 (8.7)	15 (8.7)	173 (100)
Poliuria	47 (27.3)	46 (26.7)	23 (13.4)	23 (13.4)	14 (8.1)	78 (4.1)	12 (7.0)	172 (100)
Diarrea	33 (25.0)	22 (16.7)	25 (18.9)	18 (13.6)	11 (8.3)	11 (8.3)	12 (9.1)	132 (100)
Vómito	33 (25.6)	25 (19.4)	18 (13.9)	19 (14.7)	12 (9.3)	11 (8.5)	11 (8.5)	129 (100)
Disuria	18 (25.7)	10 (14.3)	15 (21.4)	9 (12.9)	9 (12.8)	6 (8.6)	3 (4.3)	70 (100)
Total	1530	1230	860	775	599	412	397	5803

Cuadro 1. Efectos adversos considerados como leves por los médicos.

Efecto Adverso	Sibutramina Frecuencia (%)	Mazindol Frecuencia (%)	D-nor- pseudoefedrina Frecuencia (%)	Fenproporex Frecuencia (%)	Clobenzorex Frecuencia (%)	Fentermina Frecuencia (%)	Amfepramona Frecuencia (%)	Total Frecuencia (%)
Boca seca	119 (28.6)	89 (21.4)	61 (14.7)	59 (14.2)	41 (9.9)	29 (7.0)	18 (4.3)	416 (100)
Estreñimiento	86 (30.7)	59 (21.1)	28 (10.0)	50 (17.9)	23 (8.2)	18 (6.4)	16 (5.7)	280 (100)
Nerviosismo	73 (26.2)	49 (17.6)	46 (16.5)	38 (13.6)	45 (16.1)	11 (3.9)	17 (6.1)	279 (100)
Palpitaciones	56 (25.2)	34 (15.3)	48 (21.6)	29 (13.1)	27 (12.2)	16 (7.2)	12 (5.4)	222 (100)
Insomnio	63 (30.0)	30 (14.2)	37 (17.5)	26 (12.3)	27 (12.8)	17 (8.1)	11 (5.2)	211 (100)
Cefalea	73 (35.8)	32 (15.7)	29 (14.2)	32 (15.7)	20 (9.8)	9 (4.4)	9 (4.4)	204 (100)
Taquicardia	47 (24.1)	25 (12.8)	41 (21.0)	29 (14.9)	28 (14.4)	14 (7.2)	11 (5.6)	195 (100)
Irritabilidad	44 (22.8)	34 (17.6)	36 (18.6)	30 (15.5)	31 (16.1)	9 (4.7)	9 (4.7)	193 (100)
↑ presión	50 (33.3)	13 (8.7)	31 (20.7)	17 (11.3)	20 (13.3)	10 (6.7)	9 (6.0)	150 (100)
Mareos	3 (25.3)	27 (19.0)	24 (16.9)	19 (13.4)	21 (14.8)	8 (5.6)	7 (4.9)	142 (100)
Náuseas	29 (30.2)	13 (13.5)	16 (16.7)	10 (10.4)	14 (14.6)	4 (4.2)	10 (10.4)	96 (100)
↓ presión	16 (17.4)	28 (30.4)	13 (14.1)	16 (17.4)	9 (9.8)	5 (5.4)	5 (5.4)	92 (100)
Transtorno menstrual	9 (13.6)	13 (19.7)	12 (18.2)	13 (19.7)	9 (13.6)	5 (7.6)	5 (7.6)	66 (100)
Poliuria	21 (33.3)	15 (23.8)	7 (11.1)	7 (11.1)	5 (7.9)	4 (6.3)	4 (6.3)	63 (100)
Debilidad	15 (23.8)	5 (7.9)	7 (11.1)	18 (28.5)	7 (11.1)	6 (9.5)	5 (7.9)	63 (100)
Depresión	12 (19.3)	7 (11.3)	13 (21.0)	11 (1.7)	12 (19.3)	3 (4.8)	4 (6.4)	62 (100)
Diarrea	5 (11.1)	7 (15.6)	8 (17.8)	10 (22.2)	7 (15.6)	4 (8.9)	4 (8.9)	45 (100)
Vómito	5 (13.2)	4 (10.5)	6 (15.8)	5 (13.2)	8 (21.0)	4 (10.5)	6 (15.8)	38 (100)
Disuria	8 (26.7)	6 (20.0)	4 (13.3)	5 (16.7)	5 (16.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	30 (100)
Total	767	490	467	424	359	177	163	2847

VERTIENTES

Cuadro 2. Efectos adversos considerados como moderados por los médicos.

Efecto Adverso	Sibutramina Frecuencia (%)	Mazindol Frecuencia (%)	D-nor-pseudoefedrina Frecuencia (%)	Clobenzorex Frecuencia (%)	Fenproporex Frecuencia (%)	Amfepramona Frecuencia (%)	Fentermina Frecuencia (%)	Total Frecuencia (%)
Boca seca	70 (37.6)	48 (25.8)	25 (13.4)	16 (8.6)	14 (7.5)	5 (2.7)	8 (4.3)	186 (100)
Insomnio	23 (39.7)	6 (10.3)	5 (8.6)	13 (22.4)	6 (10.3)	3 (5.2)	2 (3.4)	58 (100)
Estreñimiento	19 (33.9)	19 (33.9)	4 (7.1)	3 (5.4)	5 (8.9)	4 (7.1)	2 (3.6)	56 (100)
Irritabilidad	10 (23.3)	8 (18.6)	6 (13.9)	10 (23.3)	3 (7.0)	4 (9.3)	2 (4.6)	43 (100)
Nerviosismo	7 (19.4)	9 (25.0)	8 (22.2)	4 (11.1)	3 (8.3)	3 (8.3)	2 (5.6)	36 (100)
Cefalea	4 (11.4)	11 (31.4)	4 (11.4)	9 (25.7)	2 (5.7)	2 (5.7)	3 (8.6)	35 (100)
Taquicardia	7 (21.9)	9 (28.1)	5 (15.6)	4 (12.5)	5 (15.6)	1 (3.1)	1 (3.1)	32 (100)
Palpitaciones	4 (14.8)	4 (14.8)	8 (29.6)	4 (14.8)	2 (7.4)	4 (14.8)	1 (3.7)	27 (100)
↑ presión	5 (26.3)	4 (21.0)	3 (15.8)	2 (10.5)	2 (10.5)	2 (10.5)	1 (5.3)	19 (100)
Depresión	4 (22.2)	4 (22.2)	2 (11.1)	3 (16.7)	3 (16.7)	1 (5.6)	1 (5.6)	18 (100)
Náuseas	4 (23.5)	4 (23.5)	2 (11.8)	3 (17.6)	3 (17.6)	1 (5.9)	0 (0.0)	17 (100)
Trastorno menstrual	4 (23.5)	0 (0.0)	4 (23.5)	2 (11.8)	4 (23.5)	3 (17.6)	0 (0.0)	17 (100)
Mareos	1 (6.7)	3 (20.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (20.0)	2 (13.3)	15 (100)
Poliuria	1 (7.7)	2 (15.4)	4 (30.8)	4 (30.8)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	13 (100)
↓ presión	1 (12.5)	5 (62.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	8 (100)
Debilidad	1 (12.5)	2 (25)	2 (25.0)	0 (0.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (100)
Vómito	1 (14.3)	4 (57.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100)
Disuria	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	5 (100)
Diarrea	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100)
Total	167	143	88	78	60	40	26	602

Cuadro 3. Efectos adversos considerados como severos por los médicos.

En el cuadro 3 se muestran los efectos considerados como severos. En total registraron 602 efectos adversos severos; el más frecuente fue boca seca con 186 (30.9%) registros y el menos frecuente fue diarrea con 1 (0.2%) registro. El anorexigénico que menos efectos adversos presentó fue la fentermina con un total de 26(4.3%) registros, de los cuales los más frecuentes fueron boca seca y cefalea. Y el anorexigénico que más efectos adversos registró fue la sibutramina con 167 (27.7%) registros, de los cuales los más frecuentes fueron boca seca, insomnio y estreñimiento.

Otros efectos adversos que se presentaron y que no se incluyeron en el cuestionario fueron para mazindol: disfunción eréctil, somnolencia, calambre muscular, bochornos, dispepsia y ansiedad; para sibutramina: sed, somnolencia, galactorrea, obstrucción urinaria, temblor en extremidades superiores, pérdida de atención, disminución de libido y dermatitis; para fenproporex: disfunción eréctil, trastorno del sabor e incoordinación motriz; para clorhidrato de d-norpseudoefedrina: diaforesis, sudoración, sed, disfagia, cólicos; para amfepramona: disfunción eréctil, artralgias y para el clorhidrato de clobenzorex: trastorno del sueño, astenia y vértigo y, para fentermina, temblor.

Dentro del cuestionario se preguntó si el médico conocía el formato de notificación de un efecto adverso, proporcionado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia y se encontró que sólo 38 (6.8%) lo conocían, pero no lo habían utilizado.

DISCUSIÓN

El tamaño de la población de estudio fue representativa para conocer el tipo de efectos adversos principales que detecta el médico durante la prescripción de los anorexigénicos, a pesar de que el número de médicos que los prescribió varió en cada uno de ellos, por la elección que tiene sobre alguno o algunos en especial. Se pudo detectar que el médico no reporta las sospechas de efectos adversos al Centro Nacional de Farmacovigilancia por no conocer la forma de realizarlo, y por esta razón no existen notificaciones en este centro sobre efectos adversos a los anorexigénicos.

Se encontró que el anorexigénico que prescriben con mayor frecuencia fue la sibutramina en 509 pacientes, lo que concuerda con lo reportado en Estados Unidos y Europa,^{3-5,9-17} ya que es un fármaco que se ha autorizado para un tratamiento a largo plazo por no ser una sustancia de abuso, pero que recientemente ha presentado problemas cardiovasculares. En este estudio se encontró que los médicos reportaron principalmente efectos de leves a severos de aumento de la presión cuando se administró la sibutramina, lo que puede provocar problemas a nivel cardiovascular; asimismo, se notificaron efectos como cefalea y náuseas, los que pueden ser provocados por el incremento de la presión. Los efectos adversos detectados por los médicos coincidieron con la razón de que la FDA y la COFEPRIS en México, anunciaron en octubre de 2010 que se retiraba la sibutramina del mercado por la presencia de problemas

cardiovasculares en las personas que tomaban sibutramina.^{18, 19} Sin embargo, se encontraron efectos que no se detectaron en las referencias como pérdida de atención, disminución de libido, galactorrea, obstrucción urinaria y temblor en extremidades superiores.^{3-5,9-17}

Los fármacos que le siguieron en frecuencia de prescripción fueron mazindol (383 pacientes), fenproporex (361 pacientes), d-norpseudoefedrina (322 pacientes), clorhidrato de clobenzorex (316 pacientes), amfepramona (258 pacientes) y fentermina (235 pacientes). En otros estudios se mencionan el uso del mazindol, del fenproporex, de la amfepramona y de la fentermina, pero no se encontraron para uso la d-norpseudoefedrina y el clorhidrato de clobenzorex, debido a que se utilizan muy poco como anorexigénicos en otros países, por lo que nos impide comparar nuestros resultados.

En este estudio se encontraron que los médicos reportaron como efectos adversos más frecuentes con severidad de leve a severa para los fármacos antes mencionados, nerviosismo, palpitaciones, boca seca, cefalea, taquicardia, insomnio, estreñimiento, irritabilidad, aumento de presión, náuseas y trastorno menstrual; lo que concuerda con lo reportado en un estudio de meta-análisis para fármacos anorexigénicos.⁹ Además, por su mecanismo de acción conocido de simpaticomiméticos, todos estos efectos adversos son esperados con excepción de los trastornos menstruales; por lo que no se puede asegurar que la forma farmacéutica de liberación prolongada disminuya la presencia de efectos adversos de estos fármacos.

En los diferentes estudios encontrados no se reportan los efectos adversos de los diferentes anorexigénicos estudiados por gravedad, además, de que estos estudios son escasos debido a que la mayoría de estos fármacos se han retirado del mercado a nivel internacional por su seguridad.

Cada uno de los fármacos reportaron diferentes frecuencias en los efectos que se presentaron como: para el mazindol (con base a 383 pacientes), desde leves a severas: la disminución de la presión (50 leves, 28 moderadas y 5 severas), no se encuentra reportado en los estudios encontrados y puede ser un beneficio para los pacientes con hipertensión arterial, estreñimiento (88 leves, 59 moderadas y 19 severas), boca seca (108 leves, 89 moderadas y 48 severas), poliuria (46 leves, 15 moderadas y 2 severas), cefalea (112 leves, 32 moderadas y 11 severas), nerviosismo (119 leves, 49 moderadas y 9 severas), palpitaciones (102 leves, 34 moderadas y 4 severas) y taquicardia (89 leves, 25 moderadas y 9 severas), estos efectos son los que se reportan en otros estudios,^{3-5, 10,11,13} en mayor frecuencia que la sibutramina en las catalogadas como leves y severas, no encontrando en las referencias reportes de trastorno menstrual, poliuria, taquicardia, disfunción eréctil, calambre muscular, bochornos, dispepsia y ansiedad. Dentro de los efectos reportados se pueden considerar de mayor importancia las palpitaciones y la taquicardia por que pueden provocar un problema cardiovascular en los pacientes.

Para el fenproporex, (con base en 361 pacientes), los efectos adversos considerados como leves y moderados fueron disminución de la presión (35 leves y 16 moderadas), diarrea (25 leves y 10 moderadas), taquicardia (78 leves y 29 moderadas), debilidad (33 leves y 18 moderadas) y estreñimiento (62 leves y 50 moderadas), y como severos: vómito (2), trastorno menstrual (4), mareos (3) y náuseas (3); todos estos efectos en menor frecuencia que, con la sibutramina, con excepción de la disminución de la presión, no encontrándose reportes de trastorno menstrual, debilidad, disminución de la presión, disfunción eréctil e incoordinación motriz. No se pudieron comparar estos resultados con otros estudios porque no se encontró información sobre este fármaco. Dentro de estos efectos, el que se considera de mayor importancia es la taquicardia, si esta no se controla.¹¹

Para la d-norpseudoefedrina, (con base en 322 pacientes), los efectos adversos considerados como leves a severos fueron debilidad (28 leves, 7 moderadas y 2 severas), taquicardia (72 leves, 41 moderadas y 5 severas), palpitaciones (78 leves, 48 moderadas y 8 severas), nerviosismo (69 leves, 46 moderadas y 8 severas), aumento de la presión (43 leves, 31 moderadas y 3 severas) e irritabilidad (52 leves, 36 moderadas y 6 severas); siendo de menor frecuencia que para la sibutramina, con excepción de la taquicardia. Todos estos efectos que se reportan afectan principalmente al sistema nervioso y al cardiovascular. Morin y colaboradores reportaron como eventos adversos del uso de d-norpseudoefedrina sed, sequedad de mucosas, faringitis, estreñimiento, cefalea, diarrea, mareos, síntomas depresivos, irritabilidad, trastornos del sueño, nerviosismo, temblor de miembros superiores, cólicos intestinales, mialgias, infección urinaria, náusea, vómitos, diaforesis y disfagia.²⁰

El clorhidrato de clobenzorex; (con base en 316 pacientes), sus efectos adversos considerados de leves a moderados fueron irritabilidad (42 leves y 31 moderadas), nerviosismo (60 leves y 45 moderadas), taquicardia (52 leve y 28 moderadas), insomnio (48 leves y 7 moderadas) y disuria (9 leves y 5 moderadas); los severos fueron: diarrea (1), poliuria (4), cefalea (9), irritabilidad (10) e insomnio (13), siendo de menor frecuencia que la sibutramina, con excepción de disuria, poliuria, diarrea y cefalea. Mientras que la mayor importancia es la taquicardia. No se pudo comparar esta información con reportes, porque no se encontraron sobre su uso y efectos adversos.

En la prescripción de amfepramona los efectos adversos reportados fueron de baja frecuencia (con base en 258 pacientes), pero dentro de las más frecuentes y considerados de leves a moderadas fueron trastorno menstrual (16 leves, 5 moderadas y 3 severas), vómito (11 leves y 6 moderadas), náuseas (18 leves, 10 moderadas y 1 severa), diarrea (11 leves y 4 moderadas) y debilidad (13 leves y 5 moderadas); y reportados como severos mareos (3), disuria (1), trastorno menstrual (3), poliuria (2) y palpitaciones (4); siendo de menor frecuencia que la sibutramina, con excepción de la disuria, poliuria, vómito, palpitaciones y mareos. En los estudios revisados no se encontraron reportes sobre estos efectos, y si se menciona que este es uno de los

fármacos más seguros para pacientes con hipertensión y que sus efectos adversos son poco comunes, lo que se comprobó en este estudio para población mexicana.^{3-5,9-12}

Para la fentermina las frecuencias también fueron muy bajas, lo que se relaciona a que son los fármacos menos prescritos por el médico (con base en 235 pacientes). Los efectos adversos reportados fueron de baja frecuencia y se consideraron de leves a moderados como trastorno menstrual (25 leves y 5 moderadas), diarrea (12 leves y 4 moderadas), insomnio (29 leves y 17 moderadas) y vómito (11 leves y 4 moderadas); los severos fueron disuria (1), mareos (2), cefalea (3), nerviosismo (2) y depresión (1), siendo de menor frecuencia que la sibutramina, con excepción de la disuria y los mareos; estos efectos concuerdan con los reportados en otros estudios, con excepción del trastorno menstrual.^{3-5,9-12}

La mayor frecuencia de algunos efectos adversos que se reportaron de los diferentes medicamentos en la población mexicana, se puede deber al tipo de alimentación que tienen los pacientes tanto en los diferentes estados de República Mexicana como de otros países; otros factores que pueden influir es la automedicación y la utilización de la medicina tradicional, que en muchas ocasiones no se le comenta al médico por considerarla algo sin importancia y que pueden provocar interacciones con el medicamento que se está tomando y favorecer la presencia del efecto adverso.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentran: como se realizó el interrogatorio por el médico al paciente que evaluaba, para poder determinar si lo que mencionaba el paciente realmente se consideraba un efecto adverso del medicamento y así clasificar su severidad.

CONCLUSIONES

En conclusión, la mayor frecuencia de los efectos adversos reportados por los médicos fueron para la sibutramina y para el mazindol, por ser los fármacos de mayor prescripción, detectándose que se incrementa la presión arterial y se presenta taquicardia y palpitaciones con la sibutramina, mazindol, d-norpseudoefedrina y clobenzorex, y una disminución de la presión, pero con presencia de taquicardia con el mazindol y con la fentermina. Llama la atención el hecho de que ningún médico mencionó la presentación de síndrome de abstinencia con ninguno de los medicamentos, así como el hecho de que ninguno refirió que el paciente solicitara una mayor dosis para continuar con su tratamiento o situación de mal uso o abuso de estos medicamentos. Esto puede deberse a la liberación prolongada del fármaco, sin embargo, esto no disminuyó significativamente la presencia de efectos adversos de estos fármacos, así como el hecho de que la disfunción eréctil comenzó a ser mencionada como efecto adverso.

Consideramos de importancia que el médico notifique todas las reacciones adversas que encuentre durante el tratamiento con anorexigénicos, para tener una mayor confiabilidad en los datos y poder determinar la seguridad de estos medicamentos en pacientes mexicanos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva No. 311; Mayo 2012. Disponible en: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>
2. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. La salud de los adultos. Cuernavaca, Morelos, México. Instituto Nacional de Salud Pública.
3. Kolanowski J. Risk-benefit assessment of anti-obesity drugs. *Drug Safety* 1999; 20(2): 119-131.
4. Ioannides-Demos L, Proietto J, McNeil JJ. Pharmacotherapy for obesity. *Drug* 2005; 65(10): 1391-1418.
5. Ioannides-Demos L, Proietto J, Tonkin AM, McNeil JJ. Safety of drug therapies used for weight loss and treatment of obesity. *Drug Safety* 2006; 29(4):277-302.
6. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial. 07 de enero 2013.
7. Kinnell HG. European withdrawal of appetite suppressants. *Obesity reviews* 2003; 4: 79-81.
8. Manson JE, Faich GA. Pharmacotherapy for obesity- do the benefits outweigh the risks? *N Engl J Med* 1996; 335(9): 659-660.
9. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, Hilton L, Suttrop M, Solomon V, Shekelle PG, Morton SC. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142: 532-546.
10. Weiser M, Frishman WH, Michaelson MD, Abdeen MA. The pharmacologic approach to the treatment of obesity. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 453-473.
11. Dunham DB, Savaske SA. Obesity: an update. *Pharmacotherapy J Pharmacy Society of Wisconsin* Nov/Dec. 1999; 17-23.
12. Wasan KM, Looige NA. Emerging pharmacological approaches to the treatment of obesity. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2005; 8(2): 259-271.
13. Bastarrachea RA, Laviada-Molina H, Henández-Esclante V, Tejero E, Montero JC, Comuzzie AG. Medicina basada en evidencias en el desarrollo de fármacos antiobesidad: conceptos actuales y perspectivas futuras. Available from: URL: [http:// www.saota.org.ar/F](http://www.saota.org.ar/F).
14. Lean M, Mullan A. Obesity: wich drug and when? *Int J Clin Pract* 2007; 61(9): 1555-1560.
15. Weigle DS. Pharmacological therapy of obesity: past, present, and future. *J Clin Endocrin Metabolism* 2003; 88(6): 2462-2469.
16. Salem V, Bloom SR. Approaches to the pharmacological treatment of obesity. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010; 3(1): 73-88.
17. Mancini MC, Halpern A. Pharmacological treatment of obesity. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(2): 1-20.
18. FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against the Continued Use of Meridia (sibutramine). 10 de agosto de 2010. Available from: URL: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm228746.htm>
19. COFEPRIS, Gobierno Federal. COFEPRIS ratifica ante laboratorios la orden de retirar la sibutramina. 14 de octubre de 2010. Available from: URL: <http://www.cofepris.gob.mx>
20. Morín ZR, Lonngi G, Alcaraz OR, Rosas HD. Comparación de dos formulaciones de d-norpseudoefedrina y placebo en pacientes obesos tratados durante seis meses. *Med Int Mex* 2001; 17(6): 260-271.