



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"**

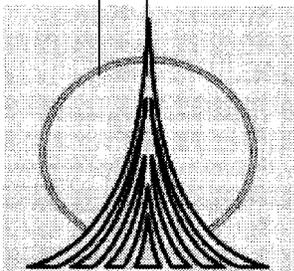
***Factores de riesgo para la presencia
de efectos adversos en personas obesas
al ser tratadas con fenproporex.***

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

P R E S E N T A

IBETT DANELIA MARTÍNEZ COLULA



Unidad en la Diversidad:
Zaragoza Frente al Siglo XXI

DIRECTOR DE TESIS: M. en C. Beatriz Espinosa Franco



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mis padres; Ma. del Socorro y Valentín

Gracias,

Por impulsar mis sueños.

Por brindarme siempre una palabra de aliento para seguir adelante.

Por demostrarme con su ejemplo de superación que todo se logra, con esfuerzo y dedicación.

Por creer en mí para siempre seguir adelante.

Por su amor incondicional, que me ayuda a superar los obstáculos.

Los quiero.

A mis hermanos; Gamaliel y Mónica.

Por su confianza.

A Rene;

Por ser la persona especial con quien comparto mis sueños, gracias por estar a mi lado en todo momento, por creer en mí y ayudarme a superar cada tropiezo.

A Fátima;

Por ser mi angelito de la guardia.

A ese ser supremo; por encontrar en él la fuerza interna para luchar con el alma.

AGRADECIMIENTOS.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, en especial a la facultad de Estudios Superiores Zaragoza, por ser mi segunda casa.

A la M en C Beatriz Espinosa Franco, por confiar en mi y apoyarme en todo momento.

A los sinodales Mtro. Víctor Corvera, M.C. Raúl Morin, Q.F.B. Oscar González, Q.F.B. Roberto González. Por su apoyo, para realizar este trabajo.

Gracias a todos los profesores de la carrera , que guiaron mis pasos para lograr mi objetivo.

A mi amigo de siempre; Javier. Gracias, por crecer juntos y enseñarme el valor de la amistad.

A mis amigos; Janeth, Estela, Apolinar, Bernardo, Alan y Otto, por compartir tantos buenos momentos y hacer de mi paso por la universidad algo inolvidable.

INDICE

	Página
RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN	4
2. MARCO TEÓRICO	5
2.1 Obesidad	6
2.2 Clasificación de la obesidad	6
2.3 Fisiopatología de la obesidad	7
2.3.1 Metabolismo de las grasas	8
2.4 Factores de riesgo para la obesidad	8
2.4.1 Factores genéticos que provocan la obesidad	8
2.4.2 Factores endocrinos	10
2.4.3 Factores ambientales	10
2.5 Tratamiento contra la obesidad	11
2.5.1 Dieta	11
2.5.2 Actividad física	12
2.5.3 Quirúrgico	13
2.6 Anorexigénicos	13
2.6.1 Características generales	13
2.6.2 Tipos de anorexigénicos	15
2.6.2.1 Adrenérgicos	15
2.6.2.1.1 Fenproporex	16
2.6.1.1.1 Características químicas	16
2.6.1.1.2 Farmacología	16
2.6.1.1.3 Mecanismo de acción	17
2.6.1.1.4 Efectos adversos	18
2.6.1.1.5 Interacciones medicamentosas	18
2.6.2.2 Fármacos serotoninérgicos	18
2.6.2.3 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	19
2.6.2.4 Fármacos con actividad serotoninérgica y noradrenérgica	19
2.6.2.5 Inhibidores de la absorción de nutrientes	21
2.6.2.6 Fármacos termogénicos	22
2.6.2.7 Agentes que intervienen en la absorción intestinal	23
2.6.2.8 Fármacos en proceso de investigación	24
2.7 Reacciones adversas	25
2.7.1 Concepto y definición	25
2.7.2 Clasificación de las reacciones adversas	25
2.7.3 Epidemiología de las reacciones adversas	26
2.8 Factores de riesgo para la presencia de reacciones adversas a un medicamento	26
2.8.2 Edad	27
2.8.3 Género (sexo)	28

2.8.4 Factores socioculturales (nivel económico y profesional)	28
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
4. OBJETIVO	30
5. HIPÓTESIS	30
6. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	31
7. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	32
7.1 Descripción de la población	32
7.2 Asociación de datos	35
8. CONCLUSIONES	40
9. BIBLIOGRAFÍA	41
10. ANEXO	43

RESUMEN.

Para definir si la edad, sexo, ocupación, estado civil y lugar de residencia, son factores de riesgo para la presencia de reacciones adversas. Se llevo a cabo la evaluación de reacciones adversas en pacientes tratados con fenproporex los cuales se obtuvieron del estudio "Eficacia y seguridad de dos formulaciones de fenproporex de liberación controlada como tratamiento de obesidad", realizado por la Clínica de Obesidad de la FES Zaragoza, UNAM, en el año 2005. El análisis de los datos se llevo a cabo por medio de un estudio no paramétrico X^2 para conocer el Riesgo Relativo de los factores de riesgo, utilizando el programa EPI INFO 2000. El estudio dio como resultado que los factores edad, sexo, ocupación, estado civil y lugar de residencia no son factores de riesgo para la presencia de efectos adversos en personas obesas al usar fenproporex, ya que no hay bases estadísticas ni clínicas, que indiquen, que el usar fenproporex como auxiliar en el tratamiento de obesidad tenga una relación directa con la presencia de reacciones adversas.

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es un trastorno multifactorial caracterizado por un exceso de grasa corporal. Es por ello que controlarla se ha vuelto una tarea difícil. En México la Encuesta Nacional de Salud realizada el año 2000 (ENSA-2000) que incluyó una muestra significativa de la población mexicana adulta entre 20 y 69 años de edad, indica que aproximadamente 40% de los hombres y 36% de las mujeres presentan sobrepeso y un 20% de los varones y 30% de las mujeres obesidad.

Para llevar un tratamiento integral y efectivo contra la obesidad, se han identificado la participación de diversos factores en el control del apetito y la saciedad, lo que ha permitido el desarrollo de diversos medicamentos llamados anorexigénicos. Existen diversos grupos de estos medicamentos como los serotoninérgicos, inhibidores de la absorción, termogénicos, productos dietéticos y adrenérgicos. En este último se encuentra el fármaco fenproporex, el cual actúa, tanto en el hipotálamo lateral, específicamente en el centro del hambre como en la movilización de los depósitos grasos. Como se sabe todo medicamento produce numerosos efectos pero solo uno se considera como objetivo principal del tratamiento, el resto puede considerarse como colateral y efecto secundario el cual se produce como consecuencia de la acción primaria del medicamento y no es deseado en ninguna situación. A este concepto se le llama también reacción adversa y su aparición en un paciente o grupo de pacientes determinado, no supone un mal uso del medicamento; si no a que cada individuo es diferente.

A pesar de que los nuevos medicamentos son estudiados ampliamente y aprobados por las autoridades antes de su comercialización, su uso extensivo en atención general puede ocultar riesgos (efectos adversos, interacciones farmacológicas, etc.) que no se detectaron en los pacientes seleccionados y reclutados para los estudios clínicos. Por ello la OMS emitió una propuesta para evitar la presencia de reacciones adversas, en la cual indica que es necesario tomar en cuenta el historial médico de cada paciente para saber si existen factores de riesgo que eleven la presencia de una reacción adversa. Así pues un factor de riesgo se define como cualquier característica o circunstancia detectable de una persona que se sabe asociada a la probabilidad de padecer, desarrollar o estar especialmente expuesto a un proceso mórbido. En México los reportes sobre factores de riesgo al usar un anorexigénico son escasos por lo que el presente estudio surgió de la necesidad de recopilar información sobre si la edad, sexo, ocupación, lugar de residencia y nivel sociocultural son factores de riesgo para la presencia de efectos adversos al usar fenproporex, utilizando los datos de los pacientes tratados en el estudio "Eficacia y seguridad de dos formulaciones de fenproporex de liberación controlada como tratamiento de obesidad", realizado por la Clínica de Obesidad de la FES Zaragoza, UNAM, en México.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Obesidad

Según la NOM-174-SSA1-1998, Para el manejo integral de la obesidad; la obesidad y el sobre peso se definen como:

Obesidad, enfermedad caracterizada por el exceso de tejido adiposo en el organismo. Se determina la existencia de obesidad en adultos cuando existe un índice de masa corporal mayor de 27 y en población de talla baja mayor de 25.

Sobrepeso, estado premórbido de la obesidad, caracterizado por la existencia de un índice de masa corporal mayor de 25 y menor de 27, en población adulta general y en población adulta de talla baja, mayor de 23 y menor de 25. En el caso de niños y adolescentes, remítase a la NOM-008-SSA2-1993, Control de la nutrición, crecimiento y desarrollo del niño y del adolescente.¹

Por lo tanto, el incremento de la masa corporal por arriba de los límites que se han establecido como deseables, tiene implicaciones graves sobre la salud y la estética. En la mujer tienen un impacto mayor por estar sometida a una cultura de la belleza que elogia a personas delgadas. La obesidad se considera como riesgo para presentar hipertensión arterial, diabetes mellitus, gota, enfermedad cardiovascular, litiasis vesicular, cáncer de colón, cervix y mama, anteriormente para el diagnóstico se consideraba la edad, estatura, sexo y peso corporal; ahora se acepta el índice de masa corporal (IMC) que se obtienen al dividir el peso en Kg. entre la estatura en metros al cuadrado (Cuadro I).

Cuadro I. Clasificación de la obesidad y sobrepeso en base al índice de masa corporal (IMC)⁵

Clasificación	IMC (Kg/m ²)
Delgadez	< 18.5
Normal	18.5 - 24.9
Sobrepeso	25.0 - 29.9
Obesidad	> 30
Moderada	30.0 - 34.9
Severa	35.0 - 39.9
Mórbida	> 40.0

En la actualidad la obesidad no tiene una definición conceptual a la cual puedan atribuirse factores específicos que conlleven a un concepto como tal. Las posibles causas, la gran cantidad de factores que participan en la regulación energética y las características individuales hacen difícil esta definición.^{5,11} Sin embargo, la mayoría de los expertos coinciden que se trata de una enfermedad crónica, de origen multifactorial en la que participan principalmente aspectos de tipo genético,

ambiental, social, psicológico y de estilo de vida, que ocasionan profundas alteraciones metabólicas.

Para la presencia de obesidad como ya vimos, deben conjuntarse factores que al parecer son simples de controlar cuando se presenta un sobrepeso u obesidad, pero la pérdida del equilibrio en el balance energético ocasionada por el aumento en la ingesta desequilibrada de calorías o por disminución de su gasto, dan como consecuencias un aumento del tejido adiposo, dentro de las células adiposas o adipositas, las cuales tienen la función de almacenamiento de grasas. Cuando este almacenamiento es rebasado por los factores ya mencionados se da un aumento en el tejido adiposo y este se puede definir como sobrepeso el cual puede desarrollarse a obesidad.^{5, 12, 20}

2.2 Clasificación de la obesidad

La obesidad se clasifica de acuerdo con la distribución de la grasa, cuando se acumula preferentemente en las nalgas y parte alta de las piernas se denomina "ginecoide" como la apariencia corporal de "pera", en cambio cuando la grasa se localiza en el abdomen se le llama "androide" o de manzana. Mediante la medición de la circunferencia de la cintura se puede conocer el tipo de obesidad; en la mujer una medida mayor a 90 cm indica una obesidad de tipo androide; en el hombre se considera obesidad cuando la circunferencia es igual o mayor de 100 cm. La relación entre las medidas de la cintura y la cadera también establecen el tipo de obesidad. Desde el punto de vista metabólico, en el tipo "ginecoide", el adipocito es resistente a los cambios de actividad del sistema nervioso autónomo que se expresa por medio de la acción de las catecolaminas; en cambio esta obesidad es muy sensible a la acción de la insulina; por lo tanto los depósitos de grasa tienen una dinámica lenta con movilización retardada de los lípidos. Por otra parte los depósitos de grasa de la obesidad "androide" son muy sensibles a las catecolaminas y por ello son fácilmente removibles, liberando triglicéridos. La obesidad androide se acompaña frecuentemente de alteraciones metabólicas principalmente de hiperinsulinismo e hiperandrogenismo.

2.3 Fisiopatología de la obesidad

La obesidad no es simplemente el resultado de un balance positivo entre la ingestión de calorías y el gasto energético. De forma similar a la hipertensión, la obesidad resulta de la conjunción de múltiples factores ambientales en una persona genéticamente predispuesta. Estudios genéticos de obesidad en ratones han conseguido aislar varios genes relacionados. El gen más conocido es el *ob*, que se expresa en el tejido adiposo. Este gen transcribe una proteína que se secreta llamada leptina. Las mutaciones que causan obesidad en ratones conllevan una disminución en la producción de leptina, o bien, la producción de una leptina no funcional. De forma experimental, se ha visto que la leptina a través de receptores que se expresan en regiones específicas del hipotálamo, actúa de distintas maneras. Por un lado, aumenta el gasto energético y la temperatura corporal, y por otro lado, disminuye el apetito y el peso, tanto en ratones obesos

con déficit de leptina como en ratones normales. Este hecho apoya el que exista un mecanismo entre el tejido adiposo y áreas del sistema nervioso central que regule el apetito y la actividad del metabolismo. Así, algunos trabajos han demostrado la importancia de la leptina en la regulación de algunos ejes neuroendócrinos, como el eje hipotálamo-pituitario-adrenal y el eje hipotálamo-pituitario-gonadal. Estudios en humanos han demostrado, que al contrario de los ratones, la obesidad se asocia con un incremento de leptina. Dichos datos sugieren algún tipo de resistencia a la leptina a nivel central.

Se ha visto también, que en personas obesas, el gasto energético disminuye porcentualmente con mayores pérdidas de peso, el organismo tratara de regresar a su peso original. La obesidad es un factor de riesgo mayor para la diabetes mellitus (DM) tipo 2, sobre todo si la obesidad es de distribución central o visceral. La DM tipo 2 se caracteriza en las fases iniciales por insulino resistencia e hiperinsulinemia, y en las fases finales por insulino-resistencia e insulinopenia. Es común que se asocie con obesidad, la hipertensión y dislipemia (síndrome X). La obesidad se ha asociado con un incremento local y/o sistémico de una serie de hormonas y citoquinas que se sabe inducen insulinoresistencia. Las principales son los corticosteroides, los andrógenos y el TNF-alfa. Además, el aumento de triacilgliceroles y ácidos grasos libres (AGL) que se observan en individuos obesos (sobre todo con obesidad central), puede contribuir a la insulino-resistencia e hiperinsulinemia. Otras observaciones que clarifican la fisiopatología de la obesidad y los trastornos relacionados es que: se han tratado animales con obesidad e insulino-resistencia con leptina y se ha obtenido mejoría de ambas anormalidades. Sin embargo, no se sabe si la mejora en la sensibilidad de la insulina es independiente de o secundaria a la pérdida de peso; la sobre expresión de TNF de tejido adiposo que se observa en obesos disminuye con la pérdida de peso; en animales, el TNF induce la producción de leptina en el tejido adiposo; la insulinoresistencia se asocia con niveles elevados de leptina, independientemente de la grasa corporal; se han identificado receptores de leptina en las células beta pancreáticas.

2.3.1 Metabolismo de las grasas

Las grasas provenientes de los alimentos son convertidas en por lipasas del intestino delgado en triglicéridos y ácidos grasos libres que al llegar al hígado son transformados en lipoproteínas y finalmente llegan a los adipositos. La lipólisis libera energía y por consiguiente calor, a través de liberación de ácidos grasos libres y glicerol. Los triglicéridos remanentes se vuelven a esterificar de inmediato mediante el glicerolfosfato proporcionado por la glucosa; mientras que el glicerol libre se convierte en glicógeno dentro del hígado (ver figura 1). La epinefrina y norepinefrina son capaces de activar rápidamente la lipólisis y en menor grado lo hacen los glucocorticoides, las hormonas tiroideas, la ACTH, la TSH y la vasopresina. En cambio la insulina tiene el efecto contrario e inhibe la lipólisis.

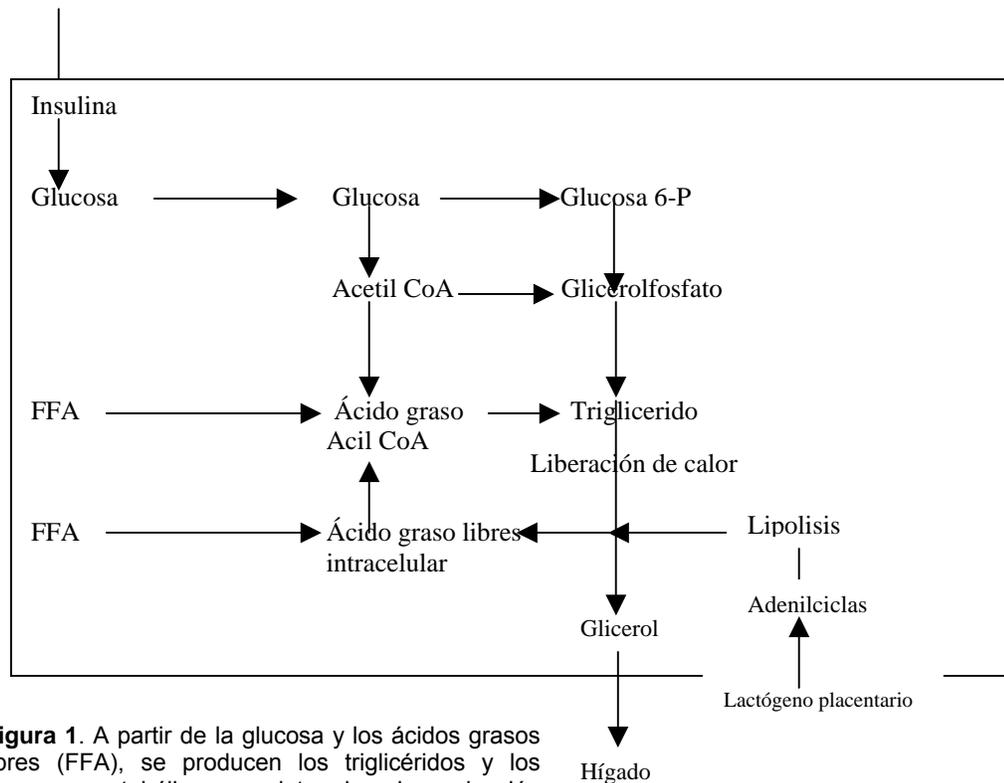


Figura 1. A partir de la glucosa y los ácidos grasos libres (FFA), se producen los triglicéridos y los procesos metabólicos que determinan la producción de energía.⁵

La cantidad de insulina circulante es proporcional a la cantidad de grasa almacenada y por el contrario, una deficiencia de insulina se acompaña de una disminución en las reservas de grasa. La cantidad de insulina es el único factor, que debe guardar un equilibrio con el grado de sensibilidad que las células tienen a esta hormona; la resistencia al efecto de la insulina produce una hipersecreción pancreática compensatoria.^{2-7,12}

2.4 Factores de riesgo para la obesidad

2.4.1 Factores genéticos que provocan obesidad

Observaciones iniciales basadas en la comparación de gemelos idénticos expuestos a diferentes condiciones ambientales, establecieron que el impacto de la genética como factor causal de la obesidad era de aproximadamente 30-40%, mientras que el ambiente se le atribuía 60-70%. En la investigación de los factores genéticos reguladores de la saciedad y de la grasa corporal, se han realizado diversos estudios en modelos animales. Como resultado de estos análisis se han descrito principalmente cinco defectos genéticos, (Cuadro II)

Cuadro II. Alteraciones genéticas productoras de obesidad en roedores¹²

Gen alterado	Expresión fenotípica	Efecto
Gen agouti	Sobre-expresión en muchos tejidos de la proteína agouti (péptido de 133 aminoácidos)	Inhibición competitiva de la hormona estimulante de melanocitos al receptor hipotalámico melanocortina-4, el cual modula el apetito
Gen de la leptina	En ratones ob/ob se produce una leptina truncada	Hiperfagia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e infertilidad.
Gen del receptor de la leptina	En ratones diabéticos (db/db) y en ratas Zucker se produce una lesión extracelular	Similar a los ratones deficientes de leptina
Gen Fat	Ausencia de carboxipeptidasa E	Deficiencia en el procesamiento de varias hormonas, incluyendo proinsulina
Gen Tub	Alteración en fosfatasa	Retinitis, daño hipotalámico y estimulación del apetito

En humanos, existen síndromes genéticos claramente identificados en los que la obesidad es característica (por proliferación de peroxisomas gamma-2, por mencionar algunos). Pese al descubrimiento de estas alteraciones monogénicas, el modelo genético en la mayor parte de los casos de obesidad en humanos es de naturaleza poligénica. En el estudio del genoma de la obesidad en humanos, se ha determinado que existen por los menos 15 genes que se asocian de manera significativa con la grasa corporal o el porcentaje de grasa corporal y 5 genes relacionados con la cantidad de grasa visceral abdominal. En estudios de encuesta grandes, se han identificado más de 250 genes, marcadores y regiones cromosómicas relacionadas con la obesidad. Por lo tanto, en humanos, las interacciones potenciales entre múltiples genes y la interacción de estos genes con el ambiente conducen a la expresión fenotípica de la obesidad.

El gen ob, que codifica para la síntesis de la leptina del griego *leptos*, delgado, es una hormona producida por los adipocitos, cuando la cantidad de triglicéridos almacenados alcanza el umbral, se secreta la leptina que por vía sanguínea llega al hipotálamo y actúa sobre las neuronas NPY, que están asociadas con la sensación de hambre, generando un estímulo nervioso que inhibe la síntesis de neuropéptido Y en el núcleo preentricular. De esta manera disminuye la ingesta de alimentos e inhibe el hambre.

Por lo tanto esta hormona informa al cerebro acerca de las reservas energéticas que se encuentran almacenadas en el cuerpo, esta relación hormonal entre los adipositos y el cerebro crea a su vez otros circuitos de la regulación homeostática. La cantidad de leptina esta en relación directa a la magnitud del tejido adiposo.

2.4.2. Factores endocrinos

Existen diferentes causas de obesidad secundaria, sin embargo, la obesidad esencial es el tipo de obesidad que se observa con más frecuencia en la clínica, pero, algunas enfermedades endocrinas incluyen como una de sus características clínicas, la obesidad. En el síndrome de Cushing se presenta una redistribución centrípeta del tejido adiposo, mientras que en el paciente hipotiroideo puede presentarse un incremento ponderal por una disminución de la actividad catabólica, por perdida de la tiroxina sobre la lipólisis. En pacientes con insulinoma se observa obesidad, debido a que el hiperinsulinismo produce hiperfagia y lipogénesis. Las mujeres con ovarios poliquísticos presentan también resistencia a la insulina e incremento ponderal. En algunos síndromes hipotalámicos también se presenta obesidad como en la distrofia adiposo-genital o síndrome de Frölich, y otros tipos de hipogonadismo se asocian también a la obesidad.

2.4.3 factores ambientales

La influencia ambiental puede iniciarse desde la gestación. Estudios diversos han relacionado a la obesidad con la exposición prenatal a un exceso en la ingesta calórica, a diabetes, tabaquismo y a la ausencia de lactancia. El estilo de vida sedentario, cada vez más frecuente, es un importante factor condicionante de obesidad. Algunos autores sugieren que la disminución del gasto calórico puede tener mayor impacto que el aumento en el aporte calórico. La reducción en el número de horas de ver televisión ha demostrado reducir la aparición de obesidad. La obesidad es más prevalente en adultos con incapacidades físicas, sensoriales o con enfermedades mentales. La notoria relación del ambiente con la fisiología tiene representación en la epidemia de obesidad en países industrializados. Ha surgido una abundante disponibilidad de comida, la ingesta de alimentos predomina al final del día y se ha reducido la actividad física. Esta llamada "mutación ambiental" ocasiona que el sistema nervioso central (SNC) susceptible, pierda su capacidad para detectar los ritmos internos y externos. Puesto que el SNC emplea al sistema nervioso autónomo (SNA) para regular el ritmo interno, se ha propuesto que este desequilibrio y pérdida del ritmo sean los mecanismos más importantes en el origen del síndrome metabólico.^{2, 5,8,13}

2.5 Tratamiento contra la obesidad

El tratamiento debe ser multidisciplinario y prolongado en el tiempo por ser un proceso crónico. Lo más eficaz es combinar todos los recursos disponibles, es decir, mejorar los hábitos alimentarios, aumentar la actividad física, apoyo psicológico, tanto para mejorar posibles conflictos que acompañen al exceso de peso como para ayudar a seguir una dieta y tratamiento farmacológico si es

necesario.² En obesidades mórbidas se puede recurrir también a cirugía. Se ha visto que la pérdida de peso de un 10%, mejora el control glicémico, la tensión arterial y los niveles de colesterol, por lo que la tendencia de los últimos años en el tratamiento de la obesidad, va dirigida a pérdidas de peso moderadas (5-10% del peso) pero sostenidas, en contra de las grandes pérdidas de peso que muchas veces son muy difíciles de mantener.

2.5.1 Dieta.

La dieta es la base y el primer paso del tratamiento. Para instaurar una pauta dietética correcta hace falta conocer las costumbres alimentarias del enfermo, la forma de vida, su historia clínica y las posibles complicaciones añadidas a la obesidad. El interrogatorio debe realizarlo una persona entrenada y debe ser exhaustivo para poder saber el total de calorías que ingiere diariamente, desde si pone azúcar en el café hasta el consumo de alcohol y refrescos, y por supuesto, el número de comidas, dónde come, con quién, entorno familiar, posibles anomalías del comportamiento alimentario (pica, bulimia, hambre nocturna, etc.). Una vez conocidos los hábitos alimentarios, se debe intentar hacer una dieta personalizada, adecuándola a su forma de vida, nivel socio-económico y posibles complicaciones. Es básica la motivación del paciente para seguir el régimen y el terapeuta debe estimular al enfermo para que siga haciendo la dieta ya que tiende a cansarse. La reducción de la dieta se hará siempre según la ingesta previa.

El objetivo del tratamiento es reducir la grasa corporal induciendo, obviamente, un balance energético negativo. La reducción de la ingesta debe diseñarse individualmente de forma que permita las actividades normales. Un déficit de 500 a 1000 Kcal. diarias puede hacer perder alrededor de 500 a 1000 mg por semana a obesos adultos. Esto representa dietas que aporten de 1000 a 1500 Kcal/día.

Se deben evitar las dietas micro calóricas ya que son efectivas a largo plazo, pero imposible de mantenerse porque produce rebote en el peso corporal; en la actualidad se acepta que la dieta debe contener entre 900-1200 calorías. A pesar de la inmensa divulgación popular de las dietas exóticas y con variaciones en la proporción de los componentes de los carbohidratos, 15-20% de proteínas y el resto de grasas. Uno de los errores más frecuentes es suprimir alguna de las comidas principales porque el organismo pronto aprende a conservar la reserva energética por medio de una tendencia a almacenar grasa; esto explica porque se presenta un incremento en el peso corporal a pesar de que se ha comido una sola vez al día. Por lo anterior se recomienda distribuir el aporte calórico diario en tres comidas principales y dos colaciones.

El mecanismo de defensa que conduce a la formación de grasa se presenta en las personas que se someten de manera intermitente a tratamientos dietéticos exagerados. Se debe tomar en cuenta que muchas personas tienen la idea de que ingieren menos calorías de las que realmente son y esto mismo ocurre en cuanto a la cantidad de ejercicio físico que realizan. Cerca del 90-95% de las personas que logran bajar de peso, lo vuelven a subir dentro de los seis meses siguientes, y en cada intento se reduce la magnitud del descenso. Este es uno de los principales motivos de decepción y frustración que impide continuar a largo plazo un tratamiento.

2.5.2 Actividad física

El ejercicio físico es un factor importante para la pérdida de peso, la actividad física debe ser individual y permitir al obeso desarrollar su capacidad física con las limitaciones que su peso le permita. Así como la dieta el ejercicio es proporcional al peso de la persona siempre vigilado por un instructor capacitado y teniendo en cuenta la salud del paciente, es decir tomar en cuenta si la persona no tiene algún problema físico como cardiopatías, hipertensión, etc. Es importante adecuar esta actividad física a la edad y actividad del paciente ya que estos aspectos permitirán al instructor tomar decisiones acerca de aumentar o disminuir la intensidad de la actividad física.

El ejercicio físico debe estar considerado al proporcionar una dieta hipocalórica a un paciente obeso ya que esta debe contemplar la pérdida de calorías al realizar la actividad física, para evitar una descompensación. El ejercicio por sí solo no hace perder peso, si no se acompaña de una mejora de los hábitos alimentarios. Lo más efectivo sería aumentar la actividad física habitual, como acostumbrarse a subir escaleras, bajar una parada antes del autobús, estacionar el coche algo lejos de nuestro destino, etc. Lo que parece claro es que el ejercicio es fundamental para mantener el peso perdido y para mejorar las complicaciones metabólicas de la obesidad.^{2, 6, 8, 10}

2.5.3 Quirúrgico

El tratamiento quirúrgico, como las técnicas restrictivas y/o las malabsortivas, pueden producir pérdidas de peso a largo plazo, pero debe reservarse sólo a pacientes seleccionados que cumplan una serie de condiciones y con un IMC de 35-40 ó superior, si tienen complicaciones de riesgo asociadas a la obesidad; y, naturalmente, que hayan fracasado reiteradamente los tratamientos no quirúrgicos.⁵

La cirugía destinada a modificar el tránsito intestinal es una medida para casos muy especiales con obesidad severa y fracasos del tratamiento convencional. El corto-circuito yeyuno-ileal en el tratamiento de pacientes con obesidad se utilizó anteriormente, sin embargo su uso ha sido limitado por su elevado índice de morbi-mortalidad. Actualmente se prefieren las intervenciones sobre el estómago, utilizándose principalmente dos procedimientos: el primero consiste en la simple reducción del tamaño del estómago, provocando de esta manera que la persona

coma menos y el segundo combina la reducción del tamaño gástrico, con una disminución de la absorción de alimentos. Debido al tipo de complicaciones tardías que pueden ser graves, la cirugía solo debe de considerarse en individuos con obesidad extrema que ponga en peligro la vida.²¹

2.6 Anorexigénicos

2.6.1 Características generales

Como ya se ha descrito, el tratamiento de la obesidad es descorazonador, el 95% recupera su peso a largo plazo, por ello las investigaciones se dirigen a buscar tratamientos efectivos que se puedan mantener de forma crónica. El tratamiento farmacológico debe utilizarse como apoyo al dietético y al ejercicio, pero no debe utilizarse *nunca como único tratamiento*, además requiere una estricta indicación y supervisión médica. La posibilidad de su prescripción puede considerarse en obesos con un IMC de 30 kg/m² ó más, en los que haya fallado la dieta, el ejercicio y los cambios conductuales, o en aquellos con un IMC de 27 ó más si se asocian factores importantes de morbilidad como diabetes, hipertensión, dislipemia, etc, a pesar de otros tratamientos. Los fármacos que son y han sido utilizados en el tratamiento de la obesidad se clasifican en los siguientes grupos. (Tabla I).⁸

TABLA I
Clasificación de los fármacos para el tratamiento de la obesidad⁸

<p>ANOREXÍGENOS Adrenérgicos: anfetamina, metanfetamina, dietilpropión, fentermina, mazindol, fenilpropanolamina, fenproporex, clobenzorex Serotoninérgicos: <i>Agonistas serotoninérgicos:</i> fenfluramina, desfenfluramina <i>Inhibidores recaptación serotonina:</i> fluoxetina, sertralina, paroxetina <i>Inhibidores recaptación serotonina y noradrenalina:</i> sibutramina</p>
<p>· INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN Orlistat</p>
<p>· TERMOGÉNICOS Efedrina</p>
<p>· PRODUCTOS DIETÉTICOS Té verde Chitosan Olestra</p>
<p>· EN INVESTIGACIÓN Agonistas β₃- adrenérgicos Dopaminérgicos: bromocriptina Agonistas de la colecistoquinina Leptina</p>

La terapia con fármacos anorexigénicos se plantea como un medio de reducir el apetito cuando es necesario controlar la ingesta de energía para disminuir el peso de una persona. Los anorexigénicos han estado disponibles por décadas y han sido usados por millones de pacientes pues permiten un mejor apego a la dieta hipocalórica. Desde el punto de vista químico, la mayoría de los anorexigénicos son derivados de los feniletilamínicos. Esta molécula es el común denominador de los simpaticomiméticos, pues dependiendo de los radicales unidos a los diferentes átomos se tienen numerosos compuestos como adrenalina, noradrenalina, dopamina, isoproterol, efedrina, anfetamina, fenilpropanolamina y una infinidad de compuestos naturales y sintéticos.

Los simpaticomiméticos que poseen el núcleo o-dihidroxibenceno, conocido como catecol, reciben el nombre catecolaminérgicos. Dentro de este grupo se incluye la anfetamina, fentermina, fenproporex, clobenzorex, anfepramona y mazindol. Este último estructuralmente no forma parte de los derivados feniletilamínicos pues se trata de un compuesto tricíclico, pero por sus acciones se le clasifica dentro de este grupo. Los fármacos simpaticomiméticos, pueden clasificar su efecto en siete tipos: 1) acción excitatoria periférica en algunos tipos de músculo liso, como el de vasos sanguíneos que riegan piel, riñón y mucosas, y en las células glandulares, como las glándulas salivales y sudoríparas; 2) acción inhibitoria periférica de la pared intestinal, árbol bronquial y vasos sanguíneos que riegan el músculo estriado; 3) acción excitatoria cardíaca y la fuerza del corazón; 4) acciones metabólicas como aumento en la tasa de glucogenólisis en hígado y músculo y liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo; 5) acciones endocrinas, como modulación de secreción de insulina, renina y hormonas hipofisarias; 6) acciones sobre el SNC, como estimulación respiratoria y en el caso de algunos fármacos, aumento del estado de vigilia y de la actividad psicomotora y reducción del apetito, y por último, 7) acciones presinápticas que dan por resultado la inhibición o facilitación de la descarga de neurotransmisores como noradrenalina y acetilcolina. Siendo el efecto número 6 el que atañe a los fármacos anorexigénicos y su mecanismo de acción.

Los fármacos pueden o no dar el efecto deseado de control de hambre y pérdida de peso al cabo de unas semanas de su uso, por lo que se recomienda suspenderlo e intentar con otro compuesto u otra opción, con el fin de reducir los efectos adversos es conveniente alternar la administración del anorexigénico con periodos de descanso. Es importante recalcar que el uso de estos medicamentos debe estar vigilado estrechamente por un médico así como la prescripción de los mismos y deben ser parte de un plan integral del tratamiento contra la obesidad y no ser la única herramienta para la reducción de peso.²⁻⁸

2.6.2 Tipos de anorexigénicos

2.6.2.1 Adrenérgicos

Son fármacos que actúan a nivel central sobre la recaptación de neurotransmisores aumentando su biodisponibilidad y produciendo una disminución o supresión del apetito. En los años 50 y 60 se utilizaron las *anfetaminas* de forma indiscriminada, posteriormente con el desarrollo de los tratamientos conductuales y dietéticos se pensó que estos fármacos ofrecían escasos beneficios adicionales. Durante los 20 años siguientes su uso se redujo de manera espectacular. De hecho, entre 1993 y 1996 la Food and Drug Administration (FDA) no aprobó ningún fármaco nuevo para tratar la obesidad. En la actualidad las *anfetaminas* (*anfetamina*, *metanfetamina* y *fenmetracina*) están fuera del mercado debido a su potencial de abuso y adicción. Posteriormente se desarrollaron otros fármacos adrenérgicos a partir de modificaciones bioquímicas en la estructura de las *anfetaminas* que disminuyeron su acción central y su poder de adicción sin eliminarlo totalmente. Entre éstos se incluyen la *fentermina*, *diethylpropion*, *fendimetracina*, *benzofetamina*, *fenilpropanolamina*, *fenproporex*, *clobenzorex* y *mazindol*. La estructura de éste último no tiene relación con las *anfetaminas* pero tiene una actividad similar, activando receptores β adrenérgicos y/o dopaminérgicos excepto la *fenilpropanolamina* que es un α adrenérgico. El más utilizado ha sido la *fentermina* en combinación con la *fenfluramina*, retirándose del mercado al asociarse dicha combinación con valvulopatías e hipertensión pulmonar. Con el uso individual de *fentermina* no se han descrito valvulopatías pero sí hipertensión pulmonar. También la *fenilpropanolamina* ha sido retirada del mercado recientemente al asociarse a infartos hemorrágicos en mujeres. Con *fenproporex* y *clobenzorex* se han publicado muy pocos estudios habiéndose descrito algunos casos de hemorragia subaracnoidea con su uso. Otros efectos secundarios de los fármacos noradrenérgicos incluyen nerviosismo, ansiedad, insomnio, sequedad de boca, sudoración, náuseas, estreñimiento, euforia, palpitaciones e hipertensión arterial. Los estudios sobre eficacia y seguridad de todos los fármacos descritos comprenden 6 meses de tratamiento como máximo y muestran diferencias moderadas, aunque significativas, de 2 a 10 Kg. de pérdida de peso, en comparación con placebo. No obstante, a la vista de los efectos secundarios descritos, algunos de ellos graves, ha sido prohibida su comercialización.^{10, 20}

2.6.2.1.1 Fenproporex

2.6.1.1.1 Características químicas

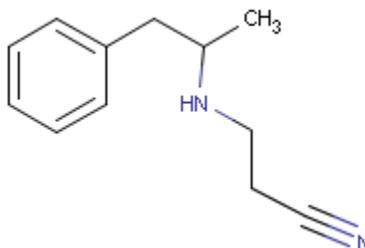


Figura 2. Estructura química del fenproporex.^{2, 14}

Nombre comercial: Fenproporex¹⁴

Nombre químico: Clorhidrato de 3-(1-metil.2.feniletilamina)propionitril¹⁴

Composición química: C₁₂H₁₆N₂¹⁴

Peso molecular: 188.27 g/mol¹⁴

2.6.1.1.2 Farmacología

El fenproporex se absorbe por el sistema digestivo y se detecta en sangre a los 30 minutos después de la toma de una dosis, aumentando progresivamente hasta los 60 minutos que alcanza su concentración máxima, la cual se mantiene durante seis horas de forma estable.

El fenproporex se metaboliza por dos vías principales: la que rompe el anillo bencénico y la que actúa en la etilamina y los radicales que estén en esta parte de la molécula. Se han descrito por lo menos 40 metabolitos producidos por alguna de estas vías. La escisión de la molécula en el enlace N-cianoetilo provoca que del 27 al 34 % del fenproporex se transforme para su eliminación en anfetamina que se llega a detectar en orina hasta 60 horas después de su administración por lo que da positivo para pruebas antidoping.^{2, 4, 23}

2.6.1.1.3 Mecanismo de acción

El fenproporex parece tener un doble efecto. En el encéfalo tiene acción anorexigénica ejercida sobre el hipotálamo lateral, sin estimulación sobre la corteza cerebral. En el tejido adiposo presenta una acción movilizadora de los depósitos grasos. Este efecto fue descubierto en animales de experimentación y confirmado en humanos donde la tasa de ácidos grasos libres no esterificados aumenta en más de 50 %. La acción lipolítica es a través de activar la

adenilciclase del adiposito que a la vez activa a la lipasa sensible a hormona que rompe los triglicéridos en ácidos grasos libres y glicerol. Figura 3

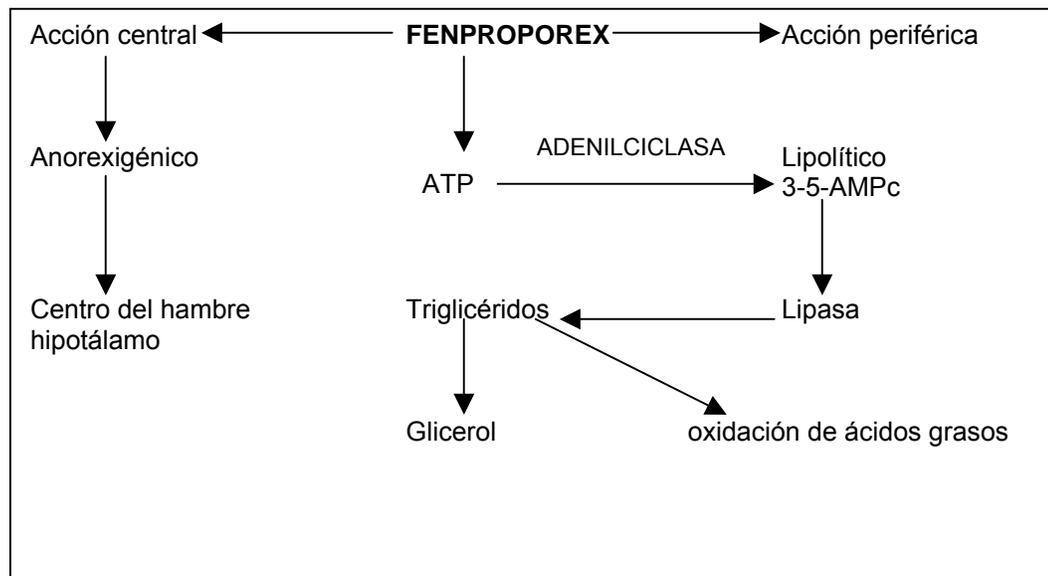


Figura 3. Esquema de los efectos del fenproporex tanto centrales como periféricos.²

2.6.1.1.4 Efectos adversos

Pueden presentarse: Rubor o palidez de tegumentos, palpitaciones, disritmias, dolor precordial de tipo ágor. Espasmo gastrointestinal, dolor de tipo cólico, diarrea o constipación, midriasis y trastornos de acomodación visual, aumento de la presión arterial, resequead de boca y mucosas, sensación de sed y polidipsia, cefalea, fiebre, diaforesis, gusto metálico, retención urinaria.

En diferentes estudios clínicos del fenproporex indican nerviosismo, insomnio y dolor de cabeza como los efectos más predominantes durante el estudio. En el estudio realizado por la Clínica de Obesidad de la FES Zaragoza, UNAM, en México, indica que los 90 pacientes de la población mexicana tratados con fenproporex, sus efectos adversos fueron: estreñimiento 53.3%, insomnio 36.7%, diaforesis 20.0%, equimosis 20.0%, palidez 16.7%, visión borrosa 16.7%, polifagia 13.3%, cólico 13.3% y disuria 10.0%.

2.6.1.1.5 Interacciones medicamentosas

La administración concomitante de un MAO y fenproporex puede inducir crisis hipertensiva grave, esta asociación está contraindicada. También se debe evitar la administración de fenproporex con otras aminas o fármacos con propiedades simpaticomiméticas (antigripales de uso común).^{2-4,14}

2.6.2.2 Fármacos serotoninérgicos

Agonistas serotoninérgicos. Estos fármacos tienen similitudes bioquímicas con los derivados anfetamínicos pero su acción se ejerce sobre los receptores de serotonina (5 hidroxitriptamina), estimulando la liberación de serotonina e inhibiendo su recaptación por lo que carecen del efecto estimulante de la noradrenalina y de su potencial de abuso. Entre estos agentes se encuentran la *fenfluramina* y la *dexfenfluramina*. En el año 1992, Weintraub y colaboradores demostraron con un tratamiento continuo durante 3 años y medio, con la combinación de fenfluramina y fentermina, que la pérdida de peso podía mantenerse consiguiéndose mayor efecto que con cualquiera de ellos por separado, utilizando menores dosis y disminuyendo la probabilidad de efectos secundarios. Muchos estudios demuestran mayor pérdida de peso que con placebo. Este efecto era máximo en los 6 primeros meses, presentando efecto meseta a partir de entonces. Otros estudios demostraron que la recuperación de peso posterior era mayor que en los que tomaron placebo. En aquellos pacientes que no respondían al tratamiento, el aumento de dosis no mejoró la eficacia. Entre los efectos secundarios del tratamiento combinado fenfluramina-fentermina destacan el desarrollo de tolerancia, la exacerbación de manía, la pérdida de memoria (reversible) y sobre todo la hipertensión pulmonar y la valvulopatía cardíaca, más frecuentes en aquellos pacientes con IMC >30 y con un tratamiento superior a los tres meses. Estos dos últimos motivaron su retirada del mercado en 1997 a pesar de que varios autores consideraban que este riesgo era menor que el asociado a la obesidad.

2.6.2.3 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Son fármacos aprobados para el tratamiento de la depresión y trastornos obsesivos compulsivos que han demostrado producir pérdida de peso a corto plazo (6 meses), aunque después de ese período el peso se recupera a pesar de continuar con la medicación. Al no haber demostrado su eficacia en el tratamiento de la obesidad a largo plazo, su uso ha quedado restringido al tratamiento de la depresión y conductas bulímicas que a menudo se asocian a ésta. Los más utilizados son: la *fluoxetina* a dosis de 60 mg/día, la *paroxetina* a dosis de 20 mg/día que puede aumentarse hasta un máximo de 50mg/día, y la *sertralina* a dosis de 100-200 mg/día. Sus efectos secundarios son más frecuentes con la fluoxetina e incluyen insomnio o somnolencia, diarrea, náusea, astenia, temblor, sudoración y mareo. Su utilización está contraindicada junto con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs).^{11, 14, 18}

2.6.2.4 Fármacos con actividad serotoninérgica y noradrenérgica

La *sibutramina*, es una amina terciaria que actúa a través de sus metabolitos activos, aminas secundaria y primaria que se producen a partir de la desmetilación hepática. Estos metabolitos actúan a nivel central sobre receptores adrenérgicos α_1 y β_1 y serotoninérgicos 2a y 2c, inhibiendo la recaptación tanto de serotonina como de noradrenalina y con efectos también sobre la dopamina. No produce liberación de monoaminas. Su mecanismo de acción es doble: por una parte

favorece la saciedad, disminuyendo la ingesta, y por otra estimula la termogénesis, aumentando el gasto energético. La dosis habitualmente empleada oscila entre 10 y 15 mg diarios, dependiendo de la respuesta obtenida, en una sola toma por las mañanas, puede tomarse con alimentos aunque en este caso su absorción disminuye. En caso de intolerancia puede reducirse la dosis a 5 mg aunque sus efectos son mucho menores. Está indicado en *obesos con IMC de 27-30 o más*, si asocian otros factores de riesgo, habiendo fracasado la dieta, el ejercicio y los cambios conductuales. Sus contraindicaciones se detallan en la tabla II.

TABLA II
Contraindicaciones del tratamiento
con sibutramina⁸

· Enf. cardiovasculares: Cardiopatía isquémica Insuficiencia cardiaca Arritmias HTA mal controlada (> 145/90) Enf. arterial oclusiva periférica
· Enf. Cerebrovascular
· Fármacos: IMAOs* Antidepresivos Antipsicóticos Triptófano ISRS* Opiáceos
· Enf. Psiquiátrica
· Síndrome de Tourette
· Enf. hepática grave
· Enf. renal grave
· Enf. endocrinológicas: Hipertiroidismo Feocromocitoma
· Hipertrofia benigna de próstata con retención urinaria aguda
· Glaucoma ángulo estrecho

* ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

* IMAO: Inhibidores de la monoaminoxidasa

Enf.: Enfermedad

HTA. Hipertensión Arterial

No debe administrarse a niños, ancianos, embarazadas ni durante la lactancia. Diversos estudios han demostrado que el tratamiento con sibutramina añadido a una dieta moderadamente hipocalórica produce mayores pérdidas de peso que la dieta sola.⁸ Esta pérdida es variable según los estudios. Existen estudios a 6, 12, 18 meses e incluso 2 años, que demuestran la eficacia de la sibutramina para mantener el peso y su seguridad a largo plazo. Aunque en estos estudios se recupera el peso a partir de los 18 meses, esta recuperación es mucho menor que con placebo. La sibutramina ha demostrado mejorar las complicaciones asociadas a la obesidad tales como diabetes, HTA, dislipemia e hiperuricemia así como

disminuir el índice cintura / cadera. Esta mejoría ha sido significativa siempre que se haya acompañado de pérdida de peso. Diversos estudios han demostrado la eficacia de la sibutramina para conseguir reducción de peso en pacientes diabéticos. Además mejora los parámetros de control glucémico de forma proporcional a la pérdida de peso (HbA1c, glucemia basal en ayunas, insulinemia).²¹

En ensayos clínicos se observaron incrementos medios de la tensión arterial (TA) sistólica y diastólica de 2-3 mmHg en comparación con placebo. Se detectó una relación significativa entre la dosis y esta respuesta. Esta elevación se observa al principio del tratamiento, con efecto máximo al segundo mes. En los que lograron pérdidas de peso clínicamente importantes se produjo una ligera disminución de la presión arterial media. Estos cambios fueron similares en hipertensos ya tratados. Con respecto a los parámetros lipídicos también se describen mejorías aunque éstas varían según los estudios. En la mayoría se producen descensos en los triglicéridos y aumento del HDL-colesterol aunque no en todos se observa disminución del LDL-colesterol. Sus efectos secundarios son de intensidad leve a moderada, se producen fundamentalmente durante las primeras 4 semanas de tratamiento y son autolimitados. Los más frecuentes son el estreñimiento, boca seca, náusea, mareo, insomnio y un incremento leve de la TA y de la frecuencia cardíaca (2-5 latidos por minuto), con mayor intensidad durante los dos primeros meses de tratamiento sin asociarse a una mayor frecuencia de isquemia o accidentes cerebrovasculares. No se han descrito otros efectos adversos como hipertensión pulmonar, valvulopatía, adicción, síndrome de abstinencia ni interacciones con alcohol, anticonceptivos, corticoides o cimetidina. El tratamiento debe suspenderse cuando la disminución de peso sea menor de 5 Kg. en 3 meses, se recuperen más de 3 Kg. después de haber adelgazado o tras un año de tratamiento continuado. En la actualidad se tiende a mantener el tratamiento de forma continuada por un período máximo de un año, aunque los estudios alcanzan hasta dos. Se están realizando estudios que valoren la eficacia y seguridad de tratamiento intermitente mostrando alguno de ellos menos eficacia.

2.6.2.5 Inhibidores de la absorción de nutrientes

El primer medicamento para la inhibición de la absorción de grasa es el *orlistat* o *tetrahidrolipstatina*. Actúa inhibiendo las lipasas al unirse a éstas en la luz intestinal e impidiendo la transición de los triglicéridos en ácidos grasos libres y monoglicéridos. De esta forma se impide la absorción del 30% de las grasas ingeridas, que son eliminadas con las heces. Sus indicaciones son las mismas que las de sibutramina, sólo debe prescribirse para pacientes con IMC de 27-30 o más, si se asocia a patología secundaria a la obesidad, y que hayan demostrado buen cumplimiento dietético previo (más de 2,5 Kg. en 4 semanas) y se debe suspender si en 12 semanas no se ha perdido el 5% del peso inicial. El tratamiento no debe exceder los 2 años de duración. Se administra a dosis de 120 mg con cada una de las tres comidas principales, pudiendo darse antes, durante o hasta una hora después.⁸⁻¹⁰ Mayores dosis no aumentan la eficacia. No debe administrarse a niños ni ancianos, hasta no disponer de datos de seguridad en estas poblaciones.

Está contraindicado en caso de malabsorción, colestasis, alergia, lactancia o embarazo. En ensayos clínicos doble ciego y controlados con placebo, de un año de duración, se ha demostrado una reducción del 9% del peso en comparación con placebo. Sjöstrom y col. demostraron el mantenimiento de la pérdida de peso en el tratamiento a largo plazo. Los pacientes consiguieron perder el 10,2% de su peso inicial en el primer año; a los 2 años, el 57,1% mantenía una pérdida superior al 5% frente al 37,4% de los que tomaron placebo. La reducción fue gradual hasta los 8 meses y se mantuvo hasta los 12. Los beneficios del orlistat se manifiestan también en la mejoría de los valores de TA, insulinemia y LDL colesterol, que se reducen más allá de lo esperable por la pérdida de peso. En la población diabética también ha demostrado ser eficaz mejorando su control de forma proporcional a la pérdida de peso. Los efectos adversos de orlistat son principalmente de naturaleza gastrointestinal, se manifiestan al inicio del tratamiento, suelen ser de carácter leve-moderado y desaparecen con el uso prolongado. En orden de frecuencia son: manchas oleosas procedentes del recto (27%), flatulencia con descarga fecal (24%), urgencia fecal (22%), heces grasas (20%), evacuación oleosa (12%), aumento de defecación (11%) e incontinencia fecal (8%). Todos ellos aumentan con el incremento de la ingesta de grasa, motivo que puede favorecer el cumplimiento dietético. Además puede disminuir la absorción de vitaminas liposolubles, fundamentalmente la vitamina D, efecto que puede subsanarse con la administración de suplementos vitamínicos, 2 horas antes o después de la toma de orlistat.

2.6.2.6 Fármacos termogénicos

Las sustancias que contienen derivados de alcaloides de la ephedra (efedrina) y cafeína son los únicos de los que se encuentran datos de eficacia a partir de estudios controlados. La *efedrina* es un agente adrenérgico con propiedades termogénicas y supresora del apetito. En dosis altas aparecen efectos secundarios adrenérgicos por lo que se suele asociar a cafeína para potenciar sus efectos sin aumentar su dosis. Se disponen de varios estudios que han demostrado el aumento del consumo de oxígeno con la administración conjunta de efedrina y cafeína, siendo este efecto mayor que el de cada uno de ellos por sí solo. Esta combinación sufre una retroalimentación negativa mediada por prostaglandinas, AMPc y adenosina, por este motivo se asocian a fármacos que interfieren con estos mediadores (ácido acetil salicílico y metilxantinas). Esta asociación ha demostrado ser eficaz en la pérdida de peso en estudios de hasta un año de evolución aunque la mayoría son a corto plazo. Recientemente se ha estudiado su efecto en jóvenes demostrando su eficacia y seguridad en esta población. Las dosis administradas varían según los estudios, no habiéndose realizado ninguno especial para encontrar la mínima dosis efectiva. Se han descrito casos de complicaciones cardiovasculares o neurológicas como hipertensión, arritmias, infartos, convulsiones y muerte súbita con dosis altas. Aunque estos efectos no se han registrado en aquellos que toman dosis menores. En la actualidad no está establecida su indicación para el tratamiento de la obesidad.²²

2.6.2.7 Agentes que intervienen en la absorción intestinal

Fibra

La fibra engloba un conjunto de macromoléculas de origen vegetal no digerible por el ser humano. Es objeto de interés porque se le supone un efecto profiláctico contra un grupo de enfermedades. Este efecto estaría en relación con su capacidad de regulación del tránsito gastrointestinal y de retraso en la absorción de algunos nutrientes. Como además producen sensación de distensión, de plenitud y de saciedad, se utilizan en el tratamiento de la obesidad. Los preparados más habituales son los derivados de la pectina, del glucomanano y de gomas naturales (goma guar) . Algunos de los preparados comerciales más utilizados son Fibra Guar®, Fibra Leo® y Metamucil®. Se administran 15 minutos antes de las comidas junto con cantidades pequeñas de alimentos sólidos para cerrar el piloro y dar tiempo a que gelifiquen. Sus efectos secundarios más frecuentes son flatulencia, náusea y diarrea. En los ensayos realizados en obesos no han demostrado eficacia ni en disminución de la sensación de hambre ni en pérdida de peso.¹⁰⁻¹²

Productos dietéticos

En el mercado existen muchos productos, no reconocidos como fármacos, que dicen ser efectivos en el tratamiento de la obesidad. Allison y col, han revisado los trabajos publicados sobre productos naturales y suplementos dietéticos y han encontrado que la mayoría están mal diseñados, carecen de randomización, de grupo control o de enmascaramiento. Algunos han mostrado resultados prometedores pero faltan estudios que aporten la suficiente evidencia sobre su eficacia y seguridad.

Té verde y otros

Los *derivados del té* tienen propiedades termogénicas y promotoras de pérdida de peso similares a la efedrina, de hecho se han utilizado en combinación. Siempre se ha pensado que el té actuaba a través de su contenido en cafeína pero sus efectos no se explican únicamente por la presencia de ésta. El té actúa a través de su contenido en polifenoles y xantinas. Los polifenoles, de ellos el más potente es el epigallocatecol, son captados por el tejido adiposo donde inhiben la catecol-o metil-transferasa (enzima que degrada la noradrenalina) e impiden la acción, de forma parcial, de enzimas digestivos (amilasa y lipasas), disminuyendo la absorción de nutrientes. Las xantinas inhiben la fosfodiesterasa, (aumentando el AMPc intracelular) y activando así la lipólisis de los triglicéridos. Los cuerpos cetónicos resultantes provocan saciedad. En resumen, los efectos atribuibles al té son una reducción de la absorción de nutrientes, una activación de la lipólisis con aumento de la termogénesis y una estimulación de la saciedad. Entre los efectos secundarios destacan palpitations, insomnio, nerviosismo, trastornos gastrointestinales y náusea, que suelen producirse al comienzo del tratamiento y que son de carácter leve moderado.

El quitosano. Es un biopolímero de tipo polisacárido, poli-n-acetilglucosamina, no digerible, derivado de la desacetilación alcalina del exodermo de crustáceos, que forma agregados a nivel intestinal con ácidos grasos y colesterol, disminuyendo su absorción y favoreciendo su eliminación con las heces. Al llegar al ambiente ácido del estómago, se solubiliza y atrapa las grasas protegiéndolas de la acción enzimática. Además de disminuir el aporte calórico, disminuyendo la absorción de lípidos, actúa a modo de fibra. Para aumentar su eficacia, se le suelen añadir otras sustancias que actúan de manera sinérgica con él, como son el ácido ascórbico que, al disminuir su viscosidad y aumentar su flexibilidad, reduce la posibilidad de dejar escapar la grasa, fructo oligosacáridos, oligoelementos y harina de guar. Entre los efectos secundarios del quitosano destacan estreñimiento y náusea de forma transitoria. Ninguno ha sido grave. Está contraindicado en alérgicos a los crustáceos.

2.6.2.8 Fármacos en proceso de investigación

El aumento en el conocimiento de la regulación del apetito, del control de la ingesta y del gasto energético, favorece el desarrollo de nuevos fármacos. Entre ellos destacan la **leptina**, hormona secretada por los adipocitos, cuyos niveles reflejan la cantidad de masa grasa del organismo. Se ha demostrado que disminuye el apetito y aumenta el gasto energético, a través de su acción sobre el hipotálamo, inhibiendo sustancias inductoras del apetito y activando otras anorexígenas. En humanos se han encontrado casos de deficiencia de leptina que han respondido a su administración con pérdidas significativas de peso pero la mayoría de los obesos tienen niveles normales o incluso aumentados de leptina, indicando resistencia a esta hormona. En este grupo de obesos se han descrito reducciones de peso con dosis elevadas de leptina, de forma proporcional a la dosis administrada.² Los estudios disponibles son todavía muy escasos y carecemos de datos de seguridad y eficacia a largo plazo, así como de información sobre otros efectos adicionales. Otros fármacos que actuarían inhibiendo el apetito son los **análogos de colecistoquinina** e inhibidores de su degradación; la **bromocriptina**, agonista dopaminérgico que produce disminución del apetito por inhibición del hipotálamo lateral, con resultados inciertos. Los β_3 **adrenérgicos** son sustancias termogénicas, sin los efectos cardiovasculares de la efedrina, que actúan sobre los receptores del tejido adiposo. De los preparados estudiados, algunos no han demostrado efectividad y otros han producido una alta incidencia de temblor.⁷⁻⁹ Las hormonas también han sido objeto de estudio, entre ellas la hormona de crecimiento aunque los estudios realizados no ofrecen resultados definitivos y su coste es muy elevado, descartándose su uso por ahora. Los andrógenos han demostrado producir una pérdida de grasa abdominal y un aumento de la sensibilidad a la insulina. Estos efectos todavía no han sido confirmados.⁹

2.7 Reacciones adversas

2.7.1 Concepto y definición

Desde que una sustancia es identificada por su posible efecto terapéutico, hasta que aparece en el mercado como medicamento, hay un largo recorrido en el cual ha de probarse no solamente que es eficaz sino que además es seguro. Conocer para que sirve un determinado medicamento es necesario, pero no basta con ello, es de igual importancia conocer en que situaciones esta contraindicado y que problemas pueden aparecer durante su administración.

Los medicamentos producen numerosos efectos pero solo uno se considera como objetivo principal del tratamiento, el resto puede considerarse como colateral, y efecto secundario el cual se produce como consecuencia de la acción primaria del medicamento y no es deseado en ninguna situación. Por lo tanto una definición mas especifica de **Reacción Adversa (RA)** a un medicamento es la propuesta por la Organización mundial de la Salud (OMS): <<*Toda respuesta nociva, y no deseada, que se presenta en las dosis utilizadas habitualmente en el ser humano para el tratamiento, la profilaxis o el diagnóstico de las enfermedades, o para la modificación de una función fisiológica*>>. Esta definición incluye otro aspecto de las reacciones adversas de los medicamentos y es la toxicidad por fármacos, que se produce cuando el paciente ingiere accidentalmente una cantidad mayor de la recomendada lo que se conoce como sobredosificación relativa.^{22, 23}

En definitiva, las reacciones adversas tienen lugar en dosis terapéuticas y su aparición en un paciente o grupo de pacientes determinados; no supone un mal uso del medicamento, ya que toda sustancia activa, por el hecho de serlo, es capaz de provocar en mayor o menor numero de ocasiones estos efectos indeseados.

2.7.2 Clasificación de las reacciones adversas

Una clasificación simple de las reacciones adversas esta propuesta en cuatro categorías. A, B, C Y D. Las dos primeras categorías proceden de una clasificación ya clásica, la de Rawlins y Thompson, mientras que las otras dos se han propuesto después.

Tipo A. La denominación proviene de la palabra inglesa *augmented* (aumentada); se trata de aquellas reacciones que se producen como consecuencia de un exceso de una o varias de las acciones farmacológicas de la sustancia en cuestión, son previsibles y aparecen con mayor frecuencia que otras pero generalmente no son de gravedad.

Tipo B. De *bizarre* (extraño, raro). Son reacciones raras que aparecen de forma inesperada. Por lo general son poco frecuentes y más graves que las anteriores. Estas reacciones no están relacionadas con la dosis, es decir, pueden aparecer con dosis bajas o, incluso con la dosis terapéutica recomendada del fármaco. En este grupo también se incluyen las reacciones de idiosincrasia; debidas a

características específicas del paciente, en ocasiones condicionadas en forma genética.

Tipo C. En este caso proviene de *chronic* (crónico). Son aquellas reacciones que suceden tras una exposición prolongada del fármaco, es decir, que aparecen tras la administración continua del mismo.

Tipo D de la palabra *delayed* que significa retraso, estas reacciones ocurren tiempo después de la exposición ocasional y no continua al fármaco. En esta categoría también se incluyen las reacciones de carcinogénesis producidas por un fármaco.²²

2.7.3 Epidemiología de las reacciones adversas

Se ha calculado recientemente estudios en hospitales de EUA, que la cuarta parte de las urgencias de un hospital por motivos no quirúrgicos se debe a efectos adversos de los medicamentos; en este mismo estudio se calcularon en 106 000 las muertes producidas al año por reacciones adversas. Una idea de la importancia epidemiológica de las reacciones adversas también puede extraerse de los siguientes datos: se considera que entre el 20 y el 40 % de las hemorragias digestivas altas con una incidencia de 20/100 000 habitantes / año y una mortalidad del 10 %, se deben a medicamentos; del mismo modo; el 80 % de las agranulocitosis y entre el 5 y 20 % de las insuficiencias renales agudas son de causa farmacológica.

2.8 Factores de riesgo para la presencia de reacciones adversas a un medicamento

La necesidad de individualizar el tratamiento farmacológico, no es solo un concepto, es una propuesta de la OMS para evitar la presencia de reacciones adversas en los pacientes, es necesario tomar en cuenta en su historial médico si existen factores de riesgo que pueden elevar la presencia de una reacción adversa antes de proporcionar una terapéutica farmacológica a cada individuo.

Un factor de riesgo se define, como cualquier característica o circunstancia detectable de una persona o grupo de personas que se sabe asociada con un aumento en la probabilidad de padecer, desarrollar o estar especialmente expuesto a un proceso de morbidez.

Dentro de los factores de riesgo que pueden presentar un paciente para desarrollar una RA, se encuentran la edad, género (sexo) y factores socioculturales (nivel económico y profesional).

Cuantificación del riesgo

El término de riesgo implica que la presencia de una característica o factor aumenta la probabilidad de reacciones adversas. La cuantificación del grado del riesgo constituye un elemento esencial y fundamental en la formulación de políticas y prioridades que no deben dejar a la intuición o a la casualidad. Hay diferentes maneras de cuantificar el riesgo entre ellas se encuentran:

- ✓ Riesgo Absoluto: Mide la incidencia del daño en la población total.
- ✓ Riesgo Relativo (RR): Compara la frecuencia con que ocurre el daño entre los que tienen el factor de riesgo y los que no lo tienen.

El RR mide la fuerza de la asociación entre la exposición y la enfermedad. Indica la probabilidad de que se desarrolle la enfermedad en los expuestos a un factor de riesgo en relación al grupo de los no expuestos. Su cálculo se estima de la siguiente manera:

TABLA III. Tabla de 2x2 para el cálculo de las medidas de asociación.

	Enfermos	Sanos	Total
Expuestos	a	b	a + b
No expuestos	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d

$$\text{Riesgo Relativo} = \text{Incidencia de expuestos} / \text{Incidencia de no expuestos} = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

2.8.1 Edad

Los efectos de la edad sobre la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos han sido objetos de diversas actualizaciones. La magnitud de estas alteraciones relacionadas con la edad depende del perfil farmacológico del compuesto en cuestión y de las características ambientales y genéticas de cada individuo.

Las RA de los medicamentos se producen frecuentemente en los pacientes jóvenes (neonatos, niños y adolescentes) y en los ancianos, ya que casi todos los fármacos se prueban en adultos jóvenes o de edad madura, en cada extremo del espectro de edades, los individuos difieren en la forma de biotransformar los medicamentos (farmacocinética), así como en su reacción a ellos (farmacodinámica). En los neonatos y niños el metabolismo no está completamente desarrollado por lo que es posible que el medicamento provoque efectos adversos si no se lleva a cabo una buena posología del mismo, en el caso de los adolescentes el aumento en el nivel hormonal debido al crecimiento llega a alterar el metabolismo y excreción del medicamento. En los ancianos, la eliminación está reducida produciendo la acumulación del fármaco, particularmente con aquellos de vida media larga, aumentando la presencia de reacciones adversas a los medicamentos.^{4, 24}

2.8.2 Género (sexo)

Se sabe que existen diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre uno y otro géneros (sexo), pero hasta fecha reciente la obtención de datos en la primera fase de los estudios clínicos de un medicamento solo se realizaba en varones, ya que la participación de mujeres en edad reproductiva no era permitida

debido a que se podían ver afectadas en este aspecto al participar en un estudio de un fármaco nuevo del cual no se tenía conocimiento de los efectos adversos. En 1990, la *Foods and Drugs Administration* (FDA) valoró la importancia de incluir mujeres en los primeros estudios clínicos, con el fin de evaluar los aspectos metabólicos que afectan en cada género para la presencia de reacciones adversas.²³

2.8.3 Factores socioculturales (nivel económico y profesional).

Este factor de riesgo parece muy subjetivo, pero si se toma en cuenta que las personas con un nivel económico alto y profesional, así como las de nivel económico medio alto, con un nivel cultural medio superior o carrera trunca tienen más conciencia de que al seguir las indicaciones terapéuticas del médico, trae como consecuencia una mejoría más rápida y favorable en su estado patológico, podemos suponer que a mayor nivel económico y cultural menor presencia de reacciones adversas, esto puede estar sustentado en que este tipo de pacientes cuenta con un nivel escolar alto que le permite entender sin problemas la importancia de las recomendaciones para tomar un medicamento que el médico hace en una consulta, o leer las instrucciones que el medicamento contiene. Las personas con un nivel escolar y económico bajo, puede que no cuenten con la preparación para leer, lo que dificultaría tanto la lectura como la comprensión de una receta o la de entender términos que el médico no aclara en el momento de la consulta, con lo que aumenta el riesgo para la presencia de una reacción adversa al medicamento prescrito.^{21,27}

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad la obesidad se ha convertido en un problema mundial, se estima que en el mundo existen 1,200 millones de personas con exceso de peso. En México, la Encuesta Nacional de Salud realizada el año 2000 (ENSA-2000) que incluyo una muestra significativa de la población mexicana adulta entre 20 y 69 años de edad, indica que aproximadamente 40% de los hombres y 36% de las mujeres presentan sobrepeso y un 20% de los varones y 30% de las mujeres obesidad.

Este problema de salud esta relacionado directamente con otras enfermedades crónico degenerativas como la diabetes tipo 2 y la hipertensión. Es por ello que para erradicarla es necesario un tratamiento integral contra la obesidad, el cual se puede apoyar con el uso de medicamentos anorexigénicos como el fenproporex. Cualquier medicamento produce numerosos efectos pero solo uno se considera como objetivo principal del tratamiento, el resto puede considerarse como colateral y efecto secundario el cual se produce como consecuencia de la acción primaria del medicamento a lo que se le llama reacción adversa, este efecto se reduce o es eliminado si se conocen los factores de riesgo que influyen en la presencia de un reacción adversa.

Existen diversos estudios que enumeran los factores de riesgo que predisponen la presencia de una reacción adversa, pero ninguno que se relacione con el uso de anorexigénicos. Es por esta razón que nos hacemos el siguiente cuestionamiento: será la edad, el sexo, estado civil, ocupación y lugar de residencia factores de riesgo para la presencia de reacciones adversas en pacientes obesos al tomar fenproporex.

4. OBJETIVO

- ✓ Determinar los factores de riesgo para la presencia de efectos adversos al usar fenproporex.

5. HIPÓTESIS

De acuerdo a lo reportado en otros estudios sobre factores de riesgo, consideramos que la edad, sexo, estado civil, ocupación y lugar de residencia serán factores de riesgo para la presencia de reacciones adversas en pacientes obesos tratados con fenproporex.

6. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

A. Población a estudiar.

Pacientes tratados con fenproporex del estudio “Eficacia y Seguridad de dos formulaciones de fenproporex de liberación controlada como tratamiento contra la obesidad”.

Los pacientes fueron seleccionados bajo los criterios de inclusión y exclusión del estudio ya mencionado.

B. Tipo de estudio

Observacional, retrolectivo, transversal y descriptivo.

C. Criterios de inclusión.

Todos los individuos que se incluyeron en el estudio “Eficacia y Seguridad de dos formulaciones de fenproporex de liberación controlada como tratamiento contra la obesidad”. Realizado en la Clínica de Obesidad de la FES Zaragoza en el año 2005

D. Metodología.

1. Se recabaron los datos del estado civil, lugar de residencia, ocupación, edad así como las reacciones adversas de los pacientes tratados con fenproporex con el fin de describir a la población para posteriormente determinar si estos parámetros son factores de riesgo para la presencia de efectos adversos. Estudio realizado por la Clínica de Obesidad de la FES Zaragoza de la UNAM. “Eficacia y seguridad de dos formulaciones de fenproporex de liberación controlada como tratamiento de obesidad”.
2. Se evaluaron los resultados por medio de estadística descriptiva.
3. Para determinar los factores de riesgo se llevo a cabo un estudio no paramétrico por medio de tablas de 2x2 y X^2 utilizando para esto el programa EPI INFO 2000.
4. Una vez terminado el análisis de resultados se elaboró el informe final.

7. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

7.1 Descripción de la población

De un total de 116 pacientes, 103 (88.80 %) pertenecían al género femenino y 13 (11.20 %) al género masculino. Se llevo a cabo la distribución por edad y género de la población en estudio que se describe en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Características de la población por edad y género.

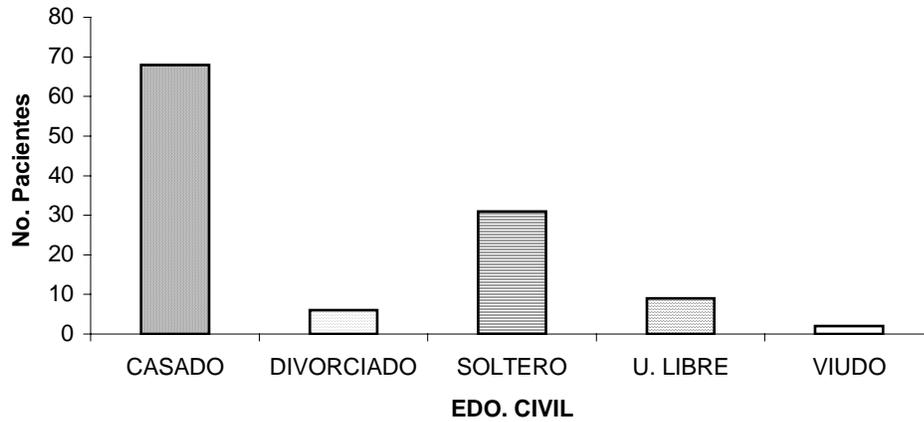
Edad (años)	MUJERES		HOMBRES		Total
	Placebo	Fenproporex	Placebo	Fenproporex	
≤ 29	6	18	0	2	26 (22.41 %)
≥ 30 ≤ 39	10	33	4	6	53 (45.7 %)
≥ 40 ≤ 49	6	26	1	0	33 (28.4 %)
≥ 50 ≤ 60	0	4	0	0	4 (3.4 %)
Total	22	81	5	8	116

Podemos notar que la frecuencia de pacientes de edad madura (≥ 30 t ≤ 39 donde; t es la edad) son los de mayor prevalencia en el estudio (45.7 %). En esta edad los pacientes se encuentran en la mayor etapa productiva de su vida, lo que aumenta el número de horas que pasan trabajando y esto trae como consecuencia el descuido en la alimentación y una disminución en la actividad física, en ambos géneros lo que da como resultado la obesidad. Siendo en esta edad, cuando las personas se preocupan más por su apariencia física lo que coincide con un estudio realizado en España⁸.

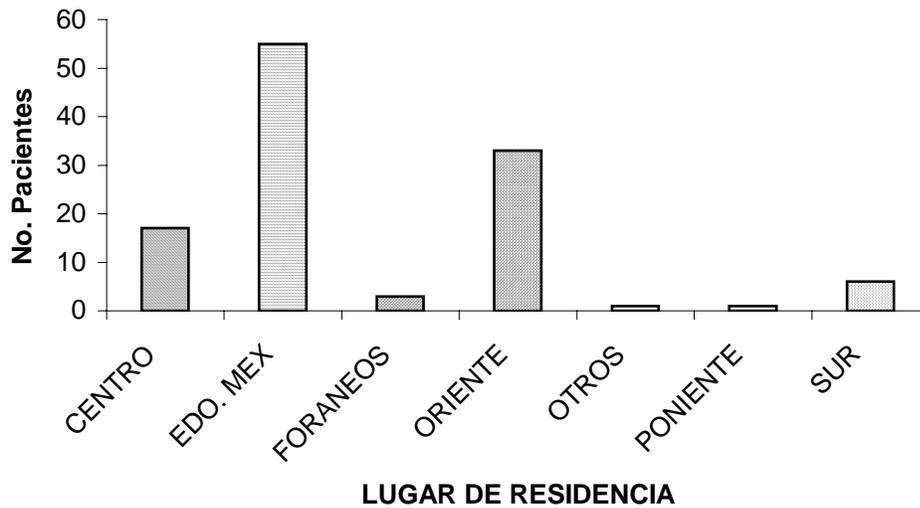
La proporción en cuanto al género (88.80 % de mujeres vs. 11.20 % de hombres), no es equivalente. Esto debido a que las mujeres están más preocupadas por el exceso de peso que los hombres, por lo que acuden con mayor frecuencia a sitios que las ayuden a bajar de peso, más por una cuestión de apariencia que por salud. Al contrario de las mujeres los hombres se preocupan por su peso, cuando se ven afectados por alguna enfermedad relacionada con esta patología o cuando se les informa que la obesidad es un factor de riesgo para la presencia de diversas enfermedades crónico degenerativas como; la diabetes y la hipertensión.

Como se observa en las gráficas 1, 2 y 3; la mayor parte de la población estudiada esta casada, viven en el estado de México y son profesionistas. La frecuencia elevada de pacientes del Estado de México es debida, a que el estudio de "Eficacia y seguridad de dos formulaciones de fenproporex de liberación controlada como tratamiento contra la obesidad", fue realizado en la Clínica de Obesidad de la FES Zaragoza, UNAM, la cual se encuentra ubicada en el Estado de México específicamente en Ciudad Netzahualcóyotl, lo que incremento la presencia de pacientes pertenecientes a este lugar de residencia. El alto índice de personas casadas y profesionistas, puede explicarse por que la obesidad aumenta en los hombres cuando se casan; ya que disminuye su actividad física al adquirir nuevas responsabilidades, que prolongan su estancia en el trabajo, lo que les impide llevar una dieta balanceada. En cuanto a las mujeres; la obesidad esta más

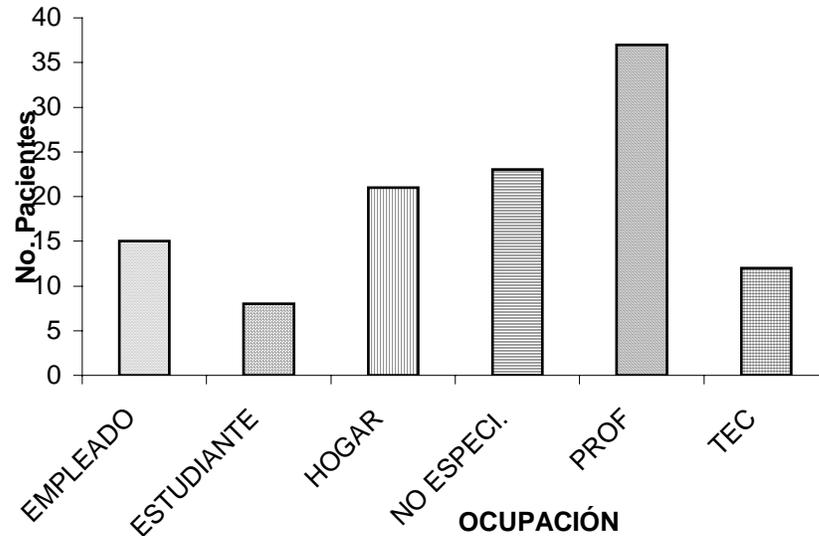
relacionada al hecho de que al casarse y tener un hijo lo que crea cambios metabólicos en su cuerpo que provocan un aumento de peso.



Gráfica 1. Estado civil de pacientes tratados con fenproporex



Gráfica 2. Lugar de residencia de pacientes tratados con fenproporex



Gráfica 3. Ocupación de pacientes tratados con fenproporex

En el cuadro 4, se muestran las reacciones adversas (RA) más frecuentes en los pacientes tratados con fenproporex: sistema digestivo (84.34 %) tanto en los pacientes que tomaron fenproporex como los que tomaron placebo. Este comportamiento en los placebos, se podría deber a que los pacientes no tenían conocimiento acerca del grupo al cual pertenecían (fenproporex o placebo), pero al estar sometidos a un régimen alimenticio y a una rutina de ejercicio, provocó algunas de las RA tanto del Sistema Digestivo como las del Sistema Nervioso Central (SNC), en este grupo se incluye a la fatiga, que fue la más frecuente, ya que los pacientes al disminuir su consumo calórico, tuvieron una disminución de energía, provocando fatiga. Este comportamiento coincide con lo reportado acerca de las principales RA del medicamento^{2, 4, 23}. Que incluyen boca seca, sensación de sed y estreñimiento (ver anexo). Ya que el fenproporex es un anorexigénico adrenérgico con acción sobre el hipotálamo lateral en el centro del hambre, lo que explica la elevada presencia de RA del sistema digestivo. El segundo grupo de RA más frecuente son las Psiquiátricas, que coincide con lo reportado^{2, 4, 23}. En este grupo, se encuentran; sensación de bienestar, sensación de vigor, depresión, ansiedad, etc. Estas se encuentran relacionadas con el aspecto anímico del paciente ya que si el paciente lograba perder peso en cada visita este refería, sentirse contento al contrario de los que no perdían peso, por lo que manifestaban estados de depresión y enojo al no conseguir reducir su peso.

Cuadro 4. Frecuencia de las diferentes reacciones adversas en pacientes tratados con fenproporex y placebo .

Grupos de RA	fenproporex	placebo	Total
1. SNC	61	22	83 (72.18 %)
2. PSIQUIÁTRICAS	74	21	95 (82.60 %)
3. S. URINARIO	12	1	13 (11.30 %)
4. S. ENDOCRINO	25	8	33 (28.70 %)
5. O. SENTIDOS	44	10	54 (46.96 %)
6. HEMATOPOYÉTICAS	9	4	13 (11.30 %)
7. DERMATOLÓGICAS	10	4	14 (12.17 %)
8. S. REPRODUCTOR	8	2	10 (8.70 %)
9. S. MUSCULOESQUELÉTICO	3	2	5 (4.34 %)
10. SÍNTOMAS GENERALES	51	12	63 (54.78 %)
11. S. CARDIOVASCULAR	28	3	31 (26.96 %)
12. S. RESPIRATORIO	7	3	10 (8.70 %)
13. S. DIGESTIVO	73	24	97 (84.34 %)
14. OTRAS	45	11	56 (48.70 %)

7.2 Asociación de datos

Para establecer los factores que pueden predisponer a la presencia de RA se evaluaron el género, edad, ocupación, estado civil y lugar de residencia como factores de riesgo para presentarlas. En los cuadros 5, 6, 7 y 8 se agrupan los valores obtenidos por medio del cálculo de riesgo relativo (RR), empleando el programa EPI INFO 2000. La X^2 que se registra es la obtenida mediante la corrección de Mantel-Haenszel, la cual se ha sugerido para todas las tablas de 2x2.

Es importante recalcar que no se llevo a cabo el cálculo del factor de riesgo: género, debido a que no existían los suficientes elementos para calcular esta asociación.

Cuadro 5. Resultados de la asociación del factor de riesgo: estado civil con los diversos grupos de reacciones adversas presentes, al usar fenproporex

Factor de Riesgo	GRUPO DE RAM													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
CASADO														
RR	0.96	1.04	2.43	1.92	1.70	0.40	-	0.91	0.61	1.34	2.58	1.21	1.00	1.02
IC _{95%}	0.59	0.64	0.32	0.62	0.73	0.10	-	0.10	0.06	0.67	0.64	0.14	0.64	0.53
χ^2	1.56	1.67	18.55	6.00	3.97	1.70	-	8.40	6.44	2.70	10.46	10.40	1.57	1.98
χ^2	0.03	0.02	0.80	1.40	1.69	1.59	-	0.01	0.17	0.74	2.05	0.03	0.00	0.00
DIVORCIADO														
RR	0.20	0.91	2.43	-	-	-	-	-	-	0.91	0.30	-	0.30	0.61
IC _{95%}	0.04	0.10	0.32	-	-	-	-	-	-	0.10	0.02	-	0.06	0.06
χ^2	1.15	8.40	18.55	-	-	-	-	-	-	8.40	4.69	-	1.42	6.44
χ^2	3.91*	0.80	0.01	-	-	-	-	-	-	0.01	0.81	-	2.51	0.17
SOLTERO														
RR	0.71	1.11	-	0.30	0.67	1.21	0.30	0.91	-	1.21	-	0.15	0.51	-
IC _{95%}	0.30	0.50	-	0.06	0.25	0.14	0.04	0.10	-	0.37	-	0.01	0.20	-
χ^2	1.66	2.46	-	1.42	1.75	10.40	2.05	8.40	-	3.99	-	1.61	1.26	-
χ^2	0.61	0.07	-	2.51	0.66	0.03	1.64	0.01	-	0.10	-	3.22	2.08	-
U. LIBRE														
RR	1.82	0.91	-	0.30	-	-	0.30	-	-	1.52	-	-	1.06	0.61
IC _{95%}	0.23	0.19	-	0.02	-	-	0.02	-	-	0.19	-	-	0.23	0.12
χ^2	14.47	4.25	-	4.69	-	-	4.69	-	-	12.43	-	-	4.81	3.13
χ^2	0.33	0.01	-	0.81	-	-	0.81	-	-	0.15	-	-	0.01	0.36

* Resultados estadísticamente significativos ($p < 0.05$)- Elementos con frecuencia < 1 , no calculables.

En el cuadro 5 se muestra que la asociación de reacciones adversas con respecto al estado civil no resultó ser significativo para ninguno de los casos, esto puede atribuirse a que el tamaño de muestra es insuficiente para que se de una concordancia clínica y estadística.

Estos resultados se deben a que el riesgo de los pacientes que tomaron placebo con respecto a los que tomaron fenproporex son iguales, ya que ambos grupos de pacientes presentaron reacciones adversas por lo que no se pudo demostrar la magnitud del riesgo de presentar una reacción adversa al tomar fenproporex con respecto a los riesgos analizados (edad, sexo, lugar de residencia, ocupación y estado civil). Es necesario tomar en cuenta que la no asociación entre los diversos factores estudiados y la presencia de reacciones adversas no es un determinante para que un paciente tome fenproporex sin estar bajo un control médico, ya que para evitar o disminuir la presencia de reacciones adversas, es necesario conocer el historial médico de cada paciente para dar un tratamiento individual que lo ayude a mejorar su patología y que reduzca la presencia de RA.

Cuadro 6. Resultados de la asociación del factor de riesgo: ocupación, con los diversos grupos de reacciones adversas presentes al usar fenproporex

Factor de Riesgo	GRUPO DE RAM													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
EMPLEADO														
RR	1.21	1.67	0.30	-	2.12	0.61	-	-	-	1.21	2.12	-	1.37	1.06
IC _{95%}	0.27	0.39	0.02	-	0.27	0.06	-	-	-	0.27	0.27	-	0.31	0.23
χ^2	5.38	7.07	4.69	-	16.51	6.44	-	-	-	5.38	16.51	-	5.94	4.81
	0.07	0.51	0.81	-	0.55	0.17	-	-	-	0.07	0.55	-	0.18	0.01
ESTUDIANTE														
RR	0.76	0.12	-	0.10	0.15	0.30	-	0.30	-	0.10	-	0.61	0.18	-
IC _{95%}	0.16	0.02	-	0.01	0.03	0.02	-	0.02	-	0.01	-	0.06	0.05	-
χ^2	3.69	0.59	-	0.93	0.78	4.69	-	4.69	-	0.93	-	6.44	0.71	-
	0.12	9.59*	-	6.15*	6.61*	0.81	-	0.81	-	6.15*	-	0.17	7.34*	-
HOGAR														
RR	1.21	1.21	-	0.91	3.03	0.30	1.21	-	0.30	1.11	1.52	0.30	0.66	0.38
IC _{95%}	0.37	0.37	-	0.19	0.41	0.04	0.14	-	0.02	0.33	0.19	0.02	0.28	0.11
χ^2	3.99	3.99	-	4.25	22.64	2.05	10.40	-	4.69	3.70	12.43	4.69	1.56	1.31
	0.10	0.10	-	0.01	1.36	1.64	0.03	-	0.81	0.03	0.15	0.81	0.87	2.43
PROFESIONISTA														
RR	1.59	2.53	-	-	-	-	0.61	0.61	0.61	1.42	3.34	-	1.58	2.12
IC _{95%}	0.60	0.83	-	-	-	-	0.06	0.06	0.06	0.44	0.45	-	0.67	0.51
χ^2	4.24	7.73	-	-	-	-	6.44	6.44	6.44	4.56	24.69	-	3.71	8.77
	0.94	3.23	-	-	-	-	0.17	0.17	0.17	0.35	1.66	-	1.20	1.20
TÉCNICO														
RR	2.12	1.52	-	1.21	1.82	-	-	-	-	-	-	-	1.21	-
IC _{95%}	0.27	0.35	-	0.14	0.23	-	-	-	-	-	-	-	0.14	-
χ^2	16.51	6.50	-	10.40	14.47	-	-	-	-	-	-	-	10.40	-
	0.55	0.32	-	0.03	0.33	-	-	-	-	-	-	-	0.03	-

* Resultados estadísticamente significativos ($p < 0.05$)

- Elementos con frecuencia < 1, no calculables.

En el cuadro 6 observamos que la ocupación no resulto ser un factor de riesgo para la presencia de reacciones adversas. Pero si resulto ser un factor protector para que no se presenten efectos adversos como: psiquiátricas, sistema endocrino, órganos de los sentidos, síntomas generales y del sistema digestivo, porque el intervalo de confianza no incluye al 1, y el RR es menor a 1. Los estudiantes pertenecen a un grupo de edad que esta entre los 18 - 29 años de edad en esta etapa de la vida el cuerpo se encuentra en pleno estado físico lo que reduce la probabilidad de presentar alguna de las reacciones adversas del sistema endocrino, psiquiátricas, órganos de los sentidos, síntomas generales y del sistema digestivo. Esta característica y la elevada actividad tanto intelectual como deportiva, que los estudiantes tienen disminuye el riesgo de presentar alguna de las reacciones adversas antes mencionadas.

Cuadro 7. Resultados de la asociación del factor de riesgo: lugar de residencia, con los diversos grupos de reacciones adversas, al usar fenproporex

Factor de Riesgo	GRUPO DE RAM													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
CENTRO														
RR	0.40	0.49	-	0.40	0.61	0.61	-	-	0.30	1.06	0.61	-	0.35	0.30
IC _{95%}	0.10	0.17	-	0.10	0.06	0.06	-	-	0.02	0.23	0.12	-	0.13	0.09
χ^2	1.70	1.36	-	1.70	6.44	6.44	-	-	4.69	4.81	3.13	-	0.96	0.97
	1.59	1.87	-	1.59	0.17	0.17	-	-	0.81	0.01	0.36	-	4.25*	4.34*
EDO. MEX.														
RR	0.91	1.09	1.52	0.79	1.08	0.40	0.61	1.52	-	1.31	3.34	0.30	1.12	2.43
IC _{95%}	0.54	0.63	0.19	0.31	0.53	0.10	0.12	0.19	-	0.60	0.45	0.06	0.65	0.79
χ^2	1.55	1.90	12.43	2.01	2.22	1.70	3.13	12.43	-	2.86	24.69	1.42	1.95	7.44
	0.12	0.10	0.15	0.24	0.05	1.59	0.36	0.15	-	0.50	1.66	2.51	0.18	2.89*
FORANEOS														
RR	0.30	0.15	-	-	-	-	-	-	-	0.30	-	-	0.15	0.15
IC _{95%}	0.02	0.01	-	-	-	-	-	-	-	0.02	-	-	0.01	0.01
χ^2	4.69	1.61	-	-	-	-	-	-	-	4.69	-	-	1.61	1.61
	0.81	3.22	-	-	-	-	-	-	-	0.81	-	-	3.22	3.22
ORIENTE														
RR	0.86	1.74	-	-	1.82	-	1.21	0.30	-	1.31	-	-	0.96	3.34
IC _{95%}	0.38	0.66	-	-	0.43	-	0.14	0.02	-	0.40	-	-	0.43	0.45
χ^2	1.96	4.60	-	-	7.63	-	10.40	4.69	-	4.27	-	-	2.16	24.69
	0.13	1.40	-	-	0.71	-	0.03	0.81	-	0.21	-	-	0.01	1.66

* Resultados estadísticamente significativos (p<0.05)

- Elementos con frecuencia < 1, no calculables.

En el cuadro 7, se observa que el vivir en el centro es un factor protector para que no se presenten efectos adversos del tipo digestivo y otros. Ya que este grupo de personas que pertenecen a este lugar de residencia cuentan con un buen nivel económico, lo que permite llevar al pie de la letra un tratamiento médico.

Los resultados de este estudio sugieren que no existe una relación directa entre la ocupación y lugar de residencia para la presencia de una RA, lo que no coincide con un estudio realizado en México³⁶, que reporta que estos son factores de riesgo para la presencia de un efecto adverso porque se relacionan tanto con cuestiones monetarias como con cuestiones de educación, las cuales sugieren que a mayor educación existe una probabilidad más alta de que el paciente siga al pie de la letra las instrucciones del médico para tomar sus medicamentos y no presentar RA, no así la gente que tiene una menor preparación, la cual muchas veces no logra comprender las especificaciones del médico y aumenta la posibilidad de presentar RA.

Cuadro 8. Resultados de la asociación del factor de riesgo: edad con los diversos grupos de reacciones adversas presentes en pacientes obesos, al usar fenproporex

Factor de Riesgo	GRUPO DE RAM													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
≤ 29														
RR	0.15	0.76	-	0.30	0.53	1.52	0.46	0.30	-	0.61	-	-	0.86	-
IC _{95%}	0.06	0.33	-	0.06	0.17	0.19	0.08	0.04	-	0.20	-	-	0.38	-
χ^2	0.37	1.76	-	1.42	1.68	12.43	2.58	2.05	-	1.86	-	-	1.96	-
	22.27*	0.40	-	2.51	1.16	0.15	0.81	1.64	-	0.75	-	-	0.13	-
≥ 30 ≤ 39														
RR	0.82	0.88	1.21	1.37	1.15	-	-	-	0.30	1.40	1.21	1.21	0.88	0.76
IC _{95%}	0.46	0.52	0.14	0.31	0.48	-	-	-	0.02	0.59	0.27	0.14	0.52	0.38
χ^2	1.47	1.50	10.40	5.94	2.80	-	-	-	4.69	3.32	5.38	10.40	1.50	1.52
	0.42	0.20	0.03	0.18	0.10	-	-	-	0.81	0.60	0.07	0.03	0.20	0.57
≥ 40 ≤ 59														
RR	1.01	1.74	-	1.11	4.85	-	0.76	-	0.30	1.72	4.25	-	0.95	1.31
IC _{95%}	0.45	0.66	-	0.33	0.67	-	0.16	-	0.32	0.54	0.58	-	0.46	0.40
χ^2	2.26	4.60	-	3.70	34.94	-	3.69	-	4.69	5.43	30.84	-	1.99	4.27
	0.00	1.40	-	0.03	3.35	-	0.12	-	0.81	0.92	2.64	-	0.02	0.21

* Resultados estadísticamente significativos ($p < 0.05$)

- Elementos con frecuencia < 1, no calculables.

En el cuadro 8, se encontró que el ser menor de 29 años es un factor protector para que no se presenten reacciones adversas del sistema nervioso central. Este grupo de edad se encuentra en un estado óptimo tanto físico como psicológico de la vida por lo que es difícil que presenten reacciones adversas del grupo del SNC las cuales son más comunes en personas de edad avanzada.

En este cuadro también observamos que; no existe asociación entre la edad y la presencia de RA, lo que no coinciden con la bibliografía^{4,24}, que afirman que las personas de edad avanzada, tienen más probabilidad de presentar efectos adversos al tomar un medicamento, lo cual en este estudio no fue significativa, ya que la muestra poblacional de esta edad no fue suficiente para evaluar este efecto.

Como podemos observar no se pudo determinar la asociación entre los diversos factores estudiados (edad, ocupación, estado civil y lugar de residencia), con la presencia de reacciones adversas ya que la muestra poblacional en cada factor estudiado no fue suficiente. La χ^2 que se registra es la obtenida mediante la corrección de Mantel-Haenszel, que esta sugerida para una población mínima de 50 datos (ver graficas 1, 2 y 3), por lo que no pudo llevarse a cabo la asociación entre los diversos factores asociados y la presencia de reacciones adversas en pacientes obesos al tomar fenproporex. Ya que al llevar a cabo la estratificación en cuanto edad, ocupación, estado civil y lugar de residencia de la muestra poblacional total dio como resultado estratificaciones menores a 50 datos lo que no permitió demostrar la asociación antes mencionada.

8. CONCLUSIONES

- ✓ La presencia de reacciones adversas del sistema digestivo 84.34% fue la más frecuente en los pacientes obesos, tratados con fenproporex.
- ✓ El ser estudiante, tener una edad ≥ 29 años y vivir en el centro son factores de protección para no presentar reacciones adversas psiquiátricas, del sistema endocrino, órganos de los sentidos, síntomas generales, del sistema digestivo, otros y del sistema nervioso central.
- ✓ La no asociación entre los factores de riesgo edad, sexo, ocupación, estado civil y lugar de residencia, se debió a que el riesgo de los pacientes que tomaron placebo con respecto a los que tomaron fenproporex son iguales, ya que ambos grupos de pacientes presentaron reacciones adversas.
- ✓ La χ^2 que se registra en las asociaciones entre factores de riesgo y reacciones adversas es la obtenida mediante la corrección de Mantel-Haenszel, que esta sugerida para una población mínima de 50 datos. Por lo que no pudo llevarse a cabo la asociación entre los diversos factores asociados y la presencia de reacciones adversas en pacientes obesos al tomar fenproporex, debido a que las estratificaciones que se llevaron a cabo con la muestra poblacional no contaban con los datos minimos para demostrar la asociación
- ✓ La no asociación entre las RA y los factores de riesgo no necesariamente indica que no hay un riesgo al usar fenproporex, pero este riesgo solo se vera influido por el estado de salud o la sensibilidad de cada paciente.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998, Para el manejo integral de la obesidad.
2. Morín R. Lonngi G. Farmacoterapia de la obesidad. México DF: Litografo, 2005: 19-101
3. M. G. López. M. Villaroya. A. G. García. Neurotransmisión adrenérgica. Sistema nervioso simpático: fármacos simpaticomiméticos. En: P. Lorenzo. J. Leza. I. Lizasoain. M Moro. Farmacología básica y clínica. 17ª ed. México DF: Editorial Panamericana, 2005: 145-161.
4. Brian B. Palmer T. En Hardman J. G. Limbrid L. E. Goodman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª ed. México DF: Mac Graw Hill, 2003: vol. 1: 62-67, 123-161
5. Zarate A. Basurto L. Saucedo R. P. La obesidad: conceptos actuales sobre fisiopatología y tratamiento. Rev Fac Med UNAM 2001; 44: 66-70
6. Morín R. Ponce M. L. Longgi S. Alcaraz R. Lonngi G. Eficacia y seguridad de dos formulaciones de fenproporex de liberación lenta como tratamiento de obesidad. Revista Mexicana de Cardiología 2005; 16: 146-154.
7. Behar R. Anorexigénicos: indicaciones e interacciones. Rev chil neuro-psiquitar 2002; 40: 1-16
8. Galicia M. Simal A. Tratamiento farmacológico de la obesidad. Información terapéutica del sistema nacional de salud 2002; 26: 117-127.
9. Davidson M. Hauptman J. DiGirolamo M. y col. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat a randomized controlled trial. JAMA 1999; 20: 235-248.
10. Williamson D. Pharmacotherapy for obesity. JAMA 1999; 20: 278-280.
11. Mate del tío M. cano M. D. Alvarez R. Bilbao J. Manejo de la obesidad en atención primaria. MEDIFAM 2001; 11: 4-10.
12. Hernández S. Fisiopatología de la obesidad. Gac Méd Méx 2004; 140: 27-32.
13. Arellano S. Bastarrachela R. A. Bourges H. y col. La obesidad en México posición de la sociedad Mexicana de nutrición y endocrinología grupo para el estudio y tratamiento de la obesidad. Revista de Endocrinología y Nutrición 2004; 12: 81-90
14. The Merk Index. 11ª. Merk and CO. Rahway, N. J., U.S.A., 1991
15. EUA, 2004, consulta. <http://www.emedicine.com>
16. Chile, 2002, consulta 18 abril 2006. URL <http://www.chilmed.org/>
17. México, 2000, consulta 22 junio 2006. <http://www.ssa.gob.mx>
18. Atkinson R. Van Hubbard S. Report on the management of obesity. JAMA 1996; 276: 1118-1123.
19. Van I. Obesity adverse effects on health and longevity. Am J Clin Nutr 1997; 32: suppl: 2727-2733
20. Bertol V. Ara J. R. Oliveros A. Gutierrez A. I. Hemorragia subaracnoidea por consumo de fenproporex. Neurología 1991; 6: 268-270
21. Braguinsky J. Obesidad. 2ª ed. Argentina: El Ateneo, 1996: 46-352.

22. Conn M. Gebhart G. Principios de farmacología. México DF: Editorial el Manual Moderno, 1991: 42-59
23. Carvajal A. Martín L. Reacciones adversas a medicamentos interacciones farmacológicas. En: Velasco A. Barrio L. Serrano J. Martínez R. Cadavid I. 8ª ed. España: Mac Graw Hill/ Interamericana de España, S.A.U, 2003: 61-80
24. Becerril C. Díaz A. Bondani A. Introducción a la farmacovigilancia. México DF: Centro Nacional de Farmacovigilancia, 1995: 2-12
25. Levine R. Pharmacology drug actions and reactions. 6ª ed. New York: Parthenon, 1996: 259-322
26. Smith C. farmacología. Argentina: Médica Panamericana, 1993: 21-40
27. Krasnegor N. Grave G. Kretchmer N. Childhood obesity a bibehavioral. New Jersey: The Telford press, 1988: 129-132
28. MacMahon B. Pugh T. Principios y métodos de epidemiología. 2ª ed. México DF: La prensa médica mexicana, 1988: 95-150
29. Morales A. Morillo L. E. Epidemiología clínica. Colombia: Editorial médica panamericana, 2004: 315-420.
30. Sackett D. Haynes B. Guyatt G. Tugwell P. Epidemiología clínica, ciencia básica para la medicina clínica. 2ª ed. Argentina: Editorial médica panameicana, 1996: 19-62.
31. Devore J. L. Probabilidad y estadística para ingeniería y ciencias. 5ª ed. Argentina: Thomson learning, 2004: 306-325.
32. Mendoza V. M. Sánchez M. A. Análisis de resultados científicos. México DF: Impresiones Torres, 2002: 43-58, 75-83.
33. Santiago B. Factores asociados a la polifarmacia en pacientes de consulta externa del hospital general regional No. 25 del IMSS. México DF: UNAM. 25-45.
34. López C. Velasco L. Factores asociados a la automedicación en una población de la empresa secotel de la ciudad de México. México DF: UNAM, Agosto 2003. 25-30.
35. Pereira J. Guimarães R. Medina G. Pinto L. Mota E. Análisis multifactorial de los factores de riesgo de bajo peso al nacer en salvador Bahia. Reista Panamericana de Salud Pública. 1997; 2: 198-210.
36. Hernández B. Peterson K. Sobol A. Rivera J. Sepúlveda J. Lezana MA. Sobre peso en mujeres de 12 a 49 años y niños menores de cinco años en México. Salud Pública Mex. 1996; 38: 178-188.

ANEXO

Grupos de Reacciones Adversas al ser tratadas con fenproporex

1. SNC (Sistema Nervioso Central)

Incoordinación
Marcha inestable
Nerviosismo
Somnolencia
Temblores
Sensibilidad a la luz
Sensibilidad al sonido
Fatiga
Debilidad muscular
Agitación
Euforia
Parestesis
Calambres

2. PSIQUIÁTRICAS

Angustia
Ansiedad
Depresión
Insomnio
Grandiosidad
Agresión
Tristeza
Sensaciones extrañas
Sensación de bienestar
Sensación de vigor
Estado de alerta
Conducta violenta
Retraimiento
Hiperactividad
Confusión
Inquietud
Tendencia a socializar
Enojo

3. S. URINARIO

Disuria
Nicturia
Poliuria

4. S. ENDOCRINO

Bochornos
Polifagia

5. O. SENTIDOS

Disminución del gusto

Mareo

Vértigo

Visión borrosa

Sumbido de oídos

Resequedad nasal

Fosfenos

Acufenos

6. HEMATOPOYÉTICAS

Epistaxis

Equimosis

Gingivorragia

Insuficiencia venosa

7. DERMATOLÓGICAS

Piel seca

Eritema

Edema en cara, manos, palpable

Rash

8. S. REPRODUCTOR

Disminución del libido

Alteración del ciclo menstrual

9. S. MUSCULOESQUELÉTICO

Artalgia

Lumbalgia

Mialgia

10. SÍNTOMAS EN GENERALES.

Astenia y adinamia

Cefalea

Diaforesis

Calosfríos

11. S. CARDIOVASCULAR

Palpitaciones

Taquicardia

Dolor en pecho

Problemas para respirar

12. S. RESPIRATORIO

Gripe

Disnea

13. S. DIGESTIVO

Agruras

Estreñimiento

Diarrea

Cólico

Boca seca

Nausea

Sed

Sabor amargo

Vomito

Colitis

Gastritis

Aumento de hambre

Disfagia

14. OTRAS

Problemas en trabajo o en casa

Litiasis vesicular

Infección viral

Sudoración