



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

*RIESGO SANITARIO ASOCIADO A LAS RAM's ATRIBUIDAS A
LOS MEDICAMENTOS PARA TRATAR LA OBESIDAD*

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

ANGÉLICA NOEMI GALVÁN RUBIO



MÉXICO, D.F., 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: DRA. INÉS FUENTES NORIEGA

VOCAL: Profesor: DRA. ELIA BROSLA NARANJO RODRÍGUEZ

SECRETARIO: Profesor: M. en C. MARÍA DE LOURDES BEATRIZ MAYET CRUZ

1er. SUPLENTE: Profesor: M. en C. KENNETH RUBIO CARRASCO

2° SUPLENTE: Profesor: Q.F.B. ALEJANDRO ZAMORANO CARRILLO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

ASESOR DEL TEMA: DRA. INÉS FUENTES NORIEGA

SUPERVISOR TÉCNICO: DRA. LUZ MARÍA FLORES HERRERA

SUSTENTANTE: ANGÉLICA NOEMI GALVÁN RUBIO

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	VI
CAPÍTULO 1	1
INTRODUCCIÓN	1
PROBLEMÁTICA GENERAL Y JUSTIFICACIÓN.....	3
OBJETIVO GENERAL.	4
OBJETIVOS PARTICULARES.....	4
ALCANCE.	5
BREVIARIO.....	6
CAPÍTULO 2 ANTECEDENTES.....	7
2.1 FÁRMACOS PARA TRATAR LA OBESIDAD.	7
2.2 RETIRO DEL MERCADO DE SIBUTRAMINA.	7
CAPÍTULO 3 MARCO TEÓRICO.....	9
3.1 FARMACOVIGILANCIA.....	9
3.2 IMPORTANCIA.....	10
3.3 ASUNTOS REGULATORIOS.....	11
3.4 RIESGO SANITARIO	12
3.5 OBESIDAD	16
3.6 FÁRMACOS PARA TRATAR LA OBESIDAD	18
3.7 IMPORTANCIA.....	18
3.8 GENERALIDADES.....	20
3.9 NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA	22
3.10 RAM Y SU EVALUACIÓN	22
CAPÍTULO 4 METODOLOGÍA.....	25



4.2.1 Búsqueda de fármacos para tratar la obesidad.....	25
4.2.2 Evaluación de las notificaciones de sospecha de reacción adversa.....	25
4.2.3 Planteamiento de variables involucradas.....	26
4.2.4 Obtención de información	26
4.2.5 Materiales	27
4.2.6 Depuración de la base de datos.....	27
4.2.7 Muestra de estudio.....	28
4.2.8 Tipo de estudio.....	28
4.2.9 Análisis de datos.....	28
CAPÍTULO 5 RESULTADOS.....	30
5.2 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA POBLACIONAL.....	30
5.3 DISTRIBUCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS.....	36
5.4 CARACTERÍSTICAS DE LAS REACCIONES ADVERSAS	40
5.5 GRAVEDAD Y CAUSALIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS.....	47
5.6 REACCIONES ADVERSAS (DATOS COMPLEMENTARIOS).	51
CAPÍTULO 6 DISCUSIÓN	56
CAPÍTULO 7 CONCLUSIONES	61
CAPÍTULO 8 ANEXOS.	62
CAPÍTULO 9 BIBLIOGRAFÍA	64



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Notificaciones recibidas en el CNFV	56
Tabla 2 Principales características de los medicamentos estudiados.....	58



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura. 1. Número de notificaciones colectadas en cada año del período 2007-2011.....	30
Figura. 2. Distribución de hombres y mujeres en la población total.....	31
Figura. 3. Distribución de la población que utilizó fármacos para tratar la obesidad en el año 2007.....	32
Figura. 4. Distribución de la población que utilizó fármacos para tratar la obesidad en el año 2008.....	32
Figura. 5. Distribución de la población que utilizó fármacos para tratar la obesidad en el año 2009.....	33
Figura. 6. Distribución de la población que utilizó fármacos para tratar la obesidad en el año 2010-2011.....	33
Figura. 7. Distribución de la población que utilizó fármacos para tratar la obesidad en el período 2007-2011.	34
Figura. 8. Porcentaje respecto a los motivos de prescripción de medicamentos para tratar .. la obesidad en la población durante el período 2007-2011.	35
Figura. 9. Tipos de obesidad que presenta la población durante el período 2010-2011.	36
Figura. 10. Frecuencia de medicamentos utilizados en el año 2007	37
Figura. 11. Frecuencia de medicamentos utilizados en el año 2008	38
Figura. 12. Frecuencia de medicamentos utilizados en el año 2009	39
Figura. 13. Frecuencia de medicamentos utilizados en el año 2010-2011	40
Figura. 14. Reacciones adversas asociadas a orlistat, en el año 2007	41
Figura. 15. Reacciones adversas asociadas a orlistat, en el año 2008	42
Figura. 16. Reacciones adversas asociadas a orlistat, en el año 2009	43
Figura. 17. Reacciones adversas asociadas a orlistat, en el período 2010-2011	44
Figura. 18. Reacciones adversas asociadas a rimonabant en el año 2007	45
Figura. 19. Reacciones adversas asociadas a thevetia peruviana en el año 2008.....	46
Figura. 20. Reacciones adversas más frecuentes en el período 2007-2011	47
Figura. 21. Gravedad y causalidad de las reacciones adversas asociadas a Orlistat, período 2007-2011.....	48
Figura. 22. Gravedad y causalidad de las reacciones adversas asociadas a Rimonabant, período 2007-2011.	49



Figura. 23. Gravedad y causalidad de las reacciones adversas asociadas a Thevethia peruviana, período 2007-2011.....	50
Figura. 24. Procedencia de las notificaciones de sospecha de reacción adversa, período 2007-2011.....	52
Figura. 25. Desenlace de las reacciones adversas ocurridas en pacientes que usaron medicamentos antiobesidad, período 2007-2011).....	53
Figura. 26. Información acerca de la interrupción de la administración medicamentos para tratar la obesidad, período 2007-2011.....	54
Figura. 27. Información acerca de lo que ocurre en la población al readministrarse medicamentos para tratar la obesidad, período 2007-2011.	55



RESUMEN

La población mexicana que padece obesidad tiene disponible en el mercado una lista concreta de medicamentos auxiliares en el tratamiento de la enfermedad, sin embargo se desconoce el riesgo asociado a estos medicamentos, por ello este trabajo pretende brindar un panorama de las condiciones de riesgo al que está expuesta la población mexicana una vez que utiliza medicamentos para tratar la obesidad.

Para conseguir este panorama se realiza un análisis estadístico descriptivo de las reacciones adversas que presentaron pacientes que por prescripción médica o bien por automedicación utilizaron medicamentos para tratar la obesidad, tomando como fuente de información la que ha sido recopilada en el Centro Nacional de Farmacovigilancia durante el período 2007-2011.

La muestra de estudio se compone de 506 notificaciones de sospechas de reacciones adversas. Con la información recopilada de tales notificaciones se realizó un análisis estadístico descriptivo encontrándose que la mayoría de los pacientes son mujeres de entre 28 y 37 años de edad, aunque el rango se amplió en el 2010 de los 18 a los 57 años. En la mayoría el motivo de prescripción del medicamento fue obesidad. Los medicamentos de uso más frecuente fueron orlistat, rimonabant y thevethia peruviana. Las reacciones adversas asociadas a estos medicamentos se relacionan con el sistema gastrointestinal, el sistema nervioso central, desordenes psiquiátricos y desordenes generales. La gravedad de estas reacciones se clasifica entre leves (60%) y moderadas (38%). La causalidad es en la mayoría posible (80%) y probable (18%). De la información complementaria se concluyó que todas las notificaciones son espontáneas, las reportan médicos generales, el 50% de los pacientes que manifestaron una reacción adversa se recuperaron, un importante 38% continuó con la medicación a pesar de manifestar clínica de la reacción adversa.



Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad que actualmente es de interés mundial debido a las comorbilidades asociadas a este padecimiento. A nivel nacional las opciones terapéuticas abarcan suplementos alimenticios, productos herbolarios, medicamentos herbolarios, medicamentos alopáticos y homeopáticos.

La Farmacovigilancia es una actividad de salud pública que aporta información sobre la relación riesgo-beneficio en el uso de medicamentos una vez que estos se encuentran en comercialización, pues detecta, evalúa, entiende y previene los efectos adversos relacionados al uso de estos. Dado que se conoce que la población con sobrepeso y obesidad en México es del 71% en adultos (ENSANUT, 2012), es de gran importancia conocer en qué medida existe riesgo en la población que hace uso de los medicamentos para tratar la obesidad.

En el presente trabajo se dieron a conocer las condiciones de riesgo de la población mexicana que utiliza medicamentos para tratar la obesidad, desde la perspectiva de la Farmacovigilancia, es decir se realizó una investigación, evaluación y análisis de las reacciones adversas asociadas a los fármacos usados para tratar la obesidad.

Primeramente se dan a conocer antecedentes históricos de los medicamentos que se han usado para el tratamiento de la obesidad y sus efectos adversos.

Posteriormente, se brinda un panorama teórico de los temas involucrados en este trabajo como son Farmacovigilancia, riesgo, obesidad, fármacos para tratar la obesidad, reacciones adversas a los medicamentos (RAM).

Las principales fuentes de información fueron las bases de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia. Para completar dicha información fue necesaria la evaluación del total de las notificaciones involucradas en el estudio. La información recopilada fue depurada basándose en criterios de inclusión y exclusión encaminados a obtener información de calidad



y que aportara evidencias de riesgo en la población, así se obtuvo una muestra de estudio. La muestra de estudio obtenida fue caracterizada y analizada mediante estadística descriptiva.

Finalmente se obtuvieron las reacciones adversas asociadas a los medicamentos de uso más frecuente, orlistat, rimonabant, thevethia peruviana. Los datos fueron analizados y discutidos para tener finalmente un panorama de la situación de riesgo de la población mexicana respecto a los medicamentos para tratar la obesidad.



PROBLEMÁTICA GENERAL Y JUSTIFICACIÓN.

La población mexicana que presenta obesidad está expuesta a diferentes alternativas terapéuticas, entre ellas los medicamentos para tratar la obesidad, que al igual que cualquier medicamento no son ciento por ciento seguros.

Son escasas las publicaciones acerca de las consecuencias de la administración de medicamentos para tratar la obesidad en la población mexicana. En los últimos años los casos de obesidad en México se han ido incrementando hasta convertirse en un problema de salud pública pues el 71% de los adultos en México presenta sobrepeso u obesidad. Datos del Instituto Nacional de Salud pública muestran que en la últimas tres décadas hubo un aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad del 15%, siendo mayor en los sujetos más jóvenes y estiman que sólo el 20% de la población ha sido instruida en el tema de la obesidad. (ENSANUT, 2012). Por ello es de gran importancia estimar el riesgo al que está expuesta la población que por prescripción médica o bien por automedicación utiliza medicamentos para tratar esta enfermedad.



OBJETIVO GENERAL.

Evaluar las condiciones de riesgo de la población mexicana obesa que por prescripción médica o bien por automedicación utiliza medicamentos para tratar dicho padecimiento, utilizando herramientas propias de la Farmacovigilancia para conocer el impacto a la salud en la población expuesta.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- Obtener información acerca de los fármacos para tratar la obesidad en México, en el período 2007-2011.
- Recopilar todas las notificaciones de sospecha de reacción adversa reportadas en México durante el período aludido asociadas a los fármacos para tratar la obesidad.
- Tener la evaluación completa de las notificaciones de sospecha de reacción adversa que han sido colectadas.
- Seleccionar aquellas notificaciones que representen una situación de riesgo sanitario evidente, estableciendo criterios de inclusión y exclusión.
- Realizar un análisis estadístico descriptivo de las diferentes variables asociadas al riesgo involucrado en la administración de los medicamentos de interés.
- Comparar los resultados para obtener datos concretos así como información complementaria que sustente la situación de riesgo de la población mexicana debido a la administración de medicamentos para tratar la obesidad.



ALCANCE.

El presente trabajo consiste en conocer todas las reacciones adversas reportadas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia que han sido asociadas a los medicamentos para tratar la obesidad en el período 2007-2011, seleccionando información de calidad requerida de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión basados en la NOM-008-SSA3-2010, "Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad", así como en la NOM-220-SSA1-2012 "Instalación y operación de la Farmacovigilancia" y realizar un análisis de tipo evaluativo mostrando los resultados de manera descriptiva.



BREVIARIO

CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia.
RAM	Reacción adversa a los medicamentos.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
FDA	Food and Drug Administration. (Administración de alimentos y medicamentos).
DIA	Drug Information Association (Asociación de Información de Medicamentos).
ICH	International Conference on Harmonisation of technical requirements of registration of pharmaceuticals for human use (Conferencia Internacional para la Armonización de requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano).
ISoP	International Society of Pharmacovigilance (Asociación Internacional de Farmacovigilancia).
ISPE	International Society of Pharmaceutical Engineering (Asociación Internacional de Ingeniería Farmacéutica).
IPERMED	Integrated Personalized Medicine (Medicina personalizada integrada).
UCM	Uppsala Monitoring Centre (Centro de monitoreo Uppsala).
OPS	Organización Panamericana de la Salud.
PLM	Para los médicos.
IMC	Índice de masa corporal.



Capítulo 2 *ANTECEDENTES.*

2.1 FÁRMACOS PARA TRATAR LA OBESIDAD.

La eficacia y seguridad de los fármacos para tratar la obesidad ha sido estudiada por científicos de los últimos años debido a que ésta enfermedad aqueja a la población mundial, de acuerdo a datos de la OMS la obesidad es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo y se espera que la población con obesidad aumente de 400 millones en el 2005, a 700 millones en el 2015. (World Health Organization, 2011)

Las publicaciones en el mundo que hacen referencia a las alternativas terapéuticas para el manejo de la obesidad muestran a orlistat como la única opción para el tratamiento crónico de la obesidad (Drug treatment for obesity in the post-sibutramine era, 2011). En otras publicaciones realizan comparaciones entre los diferentes tipos de estudios (prospectivos y retrospectivos) en donde involucran medicamentos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) como son orlistat, dietilpropion, sibutramina, mazindol, topiramato y se comparan sus efectos adversos a fin de proporcionar herramientas predictoras de el tratamiento de la obesidad que sean útiles para el apego al tratamiento ((Predictors of weight loss and maintenance in patients treated with antiobesity drugs, 2011)

En México se encontraron trabajos tesis en las que realizan análisis de seguridad y eficacia de orlistat (Novoa Alvarez, 2011), tratamiento para bajar de peso con orlistat (Guerrero Cansigno, 2011), eficacia de rimonabant (García Rodríguez, 2008), actividad biológica de Thevethia peruviana (Barbonetti, 2014).

2.2 RETIRO DEL MERCADO DE SIBUTRAMINA.

El 14 de octubre de 2010 la sibutramina fue retirada del mercado en México, principalmente debido a un incremento del 30% en la tasa de reporte de reacciones adversas de tipo cardiovascular: taquicardia, hipertensión, síncope, arritmia, edema, opresión torácica e hipotensión, infarto agudo al miocardio y edema cerebral. (COFEPRIS, 2010)



Cabe mencionar que este medicamento fue retirado prácticamente al mismo tiempo en Estados Unidos y meses antes en Europa. (Food and Drug Administration, 2012)

Este acontecimiento motivó el desarrollo del presente trabajo enfocándose a los medicamentos que desde el retiro del mercado de sibutramina siguen comercializándose en México.



Capítulo 3 *MARCO TEÓRICO.*

3.1 FARMACOVIGILANCIA

El concepto de Farmacovigilancia surge en un tiempo posterior a la terminación de la segunda guerra mundial en el cual la industria farmacéutica comenzó a producir nuevos fármacos antibióticos, antihistamínicos, analgésicos, somníferos y anestésicos, lo que llevó a los profesionistas de la salud a enfocar su atención en la eficacia y los efectos indeseables de estos. La sospecha de que el cloranfenicol podía causar anemia aplásica en 1952, así como la relación causal entre el fármaco sedante llamado talidomida y el número creciente de nacidos con focomelia a finales de los 50's, incitaron las primeras investigaciones sobre los efectos indeseables de los medicamentos. (Centro Nacional de Farmacovigilancia, 2004)

En 1962 la OMS crea un programa que promueve la seguridad y eficacia de los medicamentos constituyéndose el Comité de Seguridad de Medicamentos, y fue finalmente en 1968 que se inició el proyecto piloto de investigación para el monitoreo internacional de los medicamentos. En 1969 la OMS define la Farmacovigilancia como “la notificación, el registro y la evaluación sistemática de la reacciones adversas de los medicamentos que se despachan con o sin receta”. (Centro Nacional de Farmacovigilancia, 2004)

Después de la evaluación del proyecto piloto se pone en marcha la primera fase operativa del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos y se logra la participación de 71 países en el año 2000. (Farmacovigilancia, 2004)

En 2002 la OMS redefine la Farmacovigilancia como “La ciencia y actividades relacionadas a la detección, evaluación, entendimiento y prevención de efectos adversos y cualquier otro posible problema relacionado a los medicamentos”. (Centro Nacional de Farmacovigilancia, 2004)

Desde entonces esta definición ha sido adoptada por la Conferencia Internacional de Armonización de requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano. (Linguist, 2011)



En México se adapta la definición de la OMS al contexto del país definiendo a la Farmacovigilancia como “la ciencia que trata de recoger, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes” (Secretaría de Salud, 2002)

3.2 IMPORTANCIA

La importancia de la Farmacovigilancia puede abarcarse desde la perspectiva mundial y nacional. A pesar de que la Farmacovigilancia se limita a establecer una relación entre la reacción adversa con el medicamento, toda la investigación requerida para establecer esta relación puede contribuir a otras áreas de la salud de acuerdo al objetivo de dichas áreas.

Hasta hace pocos años la Vigilancia Sanitaria de los medicamentos no incluía la Farmacovigilancia, sin embargo, en la actualidad es indispensable que cada país lleve a cabo un Programa Nacional de Farmacovigilancia. En un contexto mundial la Farmacovigilancia juega un papel muy importante a nivel poblacional ya que la información obtenida contribuye a la información acerca de cómo la respuesta farmacológica puede ser modificada por condiciones genéticas, ambientales, sociales y alimenticias. En el aspecto de la calidad de los medicamentos aporta información acerca de la manufactura, importaciones y posibles medicamentos fraudulentos (falsificados) a partir de los datos de número de lote y fechas de caducidad. Y en el ámbito educativo la Farmacovigilancia ha sido clave en un cambio que ha revolucionado los enfoques de los medicamentos desde un panorama en el que no era primordial conocer y dar a conocer los efectos adversos de los medicamentos hasta un panorama actual en el que la información y comunicación tanto entre distintas disciplinas como con el paciente son fundamentales en la prevención de efectos adversos serios durante la utilización de los medicamentos. (OMS, 2002)

En el contexto nacional esta ciencia es de gran interés para la autoridad sanitaria, la industria farmacéutica y los centros de atención a la salud tanto públicos como privados, debido a la riqueza en información que puede ofrecer el llevar a cabo un programa de Farmacovigilancia



que permita prevenir de nuevas reacciones adversas, interacciones medicamentosas, reacciones adversas serias, lo que conlleva a la evaluación y prevención de riesgos en circunstancias cambiantes.

De forma indirecta la Farmacovigilancia también contribuye a identificar propiedades benéficas de los medicamentos que aún son desconocidas (identificar nuevas aplicaciones terapéuticas para el producto).

3.3 ASUNTOS REGULATORIOS

El máximo organismo regulatorio en el área de Farmacovigilancia es la autoridad sanitaria de cada país, en el caso de México se encuentra el Centro Nacional de Farmacovigilancia que forma parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Se reconocen más de 80 autoridades regulatorias en materia de Farmacovigilancia en el mundo.

También, mundialmente existen organismos cuya función es poner a disposición de los países que los integran guías, lineamientos y otros recursos que permitan realizar en forma armonizada en un contexto mundial actividades de Farmacovigilancia, para ello se cuenta con la OMS, la DIA, la ICH, la ISoP, la ISPE, IPERMED, el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos conocido actualmente como UCM y la OPS que es la oficina regional de la OMS en el continente americano. (Organización Panamericana de la Salud, 2013)

Los países que actualmente son miembros del Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos suman 139 de los cuales 104 son países miembro oficiales y 35 son miembros asociados. México se integra como país miembro oficialmente en 1999. (Organización Panamericana de la Salud, 2013)

Una Farmacovigilancia efectiva comprende un conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas establecidas que han de cumplirse para asegurar la calidad e integridad de los datos producidos en determinados tipos de investigaciones o estudios. Se fundamenta en la recopilación de datos completos de los informes de eventos adversos espontáneos, es decir,



la notificación de sospechas de reacción adversa. (J.M. Rodríguez Sasiain, depósito legal 2004)

La Farmacovigilancia está enfocada principalmente en la identificación de señales de alerta o seguridad. Dado que tiene su origen en la Epidemiología también se ocupa de analizar y gestionar los riesgos de los medicamentos una vez que han salido a la venta. (Bautista-Paloma, 2001)

El análisis involucra la identificación, cuantificación y evaluación del riesgo. La gestión se ocupa de la implementación y seguimiento de las medidas reguladoras adoptadas para la comunicación de los riesgos a los profesionales de la salud o a la población en general y determina las medidas preventivas. (Organización Panamericana de la Salud, 2013)

3.4 RIESGO SANITARIO

Se considera riesgo sanitario a la probabilidad de un acontecimiento negativo tras la exposición a un determinado agente. (OMS, Uppsalla monitoring center, 2011)

Cada autoridad regulatoria tiene la responsabilidad de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan en su país y establecer normas para reglamentar la comercialización y utilización en beneficio de la salud de los consumidores. En el caso particular de la Farmacovigilancia y enfocados al riesgo sanitario, la autoridad sanitaria debe incursionar en dos grandes rubros:

Análisis del Riesgo

Implica el manejo de información a fin de identificar, estimar y evaluar el riesgo. Contempla la evaluación de la información sobre sospechas de reacción adversa, análisis estadístico de la información con la finalidad de encontrar posibles señales de alerta y establecer la relación riesgo-beneficio sustentado científicamente. (Organización Panamericana de la Salud, 2013)



Gestión del riesgo

Está orientada a la implementación de medidas reguladoras, comunicación del riesgo y estrategias de difusión y fin de minimizar el riesgo en la población. Dependiendo de la aceptabilidad del riesgo se pueden tomar las siguientes medidas reguladoras:

Riesgo aceptable en las condiciones de uso autorizadas: información sobre RAM y medidas de prevención.

Riesgo aceptable en ciertas condiciones: restricción de indicaciones, introducción de contraindicaciones, restricción a ciertos grupos de población, realización de pruebas clínicas o analíticas, restricción del ámbito de la prescripción, restricción de ciertas presentaciones.

Riesgo inaceptable en cualquier situación: retiro inmediato o progresivo. (Organización Panamericana de la Salud, 2013)

Señal.

Una señal es la información que se comunica sobre un exceso de eventos adversos comparados con los que podrían esperarse o asociarse al uso de un medicamento, o bien, eventos adversos nuevos asociados a un medicamento. Las señales por lo general indican la necesidad de realizar investigaciones que permitan concluir o descartar que el medicamento sea el causante del evento. (Secretaría de salud, 2012)

Estas señales pueden proceder de estudios posteriores a la comercialización u otras fuentes, o de datos preclínicos y eventos asociados con otros productos de la misma clase farmacológica. Principalmente se detectan por:

- Descripciones de pacientes aislados.
- Publicación de casos en la literatura biomédica.
- Notificación espontánea al sistema de Farmacovigilancia.
- Estudios observacionales en poblaciones: estudios de cohorte o de casos y Controles.
- Estudios experimentales: ensayos clínicos.



Es posible que un solo caso notificado, bien documentado, pueda verse como una señal, sobre todo si describe una reexposición positiva o si el evento es extremadamente raro en ausencia del medicamento usado.

Valoración de la causalidad.

Significa evaluar la relación causal entre el uso de un medicamento y la aparición del evento adverso, se tendrá en cuenta:

- Aparición del evento adverso en el tiempo esperado; por ejemplo, una reacción alérgica que se produce durante el tratamiento, o cánceres que se desarrollan años después del tratamiento.
- Ausencia de síntomas que relacionan el evento con la exposición.
- Evidencia de discontinuidad positiva del tratamiento o reexposición positiva.
- Que el evento sea coherente con los efectos farmacológicos/toxicológicos establecidos del medicamento, o cuando se trate de las vacunas, con los mecanismos inmunológicos establecidos.
- Que el evento guarde coherencia con los efectos conocidos de otros medicamentos de la misma clase.
- Existencia de otras evidencias de apoyo (estudios preclínicos, estudios clínicos o estudios farmacoepidemiológicos de seguridad).
- Ausencia de explicaciones alternativas; por ejemplo, la inexistencia de medicaciones concomitantes que podrían haber contribuido a la aparición del evento, o la ausencia de condiciones médicas de premorbididad o comorbilidad.



Si se detectara una serie de casos, se procede a un resumen descriptivo de la información clínica para caracterizar e identificar el riesgo de seguridad potencial y factores de riesgo potenciales. Una serie de casos normalmente incluye el análisis de:

- Manifestaciones clínicas, los resultados de laboratorio y el curso del evento.
- Características demográficas de los pacientes en relación con los eventos (por ejemplo, edad, sexo, raza).
- Duración de la exposición.
- El momento de iniciación de la exposición al producto en relación con el evento adverso.
- Dosis usadas en los casos, incluidas las dosis etiquetadas, las mayores dosis de uso y la dosis tóxica.
- Uso de medicamentos concomitantes.
- Presencia de condiciones de morbilidad, en particular cuando no se conoce la causa del evento adverso.
- Si están bajos los niveles hepáticos y si se observa deterioro renal.
- La vía de administración (por ejemplo, oral frente a parenteral) y los lotes usados en los pacientes en relación con los eventos.
- Cambios en la proporción de notificación del evento durante un tiempo o ciclo de vida de producto.

Métodos en Farmacovigilancia.

Para desarrollar actividades de Farmacovigilancia se emplean diversos métodos (J.M. Rodríguez Sasiain, depósito legal 2004):

- Un sistema de notificaciones espontáneas basado en la identificación y detección de las reacciones adversas sospechosas, por parte de los profesionales de la salud en su práctica diaria, y el envío de esta información a un organismo que la centraliza. Es la
- metodología utilizada por los centros participantes del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.



- Procedimientos de Farmacovigilancia intensiva, basados en la recopilación sistemática y detallada de datos sobre todos los efectos perjudiciales que pueden suponerse inducidos por medicamentos en determinados grupos de población. Estos métodos se clasifican en dos grandes grupos:
 - sistemas centrados en el medicamento
 - sistemas centrados en el paciente
- Estudios epidemiológicos, cuya finalidad es comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de reacciones adversas a los medicamentos y su empleo. Pueden ser:
 - estudios de cohorte
 - estudios de casos y controles

El más difundido de los métodos de Farmacovigilancia es el sistema de notificación espontánea. La notificación sistemática de reacciones adversas y su análisis estadístico permanente permitiría generar una alerta o “señal” sobre el comportamiento de los medicamentos en la población.

3.5 OBESIDAD

La obesidad y el sobrepeso se caracterizan por la acumulación anormal y excesiva de grasa corporal, acompañada de alteraciones metabólicas, que incrementan el riesgo para desarrollar comorbilidades tales como: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, así como algunas neoplasias en mamá, endometrio, colon y próstata, entre otras.(NOM - 008-SSA3-2010, Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad.)

La obesidad puede clasificarse de acuerdo al IMC de la siguiente manera (Treatment of obesity: the need to target attention on high-risk patients characterized, 2003):

Sobrepeso	$\geq 25\text{kg/m}^2$
Obesidad grado 1	30,0 - 34,9 kg/m^2
Obesidad grado 2	35,0 – 39,9 kg/m^2
Obesidad grado 3	$\geq 40,0 \text{kg/m}^2$



Las personas desarrollan obesidad debido a diferentes factores como son:

Medio ambiente.

Si bien, la obesidad es una consecuencia de la relación entre la predisposición genética y el medio ambiente al que está expuesto el paciente, prácticamente al 60% de las personas que padecen obesidad son atribuibles factores ambientales, Los cambios en los hábitos alimenticios y actividad física son en gran medida consecuencia de cambios ambientales y sociales asociados al desarrollo en general y de la falta de políticas de apoyo en sectores como la salud; agricultura; transporte; planeamiento urbano; medio ambiente; procesamiento, distribución y comercialización de alimentos, y educación. (La obesidad como enfermedad, la obesidad como problema social., 2011)

Mecanismos endócrinos.

La función anormal de diferentes mecanismos endócrinos como son: hiperinsulinemia, resistencia a la insulina (hormona relacionada al metabolismo de glucosa), aumento en la secreción de leptina (péptido asociado a señales de saciedad), disminución en la secreción de hormona de crecimiento, aumento de ácidos grasos libres, déficit de secreción de ghrelina (hormona de importante actividad gastrointestinal), aumento en la producción de cortisol (hormona liberada por estrés), tendencia al aumento de hormonas tiroideas.

El factor edad en pacientes obesos es explicable desde el punto de vista hormonal debido a que en la edad adulta, las mujeres presentan niveles altos de andrógenos y niveles disminuidos de proteínas transportadoras de hormonas sexuales; lo hombres por el contrario presentan niveles bajos de testosterona y gonadotrofinas. (Función endócrina de la obesidad, 2011)

Factores genéticos.

Los mecanismos endócrinos anormales antes mencionados así como otras anomalías biológicas asociadas a la obesidad pueden tener un origen genético:



La obesidad monogénica que es causada por defecto de un solo gen como resultado de una mutación, eliminación o inserción, entre estos se encuentran el gen de la leptina (LEP) y sus receptores (LEPR) asociados a señales de saciedad, el receptor 4 de la melanocortina

(MC4R), la proopiomelanocortina (POMC) y la pro-hormona convertasa 1 (PCSK1) relacionados al control del balance energético.

La obesidad poligénica involucra variantes genéticas, es decir, búsqueda e identificación de polimorfismos genéticos relacionados con la obesidad, entre las variantes más estudiadas se encuentran las del gen asociado a la obesidad y masa grasa (FTO) relacionado con la ingesta de alimentos y lipólisis y la variante cercana al gen del receptor de melanocortina 4 (MC4R) relacionado a señales de saciedad. (The human obesity gene map, 2006)

Respecto al género no se encontró información sobre predisposición de casos de obesidad en mujeres.

3.6 FÁRMACOS PARA TRATAR LA OBESIDAD

La obesidad se puede tratar con fármacos cuyos mecanismos de acción son: limitar la absorción de grasa, o bien, supresión o inhibición del apetito.

Cabe mencionar que existen graves errores de medicación en los que las personas con obesidad utilizan como adyuvantes laxantes, diuréticos, hormonas, extractos tiroideos, además de otras alternativas poco confiables tanto en eficacia como en seguridad.

3.7 IMPORTANCIA.

La obesidad ha sido considerada como una enfermedad que acorta la vida, produce o agrava múltiples padecimientos y se ha constituido como la pandemia del siglo XXI. (La obesidad como enfermedad, la obesidad como problema social., 2011)



En México, según la Encuesta Nacional de Salud 2012, señala que más del 70% de los adultos presenta sobrepeso u obesidad, en el caso de adolescentes y niños corresponde al 33% y 26% respectivamente. (Salud, Secretaría de, 2006)

Las principales complicaciones de la obesidad son: diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, apnea obstructiva del sueño, osteoartritis, infertilidad masculina y femenina y ciertas formas de cáncer.

La guía internacional de salud recomienda la modificación en el estilo de vida como una primera estrategia en el manejo de la obesidad. Si la modificación del estilo de vida resulta inefectiva, la farmacoterapia puede ser considerada para individuos mayores de 18 años con IMC mayor a 30 Kg/m² o para aquellos con IMC mayor a 27Kg/m² con comorbilidades (ejemplo: hipertensión, diabetes, apnea obstructiva del sueño) o bien con antecedentes familiares de sobrepeso.

Con los antecedentes antes mencionados se puede inferir la gran importancia del monitoreo de los medicamentos antiobesidad que son comercializados, sobre todo es de suma importancia conocer el riesgo de un individuo de presentar reacciones adversas a este tipo de medicamentos.

Ejemplos.

Los fármacos para tratar la obesidad que muestran el escenario de las alternativas terapéuticas son:

Orlistat. Limita la absorción de grasa: inhibidor reversible de lipasas pancreáticas.

Dietilpropion. Supresor del apetito: amina simpaticomimético.

Sibutramina. Supresor del apetito: inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina.

Mazindol. Supresor del apetito: inhibición de la recaptura de norepinefrina, también inhibe la producción de ácidos grasos y la secreción de insulina.

Topiramato. Pérdida de peso por mecanismo desconocido.



3.8 GENERALIDADES.

Bajo el conocimiento de que los fármacos para tratar la obesidad tienen en su mayoría mecanismos de acción a nivel del sistema nervioso (a excepción de Orlistat) es de esperarse

que los efectos secundarios estén relacionados con este sistema por lo que la gravedad de estos es de gran importancia médica ya que de ello depende el apego al tratamiento en el caso de efectos secundarios hasta cierto punto tolerables y en caso de efectos secundarios graves, la importancia radica en el riesgo al cual puede estar expuesta incluso la vida del paciente.

En caso de México en el que la población es informada a través de medios de comunicación masiva sobre alternativas terapéuticas para bajar de peso, es importante investigar acerca de lo efectos adversos que se presentan en la población a fin de prevenir un riesgo a la salud.

Reacciones adversas relacionadas con fármacos para tratar la obesidad

La información sobre reacciones adversas asociadas a los medicamentos para tratar la obesidad ha conducido al retiro del mercado de medicamentos, por ejemplo:

1893-1949 hormona tiroidea, relacionada con hipertiroidismo

1933-1935 dinitrofenol, relacionado con cataratas y neuropatía

1937-1971 amfetamina, relacionada con adicción y psicosis

1965-1972 aminorex, relacionado con hipertensión pulmonar

1973-1997 fenfluramina plus (fentermina), relacionada con insuficiencia cardiaca

1960-2000 fenipropanolamina, relacionada con derrame hemorrágico

2006-2009 rimonabant, asociado a depresión e intentos suicidas

1997-2010 sibutramina, relacionado con enfermedad cardiovascular

(Well-being of obese individuals:therapeutic perspectives, 2010)(Future med. Chem 2010 2(12), 1729-1733



Fármacos con registro sanitario

De acuerdo al sistema de registro de medicamentos 2011 de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios son:

1. Clobensorex
2. Rimonabant
3. Mazindol
4. Fenproporex sólo y combinado con Diazepam
5. Diazepam/Aloína/Atropina
6. Fentermina
7. Anfepramona (dietilpropion)
8. Oslistat
9. Garcinia cambogia
10. Extracto de Konjac

Riesgo asociado a la administración de medicamentos cuya indicación terapéutica es tratar la obesidad, en individuos mexicanos

El análisis de riesgo de fármacos antiobesidad se basa en la información de las notificaciones de sospechas de reacción adversa que han sido recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, las cuales han pasado por un proceso de recepción, captura, evaluación y validación, y están disponibles en la base de datos de dicho centro.

Se realiza un análisis descriptivo para así identificar algún tipo de riesgo asociado a este grupo terapéutico, si es así, entonces se procede a la cuantificación del riesgo y su evaluación.

Los resultados obtenidos eventualmente pueden resultar en una prevención o bien en otras medidas de gestión del riesgo más estrictas.



3.9 NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIÓN ADVERSA

1. En 2007 se cuenta con 168 notificaciones.
2. En 2008 se cuenta con 564 notificaciones.
3. En 2009 se cuenta con 300 notificaciones.
4. En 2010 se cuenta con 56 notificaciones
5. En 2011 se cuenta con 37 notificaciones

(Información extraída de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia)

3.10 RAM Y SU EVALUACIÓN

Una reacción adversa a un medicamento está definida de acuerdo a la NOM-220- SSA1-2002 “Instalación y Operación de la Farmacovigilancia” como cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.

La evaluación de una RAM consiste en una valoración de la causalidad, esto es una metodología para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento el evento adverso observado, así se ubica a las reacciones adversas en categorías probabilísticas (Salud, 2012):

Cierta. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente. (Salud, 2012)

Probable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la



administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario readministrar el medicamento. (Salud, 2012)

Posible. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable desde la última administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara. (Salud, 2012)

Dudosa. Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo desde la última administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. (Salud, 2012)

Condiciona/Inclasificable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados. (Salud, 2012)

No evaluable/Inclasificable. Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado. (Salud, 2012)

Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:

Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento. (Salud, 2012)



Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa. (Salud, 2012)

Graves (serio). Cualquier manifestación morbosa que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:

- Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
- Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
- Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.
- Letal. Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente. (Salud, 2012)

Para facilitar la valoración de la causalidad existen diversos algoritmos, en el CNFV se utiliza el Algoritmo de naranjo que consiste en una serie de preguntas las cuales están relacionadas en forma consecutiva, cada respuesta equivale a cierta puntuación la cual se suma a un total que corresponde a una determinada causalidad.

Las notificaciones evaluadas requieren posteriormente de un análisis de expertos y la difusión de la información comprendida, lo que contribuye a mejorar la seguridad de los pacientes. (J.M. Rodríguez Sasiain, depósito legal 2004)



Capítulo 4 *METODOLOGÍA.*

Para conocer las condiciones de riesgo de la población mexicana obesa debido a la utilización de medicamentos para tratar la obesidad se realizaron diferentes actividades.

4.2.1 Búsqueda de fármacos para tratar la obesidad.

Se realizó una búsqueda informática en la base de datos del CNFV de las sustancias que cumplieran dos condiciones: que cuente con registro sanitario ante COFEPRIS y que esté indicado para tratar la obesidad. De esta manera se obtuvo una lista de 11 medicamentos que cumplen con los criterios mencionados y serán los involucrados en el estudio.

4.2.2 Evaluación de las notificaciones de sospecha de reacción adversa.

Se realizó una búsqueda de las notificaciones en las que el medicamento sospechoso fuera alguno de los 11 medicamentos involucrados en el estudio y que fueron ingresadas al CNFV en el período 2007-2011. A continuación se realizó la evaluación de las notificaciones que faltaban por evaluar.

La evaluación se realizó utilizando como instrumento el algoritmo de Naranjo, el cual consiste en una serie de preguntas encaminadas a determinar si existe una relación causal entre el medicamento sospechoso y la reacción adversa. Estas preguntas se contestaron en base a la información contenida en la notificación, así como una investigación bibliográfica con ayuda de plataformas electrónicas como son Micromedex, Drugs, Rxlist y PLM, resaltando también la experiencia y conocimientos del evaluador que aportaron un valor agregado en la calidad de la evaluación. Una vez contestadas la preguntas, a cada respuesta se asignó una puntuación cuya sumatoria corresponde a una causalidad clasificada como cierta, probable, posible, dudosa. Esta valoración causal se ingresó a la base de datos del CNFV, en el área correspondiente a la evaluación y junto con este resultado se ingresaron otras estimaciones



como son calidad de la información, desenlace del evento adverso, información acerca de la interrupción de la medicación así como de la readministración en caso de que haya ocurrido esta.

La evaluación se realizó para cada notificación siguiendo el mismo procedimiento.

Con la evaluación de las notificaciones faltantes se cubrió la evaluación de todas las notificaciones cuyo medicamento sospechoso corresponde a fármacos indicados para el tratamiento de la obesidad durante el período 2007-2011.

4.2.3 Planteamiento de variables involucradas.

Se seleccionaron las variables que pudieran contribuir al análisis del riesgo de estos medicamentos, descartando aquella información que fuera de carácter confidencial conforme los acuerdos dentro del CNFV, se consideraron 18 variables importantes : número de notificación, nombre del principio activo, edad, peso, talla, sexo, dosis, motivo de prescripción, evento adverso, sistema-órgano afectado, clasificación numérica del órgano-sistema, gravedad, grado de información, desenlace de la reacción, información acerca de la readministración, valoración de la causalidad, información acerca de la interrupción de la administración del fármaco, fuente de información.

4.2.4 Obtención de información

Debido a la constante actualización de los procedimientos en el manejo de la información en el CNFV, se obtuvo un paquete informativo de 4 bases de datos correspondientes a los años 2007, 2008, 2009 y 2010-2011. Sin embargo se detectó que faltaba ingresar a la base de datos algunas notificaciones que ya habían sido evaluadas, por ello se solicitó nuevamente la información. Entonces se contó con 2 paquetes informativos de las bases de datos mencionadas, aunque con información repetida serían una herramienta útil para comparar información y verificar la fidelidad en la extracción de los datos. Se obtuvo entonces un



paquete informativo que contenía en total **2926** reacciones adversas. Tal información fue recopilada con la utilización de los siguientes materiales.

4.2.5 Materiales

Los materiales se empleados son instrumentos y herramientas que se mencionan a continuación:

Se emplearon como instrumentos:

- Algoritmo de naranjo
- Formato auxiliar en la clasificación de las sospechas de reacción adversa

Las herramientas utilizadas fueron:

- Formato de la clasificación de órgano-sistema de acuerdo a la terminología de reacciones adversas.
- 4 bases de datos en el programa Microsoft Office Access 2007
- 4 bases de datos en el programa Microsoft Office Excel 2007.
- Plataforma Micromedex (acceso con previa autorización de la UNAM), Drugs, Rxlist, PLM (de acceso libre).
- Formato de notificación sospecha de reacciones adversas en forma virtual y en algunos casos en formato impreso.

4.2.6 Depuración de la base de datos

Al revisar detalladamente la información de cada base se detectó una desigualdad en el contenido pues algunas variables faltaban en una u otra base de datos, algunas notificaciones estaban repetidas, por ello fue necesario realizar de una depuración de la información identificando aquellas notificaciones repetidas, así como complementando la información faltante con apoyo de las copias de las bases de datos. Se obtuvo así un total de **1125** reacciones adversas.



4.2.7 Muestra de estudio

Con la base de datos depurada se procedió a seleccionar las notificaciones que aportaran información acerca del riesgo asociado a los medicamentos de interés, utilizando los siguientes:

- Criterios de inclusión. Calidad de la información (grado 2 y 3), sexo, edad, peso, talla, valoración de la causalidad (posible, probable, cierta).
- Criterios de exclusión. Calidad de la información (grado 0 y 1), carentes de información acerca de sexo, edad, peso, talla, valoración de la causalidad (dudosa, condicional, inclasificable).

Se identificó que sólo a partir del año 2010 se tiene información de peso y talla por lo que se decidió utilizar esta información como un caso aparte. Con el fin de verificar si los pacientes presentan obesidad en alguno de sus grados.

Tomando en cuenta los criterios mencionados, se logró conformar una muestra de estudio constituida por **506** notificaciones.

4.2.8 Tipo de estudio

El estudio que se llevó a cabo fue de carácter evaluativo, descriptivo, transversal (Bautista-Paloma, 2001). Es decir, se realizó una valoración de la causalidad de las reacciones adversas observadas así como una comparación de las diferentes variables relacionadas al paciente, el medicamento y las reacciones adversas correspondientes a los años 2007, 2008, 2009 y 2010-2011.

4.2.9 Análisis de datos

Con el fin de conocer si existen diferencias en las reacciones adversas asociadas a los medicamentos para tratar la obesidad, se propone una comparación de dieciocho variables involucradas en el estudio que son: número de notificación, nombre del principio activo, edad,



peso, talla, género, dosis, motivo de prescripción, evento adverso, sistema-órgano afectado, clasificación numérica del órgano-sistema, gravedad, grado de información, desenlace de la reacción, información acerca de la readministración, valoración de la causalidad, información acerca de la interrupción de la administración del fármaco, fuente de información.

Para llevar a cabo esta comparación se realizaron los siguientes momentos:

1. Descripción de la muestra poblacional.
2. Distribución de los medicamentos.
3. Identificación de los medicamentos frecuentes.
4. Relación entre las reacciones adversas y los medicamentos identificados.
5. Clasificación de las reacciones adversas acorde con la OMS.
6. Categorización de las reacciones adversas conforme la gravedad (leve, moderada, seria), considerando su causalidad (cierta).
7. Seguimiento de las consecuencias de las reacciones adversas (datos complementarios).



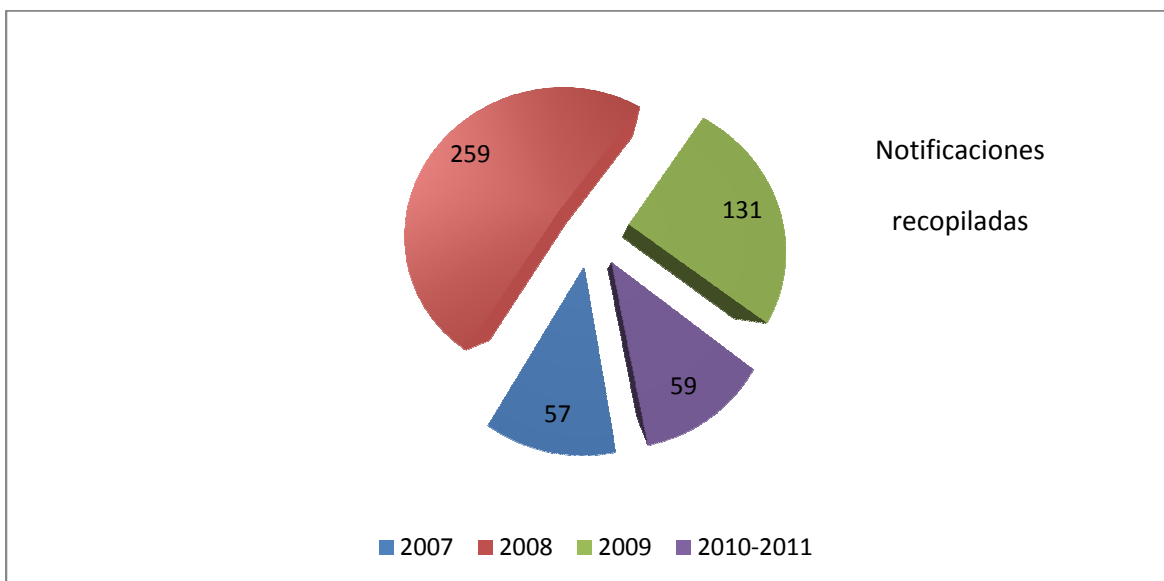
Capítulo 5 *RESULTADOS*

En este capítulo se describen las condiciones de riesgo de la población mexicana obesa debido a la utilización de medicamentos para tratar esta enfermedad a partir tres aspectos:

I.-Descripción de la muestra poblacional, II.-Distribución de los medicamentos y III.-características de las reacciones adversas.

5.2 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA POBLACIONAL.

La muestra poblacional está conformada por 506 notificaciones que se desglosan de la siguiente manera: 57 notificaciones corresponden al año 2007, 259 notificaciones son referidas al año 2008, 131 son del año 2009 y 59 están registradas en el período 2010-2011 (véase Figura. 1).

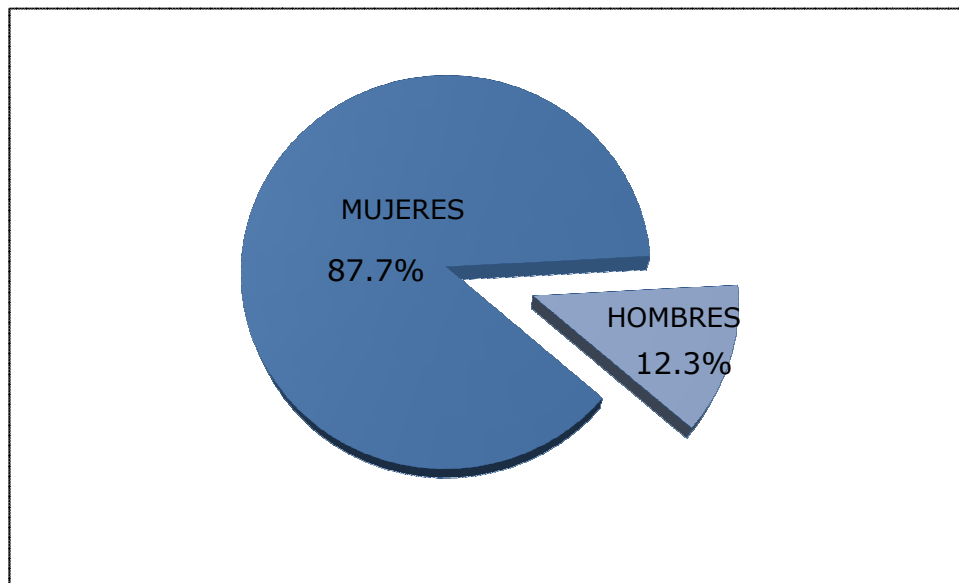


Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 1. Número de notificaciones colectadas en cada año del período 2007-2011.



Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables que aportan información acerca de las características de la población (sexo, edad, motivo de prescripción, peso y talla). Se cuenta con 506 notificaciones correspondientes a 506 pacientes de los cuales el 87.7% son mujeres y el 12.3% son hombres (véase Figura. 2).

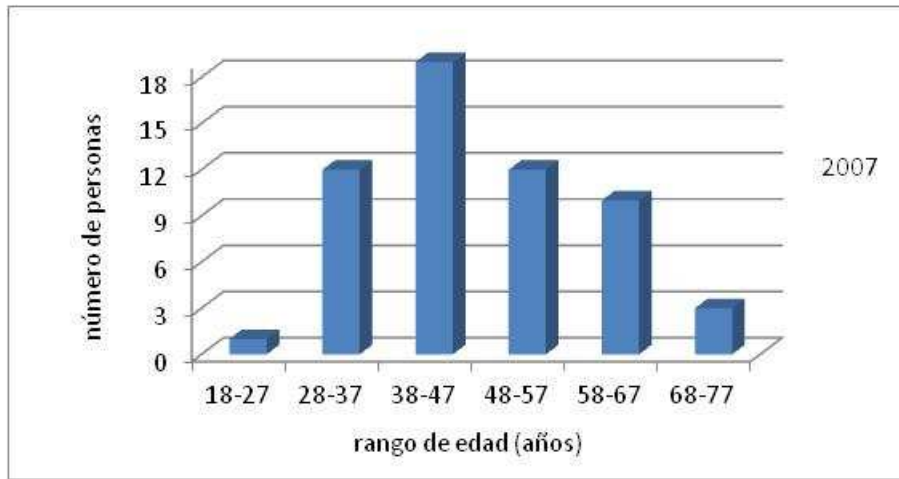


Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 2. Distribución de hombres y mujeres en la población total.

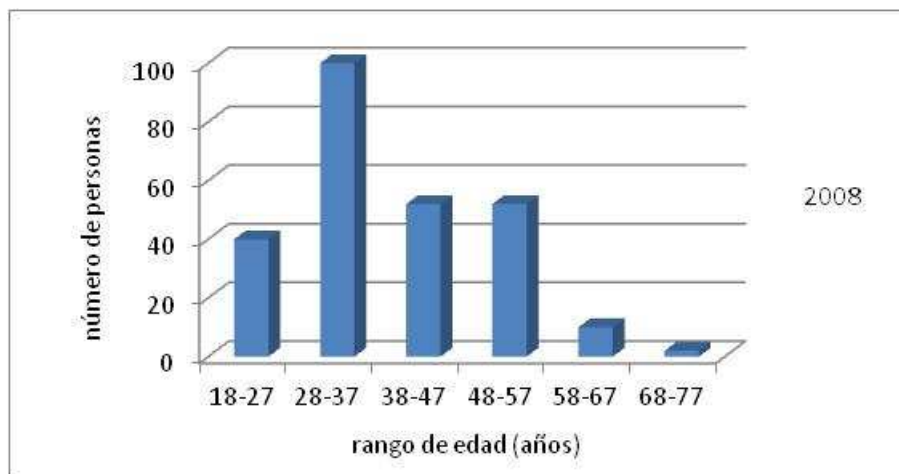
b). También se realizó una distribución respecto a la edad; en el año 2007 (véase Figura. 3) la mayoría de las personas que ingirieron medicamentos para tratar la obesidad oscilaban entre los 28 y los 57 años (75% de las personas), en el 2008 el 40% de la población tenía entre 28 y 37 años (véase Figura. 4). En cuanto al 2009 las edades del 74% de la población estaban entre los 28 y 57 años (véase Figura. 5). Para 2010-2011 el 75% de la población se encontró entre los 18 y 47 años (véase Figura. 6).





Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

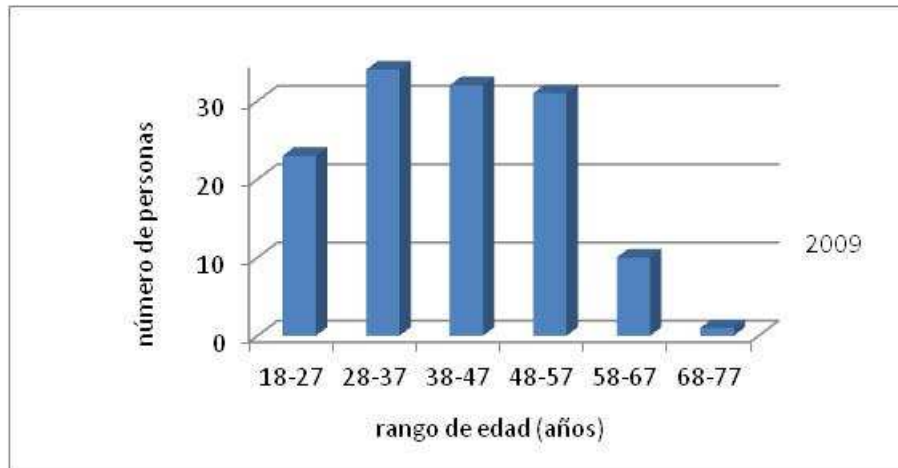
Figura. 3. Distribución de la población que utilizó fármacos para tratar la obesidad en el año 2007.



Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

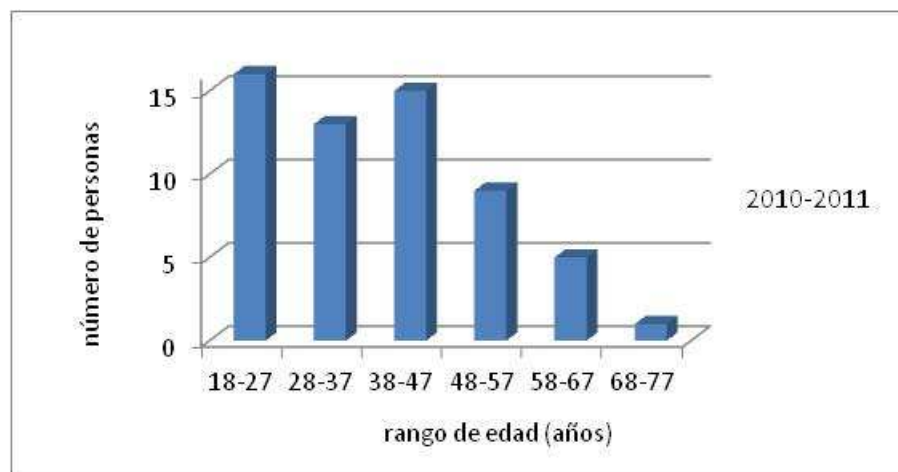
Figura. 4. Distribución de la población que utilizó fármacos para tratar la obesidad en el año 2008.





Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 5. Distribución de la población que utilizó fármacos para tratar la obesidad en el año 2009.

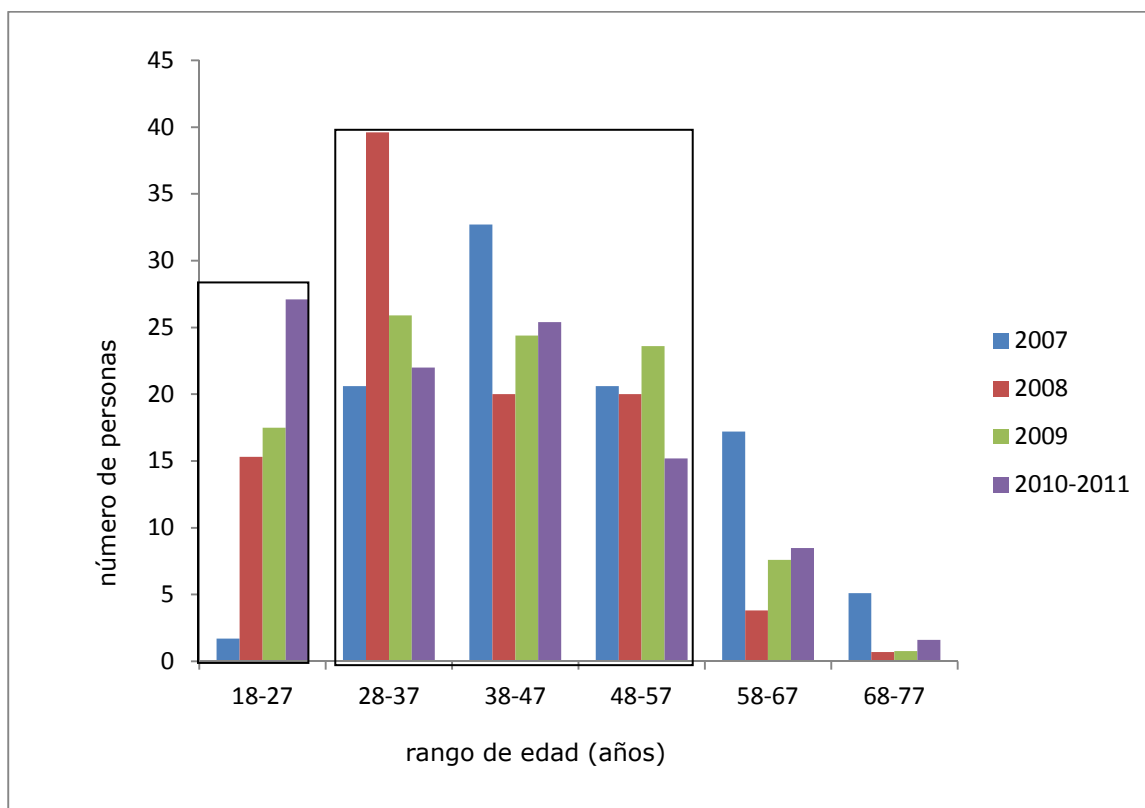


Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 6. Distribución de la población que utilizó fármacos para tratar la obesidad en el año 2010-2011.



Conjuntando la información del período 2007-2011, se puede resaltar que el rango de edad en que la mayoría de la población utiliza medicamentos para tratar la obesidad abarca tres décadas (a excepción del 2008 donde resalta sólo la década entre los 28 y 37 años). También es importante señalar que comparando 2007 y 2010 se puede notar que cada vez personas más jóvenes utiliza medicamentos para tratar la obesidad, en 2007 la mayoría comienza a los 28 años y en el 2010 a los 18 años (véase Figura. 7).

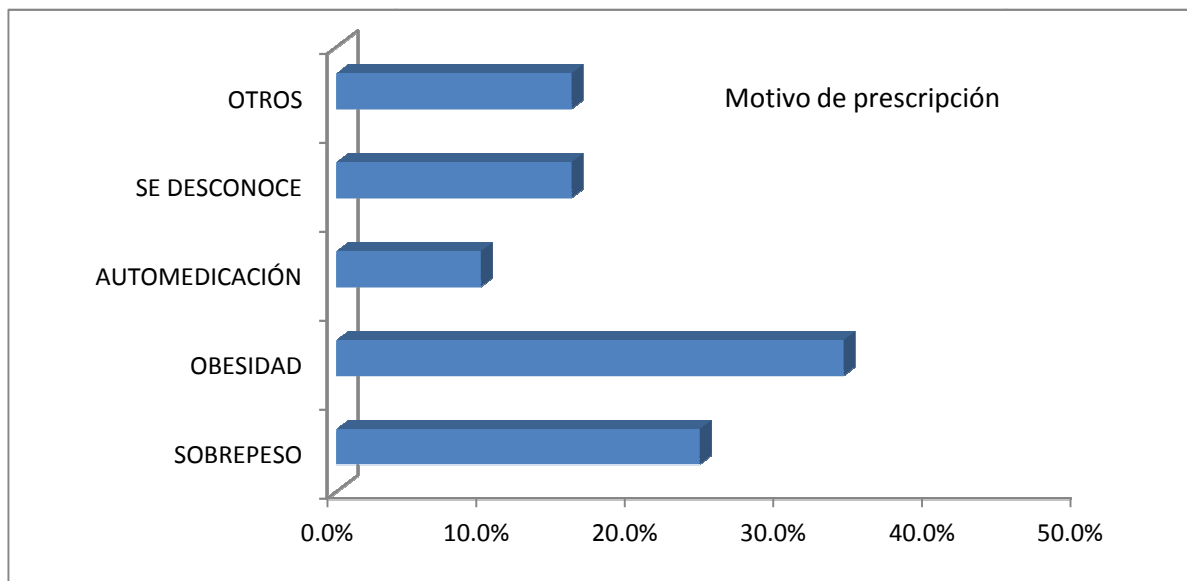


Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 7. Distribución de la población que utilizó fármacos para tratar la obesidad en el período 2007-2011.



Se colectó información acerca de los motivos de prescripción respecto a la administración de medicamentos para tratar la obesidad y se encontró que el 34.4% fue debido a obesidad, el 24.4% por sobrepeso, 9.7% de la población se automedicó, un 15.8% reporta que se desconoce el motivo y un 15.8% refiere otros motivos de prescripción (dislipidemia, cardioprotección, trastornos metabólicos, estudios clínicos, véase Figura. 8).

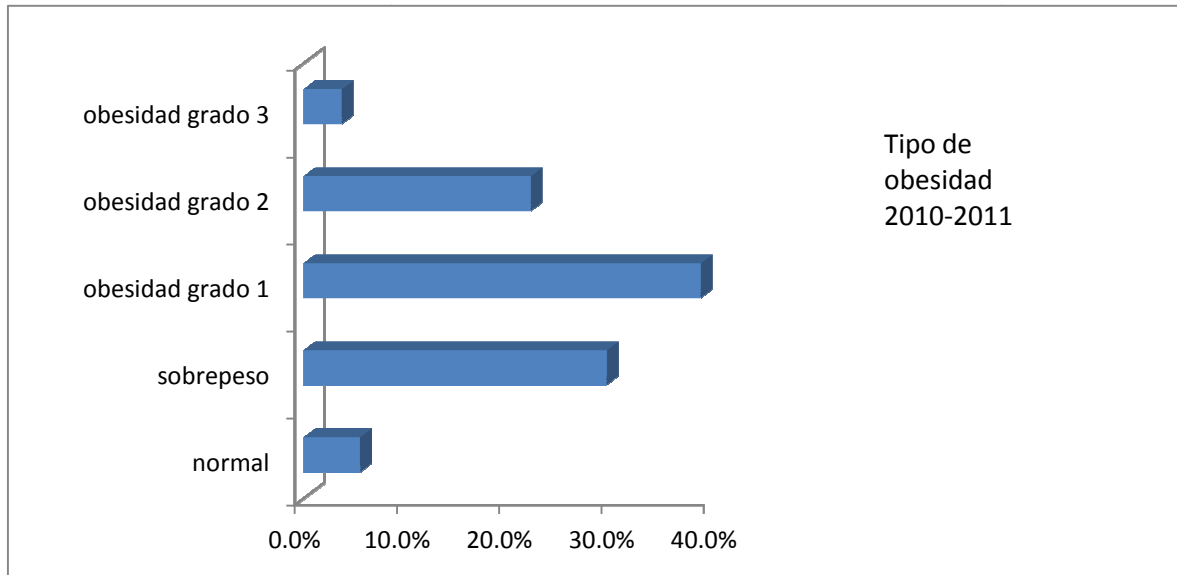


Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 8. Porcentaje respecto a los motivos de prescripción de medicamentos para tratar la obesidad en la población durante el período 2007-2011.

Con el fin de confirmar que la población presenta obesidad en alguno de sus grados (World Healty Organization, 2003) se utilizaron datos de peso y talla para calcular el IMC (índice de masa corporal), y pese a que sólo en el período 2010-2011 se encontraron los datos requeridos se consideró importante dar a conocer la información. Se encontró que el 38.8% presenta obesidad grado 1, el 29.9% presenta obesidad sobrepeso, el 22.2% presenta obesidad grado 2, un 5.5% no presenta obesidad y sólo el 3.7% presenta obesidad grado 3 (véase Figura. 9).





Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 9. Tipos de obesidad que presenta la población durante el período 2010-2011.

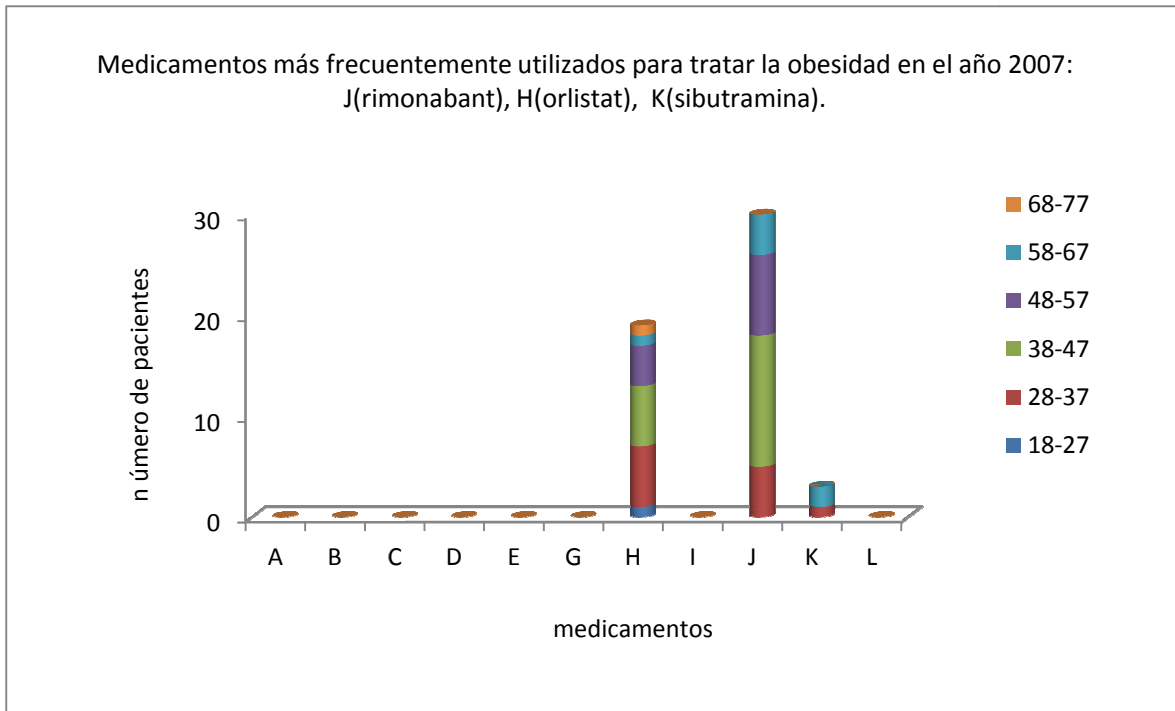
En resumen, la muestra poblacional (506 notificaciones) corresponde a pacientes en su mayoría mujeres cuyo rango de edad se amplió en el período 2010-2011, abarcando desde los 18 hasta los 57 años de edad. El motivo por el cual se les prescribió un medicamento para tratar la obesidad, fue principalmente obesidad y sobrepeso. De los tipos de obesidad que presentaron los pacientes en el año 2010-2011 fue en su mayoría de grado 1 y es tratable mediante farmacoterapia de acuerdo a la NOM-008-SSA3-2010 Para el manejo integral del sobrepeso y la obesidad.

5.3 DISTRIBUCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

Con el fin de identificar los medicamentos ofertados en México, se obtuvo una lista de 11: anfepramona, fenproporex, fenproporex combinado, fentermina, garcinia cambogia, extracto de konjac, orlistat, mazindol, rimonabant, sibutramina, thevetia peruviana cuya indicación terapéutica es tratar la obesidad. Se realizó una descripción de cada año y se encontró lo siguiente.



En el 2007 de los 57 pacientes, 35 se utilizaron rimonabant, 19 se utilizaron orlistat y 3 utilizaron sibutramina (véase Figura. 10).

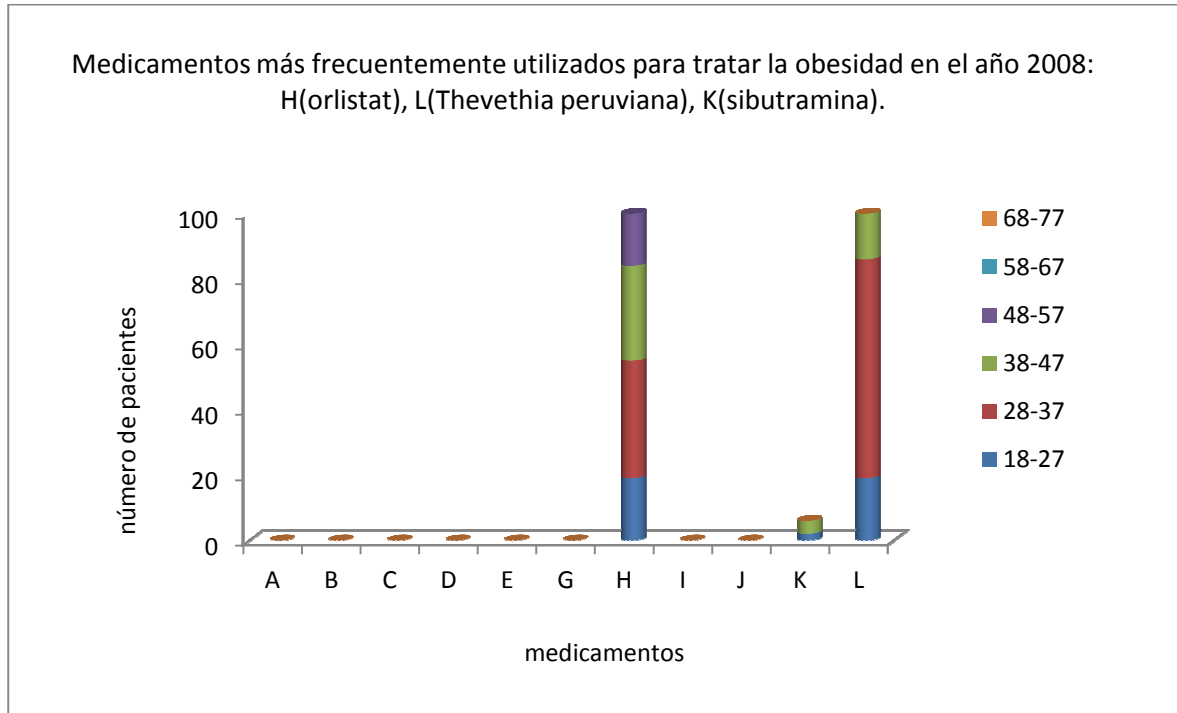


Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 10. Frecuencia de medicamentos utilizados en el año 2007

En el 2008 de un total de 259 casos, aparece una nueva opción thevethia peruviana teniéndose 136 casos con este medicamento, 117 casos en los que se sospecha de orlistat, y 6 casos en que utilizó sibutramina (véase figura 11).



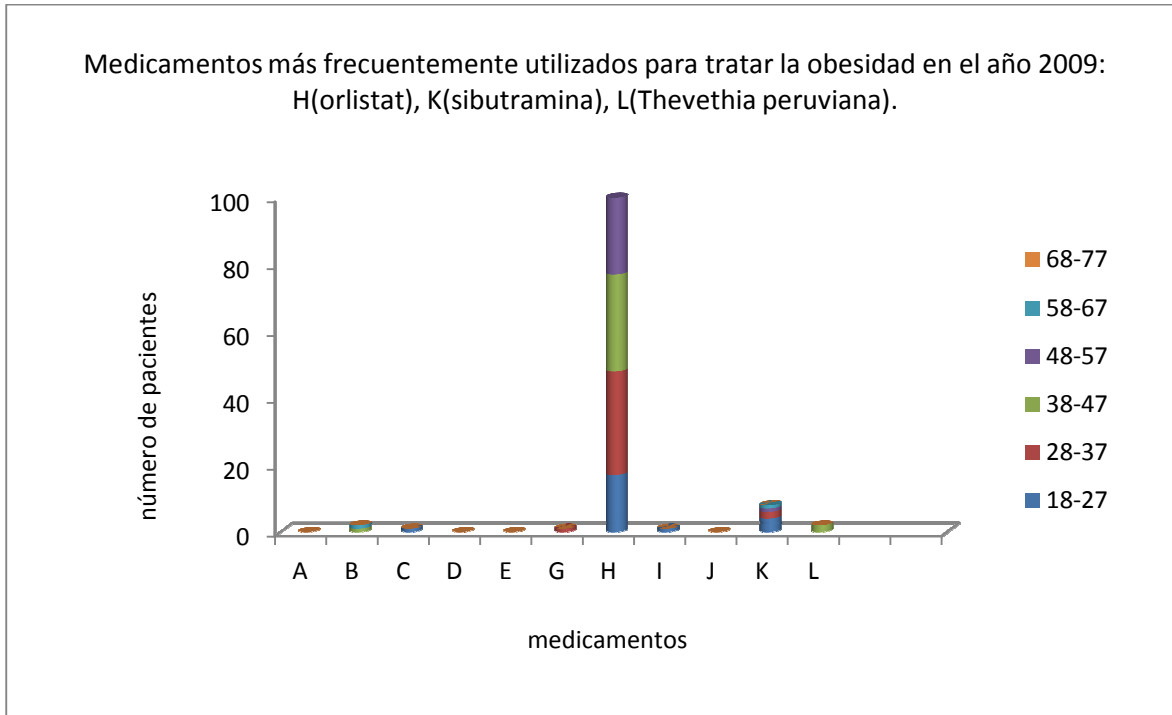


Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 11. Frecuencia de medicamentos utilizados en el año 2008

En 2009 se cuenta con 131 notificaciones y orlistat resalta de entre las opciones terapéuticas con 116 casos, en un segundo plano se encuentran sibutramina con 8 casos, thevethia peruviana con 4 casos, femproporex, extracto de konjac y mazindol con 1 caso (véase Figura. 12).



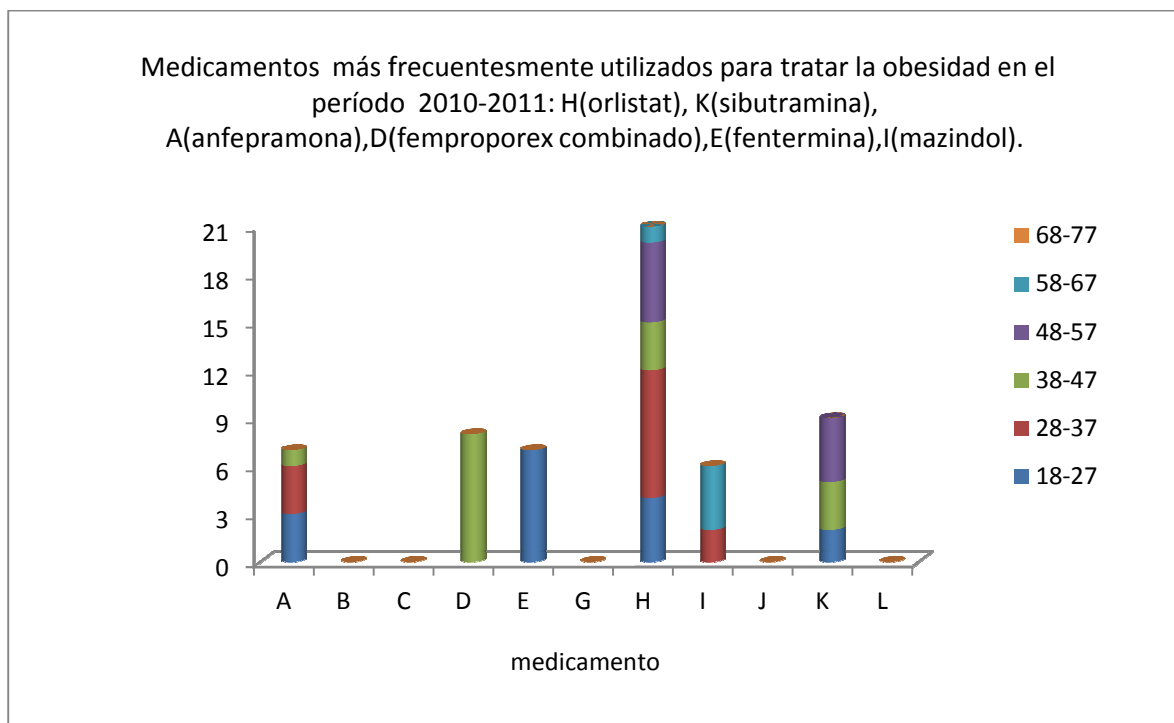


Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 12. Frecuencia de medicamentos utilizados en el año 2009

Finalmente en el período 2010-2011 la frecuencia estuvo ampliamente distribuida; de los 59 casos orlistat fue la opción terapéutica preferente con 22 casos, sibutramina aparece con 9 casos, fenproporex combinado con diazepam aparece en 8 casos, anfrepramona y fentermina aparecen en 7 casos cada cada uno y por último mazindol con 6 casos (véase Figura. 13).





Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 13. Frecuencia de medicamentos utilizados en el año 2010-2011

Respecto a la distribución de los medicamentos puede afirmarse que orlistat fue el medicamento de primera elección para tratar la obesidad y en segundo término rimonabant, aunque solamente tuvo auge en el año 2007, al igual que thevethia peruviana cuya preferencia sólo se observó en el año 2008. Asimismo, se observa que en el 2007 solamente tres medicamentos son reportados, en comparación con el período 2010-2011 en donde se aumentó el número de medicamentos.

5.4 CARACTERÍSTICAS DE LAS REACCIONES ADVERSAS

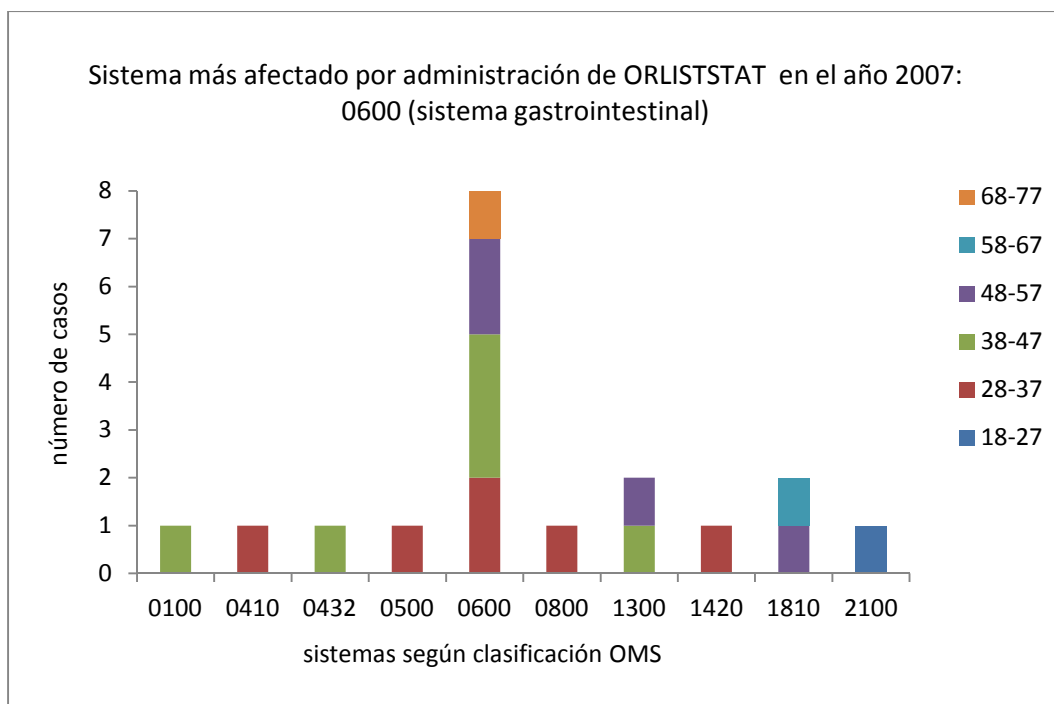
Las reacciones adversas reportadas en el período estudiado suman 2926, de éstas se seleccionaron 506 que pueden considerarse de riesgo para la población de acuerdo al siguiente criterio:



Con la finalidad de identificar las reacciones adversas con mayor impacto en la población, se procedió a comparar las reacciones adversas asociadas a los medicamentos usados con mayor frecuencia durante el período estudiado (orlistat, rimonabant, thevethia peruviana).

Se asignaron códigos numéricos de cada órgano-sistema según el tipo de reacción adversa de acuerdo a la clasificación de la OMS. (OMS, 2005)

Respecto a orlistat se encontró que en el año 2007, de un total de 19 casos el sistema gastrointestinal (0600) fue el más afectado contándose con 8 casos (véase Figura. 14).

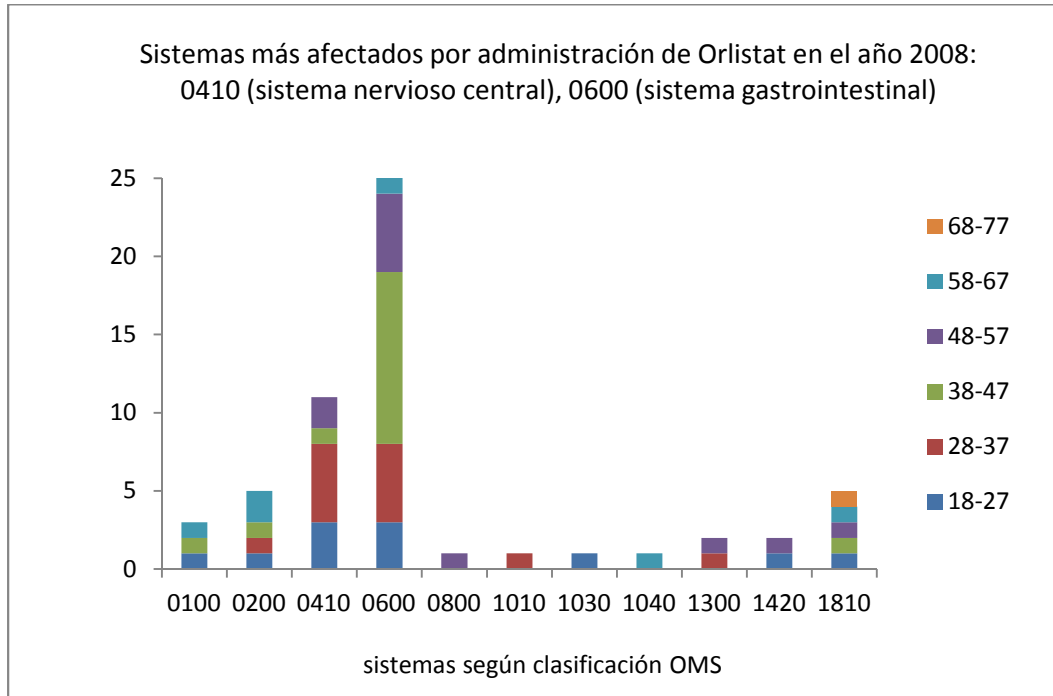


Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 14. Reacciones adversas asociadas a orlistat, en el año 2007

En el año 2008, de un total de 58 casos también se encontró más afectado el sistema gastrointestinal (0600) con 26 casos y en un segundo término el sistema nervioso central (0410) con 11 casos (véase Figura. 15).



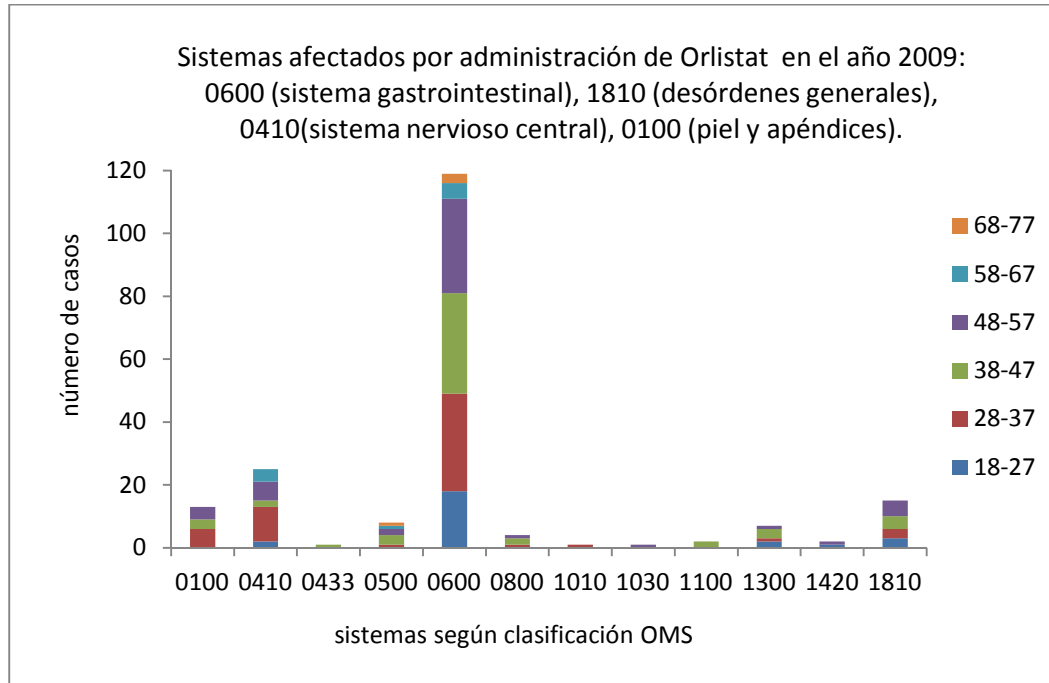


Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 15. Reacciones adversas asociadas a orlistat, en el año 2008

En 2009, se encontraron 198 casos, en los que las reacciones adversas más frecuentes afectaron en su mayoría al sistema gastrointestinal (0600) habiendo 119 casos, en segundo lugar de afectación está el sistema nervioso central (0410) con 25 casos (véase figura 16)



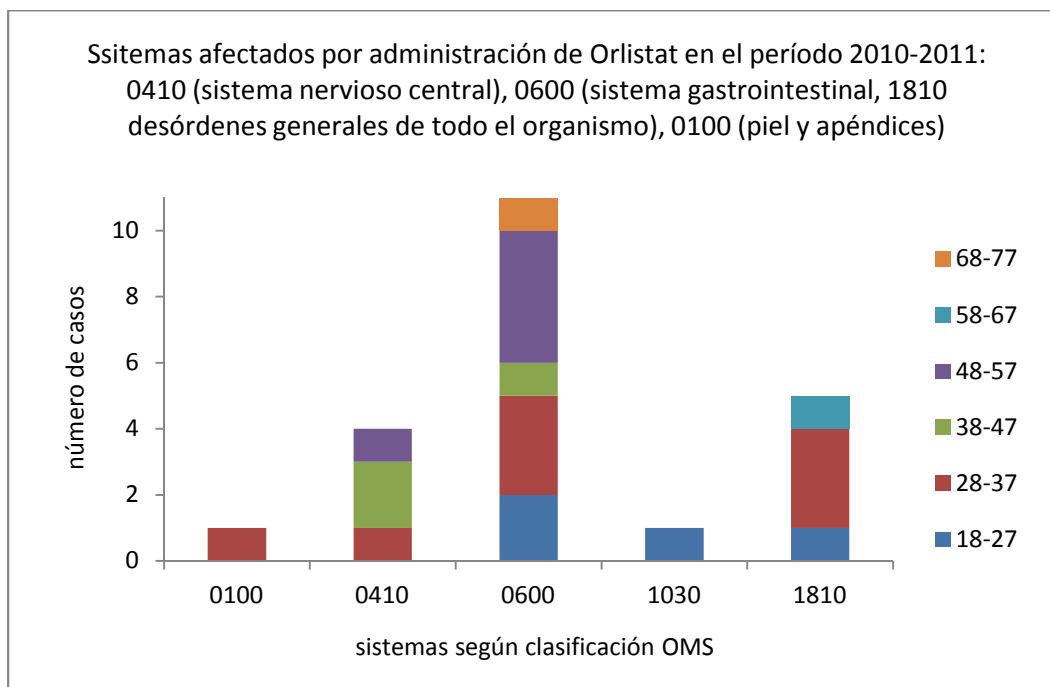


Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 16. Reacciones adversas asociadas a orlistat, en el año 2009

El período 2010-2011 tiene 22 casos, de los cuáles 11 informan afectación al sistema gastrointestinal (0600), 5 informan desórdenes generales del organismo (1810) y 4 refieren afectación al sistema nervioso central (0410) (véase Figura. 17).





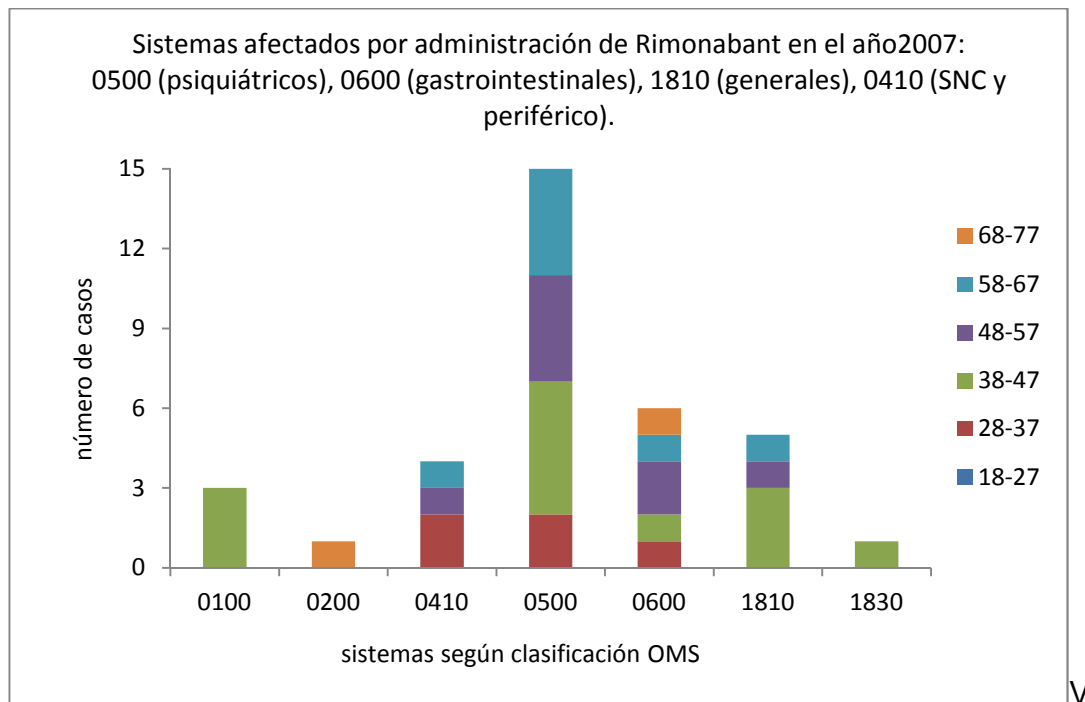
Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 17. Reacciones adversas asociadas a orlistat, en el período 2010-2011

Las reacciones adversas más frecuentes debido a la administración de orlistat durante el período 2007-2011 afectaron principalmente el sistema gastrointestinal (0600) y secundariamente ocurrieron desórdenes generales (1810) y afectaciones al sistema nervioso central (0410).

Rimonabant fue la opción terapéutica preferente en el año 2007 (32 notificaciones) y las reacciones adversas asociadas a este medicamento fueron en su mayoría desórdenes psiquiátricos (0500) (15 casos) y en segundo lugar afectaciones al sistema gastrointestinal (0600) (6 casos) (véase Figura. 18).



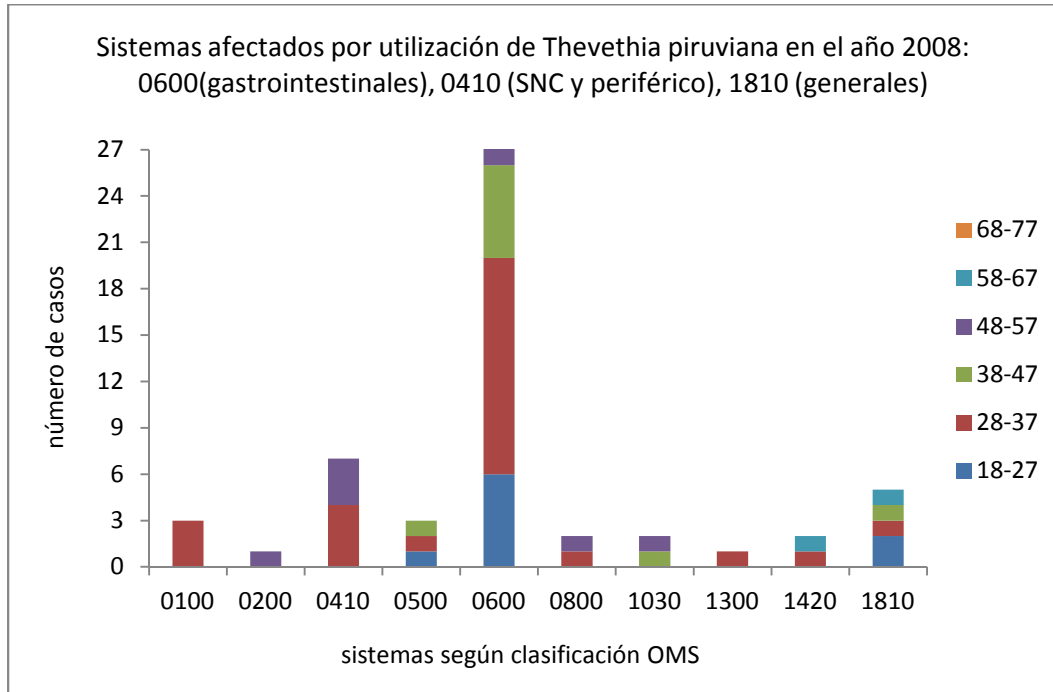


Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 18. Reacciones adversas asociadas a rimonabant en el año 2007

Thevethia peruviiana fue de los medicamentos con más notificaciones en el año 2008 (54 casos) de los cuales 28 casos refieren afectación al sistema gastrointestinal (0600) (véase Figura. 19).



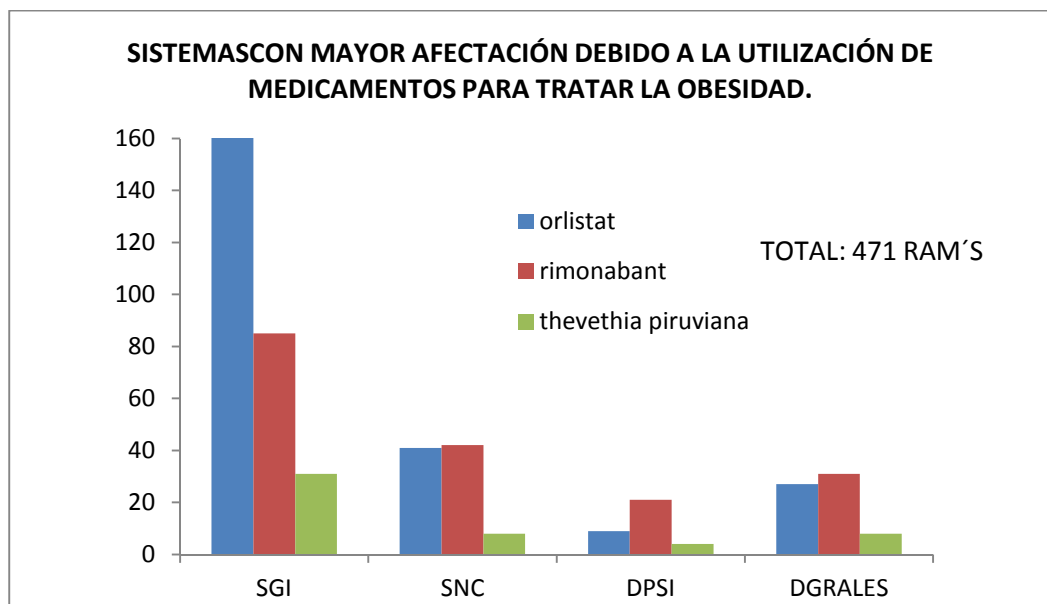


Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 19. Reacciones adversas asociadas a thevethia peruviana en el año 2008

De los sistemas afectados por las reacciones adversas asociadas a los medicamentos con mayor número de notificaciones (orlistat, rimonabant, thevethia peruviana) podemos afirmar que el sistema gastrointestinal, el sistema nervioso central así como los desórdenes psiquiátricos son las áreas más afectadas en los pacientes utilizaron los medicamentos mencionados (véase Figura. 20).





Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

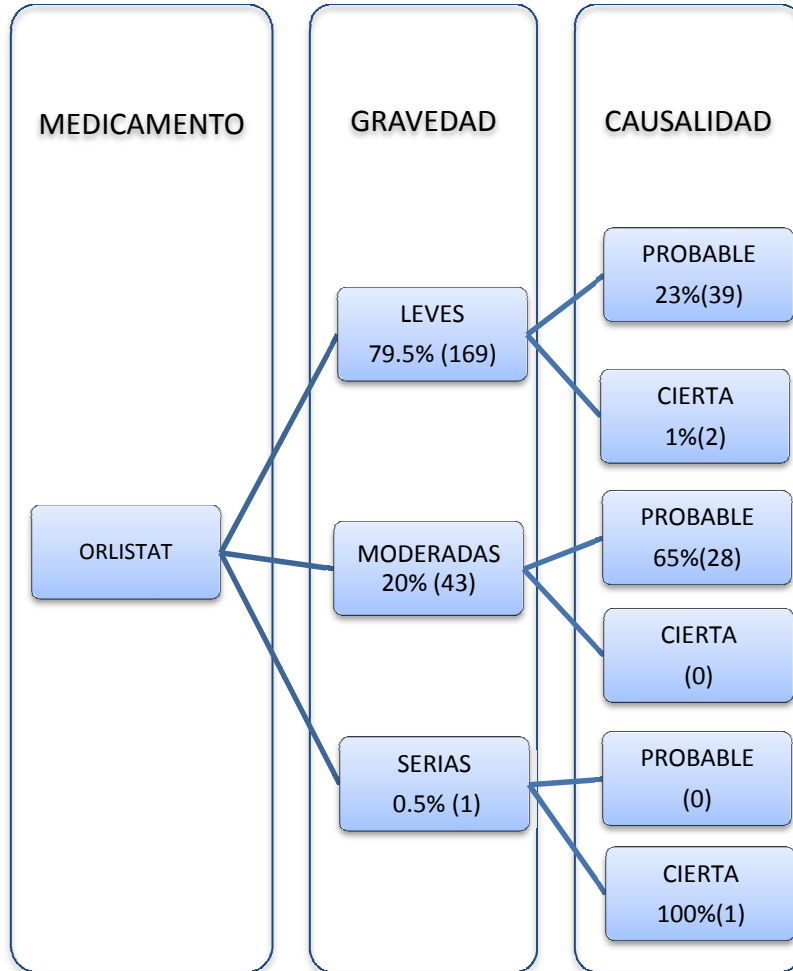
Figura. 20. Reacciones adversas más frecuentes en el período 2007-2011

5.5 GRAVEDAD Y CAUSALIDAD DE LAS REACCIONES ADVERSAS.

A partir de la información obtenida acerca de las reacciones adversas con mayor impacto en la población se procedió a conocer la gravedad y causalidad de las mismas, para con ello discernir el riesgo.

Para el caso de Orlistat, el 79.5% de las reacciones adversas son de categoría leve y sólo el 20% de éstas son probables; el 20% de las reacciones son moderadas y de ellas el 10% son probables; un 0.5% fueron evaluadas como serias, todas resultaron ciertas (véase Figura. 21).

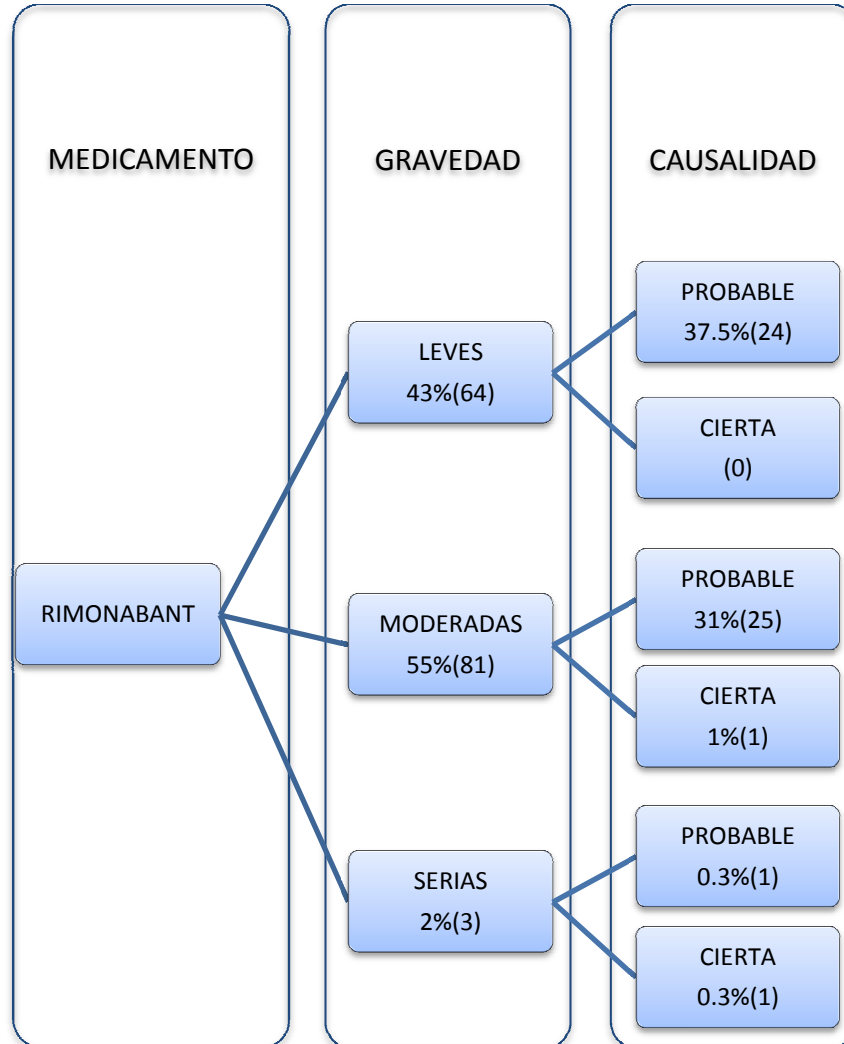




Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 21. Gravedad y causalidad de las reacciones adversas asociadas a Orlistat, período 2007-2011.

Respecto a Rimonabant se encontró que el 43% de las reacciones son leves y de ellas el 37.5% son probables y ninguna cierta; un 55% son de gravedad moderada de las cuáles el 31% son probable y un 1% son ciertas; en la categoría de serias se encontró un 2%, de ellas el 0.3% son probables el igualmente el 0.3% resultaron ciertas (véase Figura. 22).

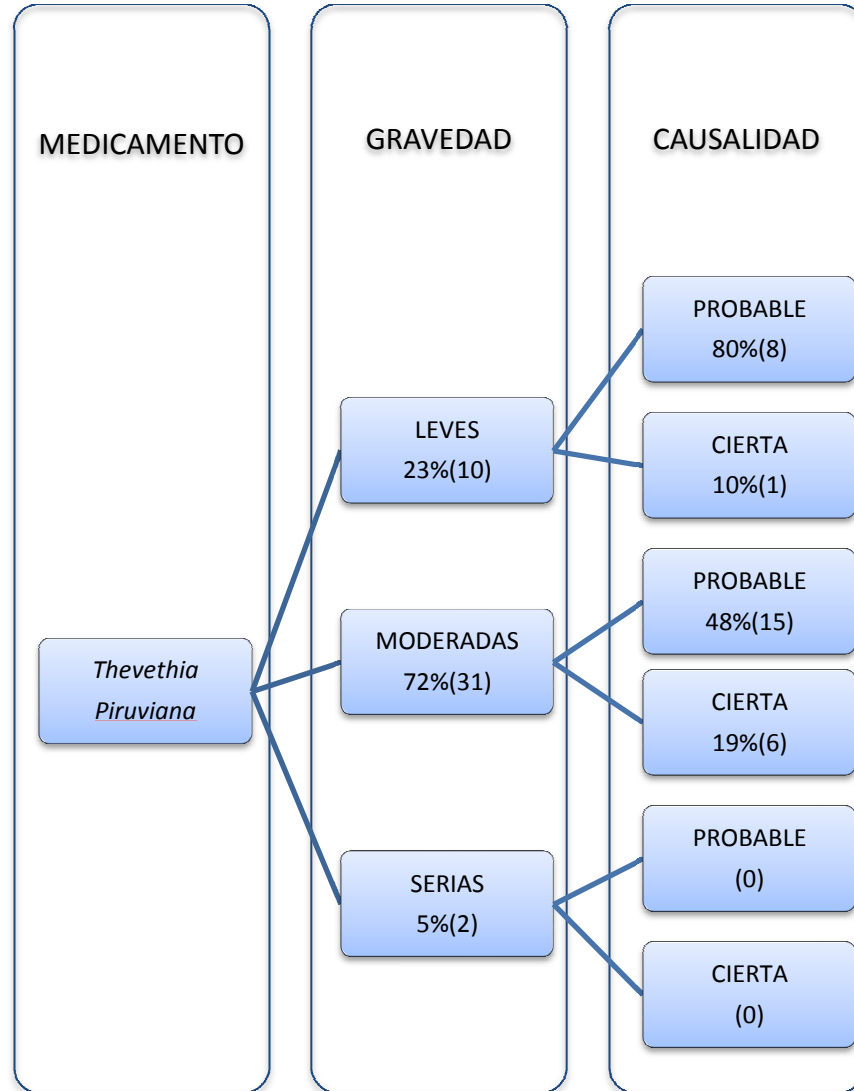


Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 22. Gravedad y causalidad de las reacciones adversas asociadas a Rimonabant, período 2007-2011.

En el caso de Thevethia peruviiana 23% de las reacciones adversas son leves y de ellas el 80% son probables y el 20% son ciertas; notoriamente el 72% de las reacciones son moderadas, de las cuales el 48% son probables y el 19% son ciertas; en cuanto a la categoría de serias del 5% encontradas ninguna es probable o cierta (véase Figura. 23).





Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 23. Gravedad y causalidad de las reacciones adversas asociadas a Thevethia peruviana, período 2007-2011.

En síntesis se puede afirmar que la mayoría de las reacciones adversas asociadas a Orlistat son de categoría leve y con baja probabilidad de ser atribuidas a este medicamento. En el caso de Rimonabant, prácticamente el 50% de las reacciones son leves y el 50% son moderadas aunque con probabilidad considerable (31%-37%) de ser atribuidas al



medicamento. Respecto a Thevethia peruviana es importante resaltar que en su mayoría las reacciones son de categoría moderada y con probabilidad de ser atribuidas al medicamento.

5.6 REACCIONES ADVERSAS (DATOS COMPLEMENTARIOS).

Para brindar un panorama más completo del impacto de las reacciones adversas en la población obesa a continuación se presentan datos complementarios referentes al tipo de notificación, fuente de información, el desenlace de la reacción adversa, qué ocurrió al interrumpir la administración del medicamento y también qué aconteció al readministrar el medicamento (en caso de haber acontecido).

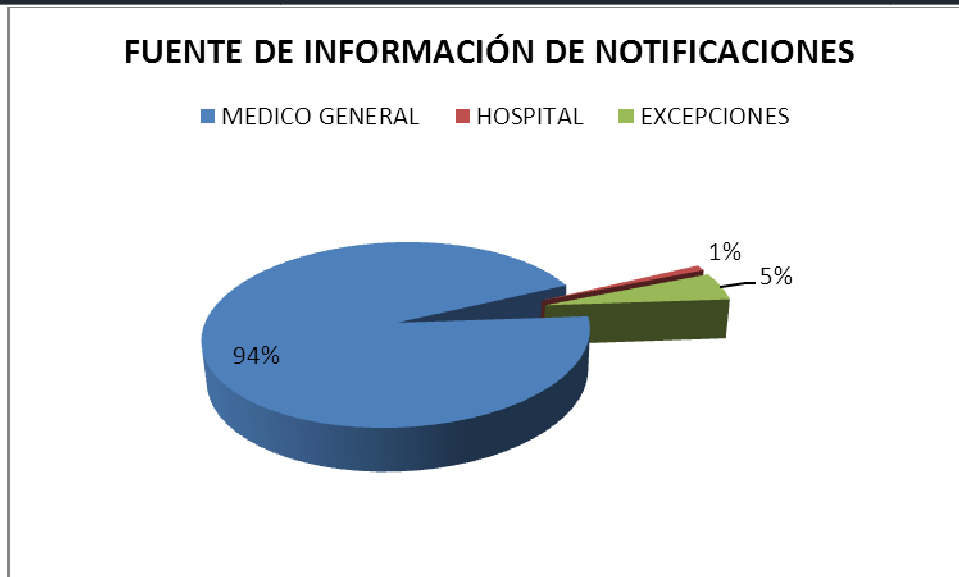
Tipo de notificación. De acuerdo a la normatividad en materia de Farmacovigilancia deben informar al Centro Nacional de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas tanto esperadas como inesperada que ocurran durante la atención médica, en los estudios clínicos, en estudios de Farmacovigilancia intensiva y en campañas de vacunación, por ello se designan tres tipos generales de notificación: espontánea, de estudio clínico y de monitoreo intensivo.

En el presente trabajo el 100% de las notificaciones son de tipo espontáneo.

Fuente de información de notificaciones. Se refiere a la procedencia de la información contenida en las notificaciones de sospecha de reacción adversa, la cual puede provenir de hospitales, fabricantes de medicamentos, profesionales de la salud (médicos generales, médicos especialistas, farmacéuticos, dentistas, enfermeros) y de los usuarios de los medicamentos (excepciones).

Para el caso de los medicamento para tratar la obesidad el 94% de las notificaciones provienen de médicos generales, el 5% provienen de los usuarios y el 1% de hospitales. (véase Figura. 24).





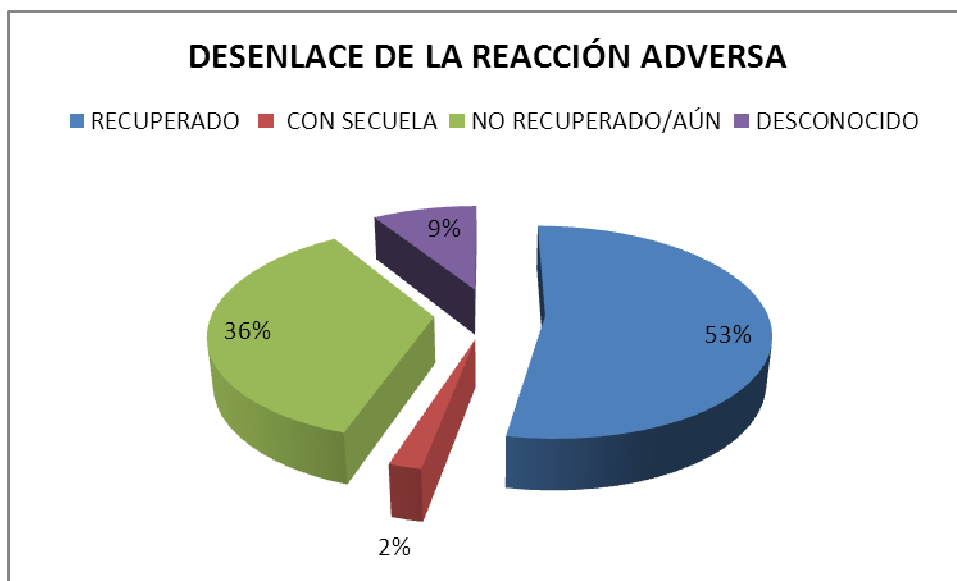
Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 24. Procedencia de las notificaciones de sospecha de reacción adversa, período 2007-2011.

Desenlace de la reacción adversa. Se tienen las siguientes posibilidades: paciente recuperado, recuperado con secuela, no recuperado o aún no recuperado, muerte atribuida a la reacción adversa, muerte con posibilidad de que el fármaco haya contribuido, muerte no relacionada al fármaco, o desconocimiento del desenlace.

En referencia a los medicamentos anti-obesidad se encontró que el 53% de los pacientes se recuperaron, el 36% aún no se recuperaba, el 2% se recuperó pero con secuela y del 9% se desconoce el desenlace.(véase Figura. 25)





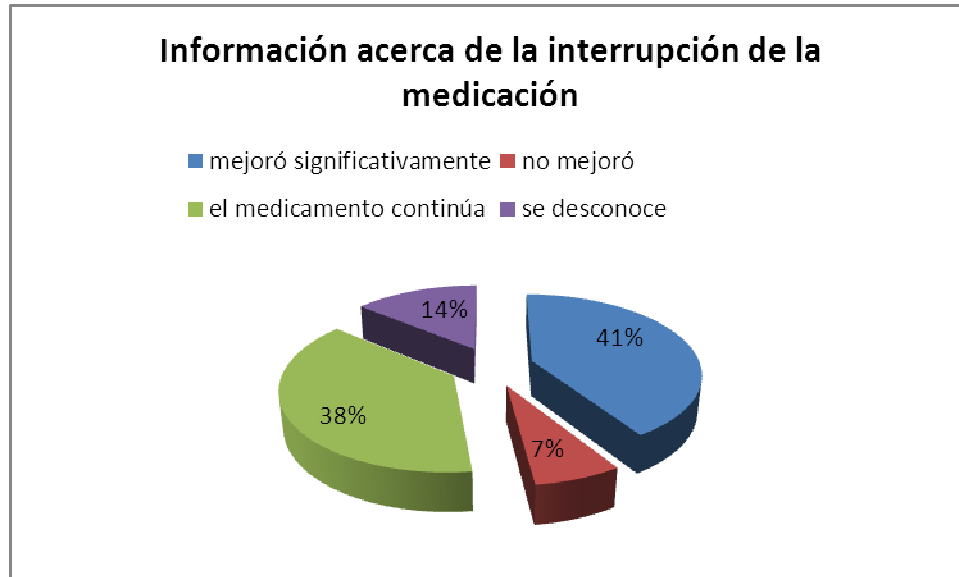
Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 25. Desenlace de las reacciones adversas ocurridas en pacientes que usaron medicamentos antiobesidad, período 2007-2011).

Interrupción de la administración. Se refiere a lo que ocurrió una vez que se presentó la reacción adversa y se decidió interrumpir la administración del fármaco las posibilidades son: el paciente mejoró significativamente, no mejoró, continúa con la administración del medicamento, se desconoce información al respecto.

En lo concerniente al presente trabajo se encontró que el 41% de los pacientes mejoró significativamente; el 38% continuó con la medicación a pesar de la reacción adversa, del 14% no se conoce la situación y el 7% no mejoró al interrumpir la administración (véase Figura. 26).





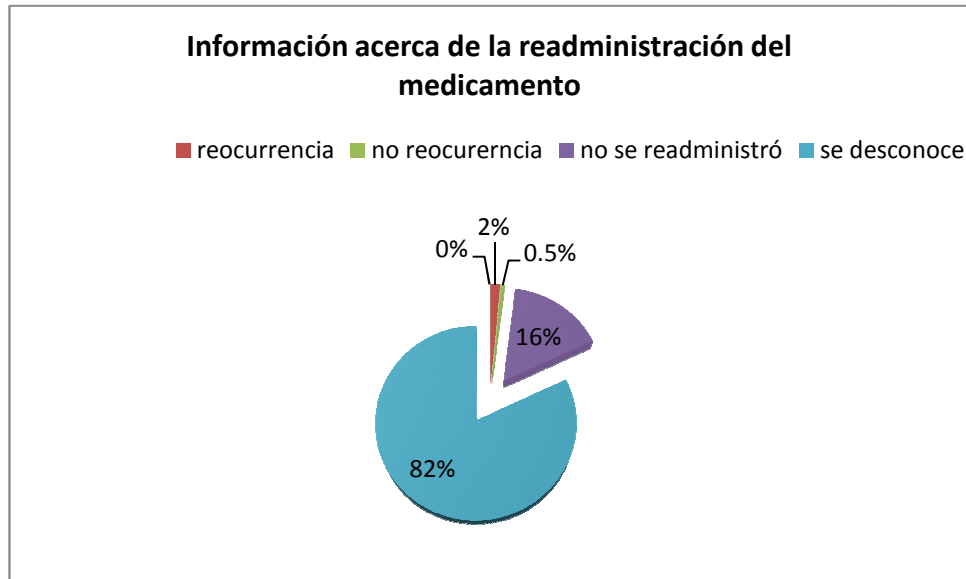
Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 26. Información acerca de la interrupción de la administración medicamentos para tratar la obesidad, período 2007-2011.

Readministración del medicamento. Ocurre cuando el paciente suspende la medicación y tiempo después la reinicia.

En los casos estudiados, del 82% no se conoce información al respecto, el 16% ni se readministró el medicamento, en sólo el 1% recurrieron los síntomas y en el 0.5% los síntomas no recurrieron (véase Figura. 27).





Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Figura. 27. Información acerca de lo que ocurre en la población al readministrarse medicamentos para tratar la obesidad, período 2007-2011.

Respecto a la información complementaria de las reacciones adversas se encontró que todas las notificaciones recibidas son de tipo espontáneo, los informantes son principalmente médicos generales, sólo la mitad de los pacientes que reacción adversa se recuperaron hasta el momento de la notificación, el 41% de los pacientes que suspendieron el medicamento mejoró significativamente y un 38% continuó el tratamiento a pesar de presentar la reacción adversa, de la mayoría no se conoce información sobre una readministración del fármaco.



Capítulo 6 *DISCUSIÓN*

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA POBLACIONAL

La notificación de sospechas de reacción adversa es la principal fuente de información sobre reacciones adversas a los medicamentos, por ello el número de notificaciones, así como la calidad de la información que contengan son determinantes en la práctica eficiente de la Farmacovigilancia. En México la Farmacovigilancia es una actividad que se incorporó a la COFEPRIS en el año 2001. Las notificaciones reportadas desde entonces han aumentado paulatinamente, en el período estudiado en el presente trabajo el número de notificaciones se describen a continuación. (COFEPRIS, 2012)

Tabla 1 Notificaciones recibidas en el CNFV

NOTIFICACIONES/ AÑO	2007	2008	2009	2010 -2011
Notificaciones de medicamentos para tratar la obesidad	168	564	300	93
Notificaciones totales ingresadas al CNFV	15,726	17,797	26,640	15,950(hasta el 30 oct 2010)
Porcentaje de notificaciones estudiadas	1.1%	3.2%	1.3%	0.6%

Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

De acuerdo con la tabla anterior, haciendo referencia a que se conocen al menos diez mil medicamentos diferentes, se espera que por cada medicamento exista un reporte de sospechas de reacción adversa de los pacientes expuestos a dicho medicamento, si tomamos en cuenta la cifra más alta de notificaciones, 26640, entre el número aproximado de medicamentos en el mercado, 10000, nos da un cociente de 2.6 notificaciones por cada medicamento suponiendo que hubiera al menos una notificación por cada medicamento, así se puede evidenciar claramente la infranotificación, es decir, el número de notificaciones recibidas es muy inferior al porcentaje de población que está expuesta a los medicamentos. A



pesar de que se ha promovido la notificación de sospechas de RAM's y que incluso la Farmacovigilancia forma parte de los puntos que integran el expediente de un medicamento y que la revisión de dicho documento es crucial para obtener un registro sanitario, no se cuenta con un número significativo de notificaciones tal que puedan considerarse parte de una muestra representativa de la realidad del país respecto a este tema y con ello puedan realizarse estudios de mayor profundidad que impacten significativamente en la vigilancia sanitaria de los medicamentos que se consumen en México.

Respecto a las notificaciones asociadas a medicamentos para tratar la obesidad, puede decirse que es una cifra coherente de acuerdo a lo comentado en el párrafo anterior. También puede evidenciarse que no hay una relación proporcional del número de notificaciones y la secuencia anual.

No se encontró una explicación del porqué la mayoría de los pacientes son de género femenino. La ampliación del rango de edad de las personas obesas en los últimos años (2008-2011) coincide con el aumento en el porcentaje de personas adultas con obesidad en México, según la encuesta nacional de salud el 71% de los mexicanos presenta sobrepeso u obesidad .y un 15% de ellos es población joven de entre 20 y 29 años. (ENSANUT, 2012) Se encontró que en general los pacientes que ingirieron medicamentos para tratar la obesidad sí presentaban algún grado de obesidad (restringido a 2010-2011 por falta de información), esto debido probablemente a que la fuente principal de las notificaciones son médicos generales que reportaron datos de peso y talla.

DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS

Aunque en el mercado exista una gran oferta de opciones para bajar de peso, son pocos los que cuentan con un registro sanitario el cuál es resultado de demostrar su eficacia y seguridad. De los medicamentos encontrados, tres de ellos fueron resaltados en este trabajo, a continuación se describen sus principales características (Drug treatment for obesity in the post-sibutramine era, 2011):



MEDICAMENTO	MECANISMO DE ACCIÓN	DOSIS	PRINCIPALES REACCIONES ADVERSAS	CONTRIBUCIÓN AL PROBLEMA DE OBESIDAD
Orlistat	Limita la absorción de grasa: inhibidor de la lipasa pancreática	120mg	Diarrea, flatulencia, dolor abdominal, dispepsia,	Único medicamento aprobado para usarse por períodos mayores a tres meses, en el tratamiento de la obesidad.
Rimonabant	Inhibidor del apetito: antagonista del receptor canabinoide CB1	20mg	Depresión, náusea, artralgia, diarrea	Medicamento usado en personas con obesidad que además padecen diabetes tipo 2 y/o dislipidemia.
Thevethia peruviana	Efecto diurético de mecanismo desconocido.	10mg	No reportadas en la literatura herbolaria.	De dudosa contribución.

Fuente: Elaboración propia a partir de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia del período 2007-2011.

Tabla 2 Principales características de los medicamentos estudiados.

A nivel mundial solamente Orlistat sigue de venta en el mercado (Micromedex), y de acuerdo con los resultados fue de preferente elección a partir del 2008, año en el cual Rimonabant fue retirado del mercado en Europa debido a efectos adversos a nivel psiquiátrico, en Estados Unidos nunca fue aprobada por la FDA. En el caso de Thevethia peruviana sólo se ha encontrado un comunicado preventivo en el que se exhorta a la comunidad a no consumir y reportar cualquier efecto adverso de un producto que contienen entre otros ingredientes Thevethia peruviana, este comunicado también fue publicado en el 2008.

Con esta información puede evidenciarse indirectamente que la actividad de Farmacovigilancia sí tiene un efecto en el consumo de los medicamentos, y que lo que ocurre a nivel mundial sí tiene un efecto en el país, sin embargo no existe información suficiente para realizar estudios de Farmacovigilancia que den sustento a la toma de acciones preventivas.



La divulgación de alertas, experiencias y tendencias de riesgo tienen un efecto directo en el consumo de los medicamentos para bajar de peso, y por consiguiente en la distribución de los medicamentos en el país.

CARACTERÍSTICAS DE LAS REACCIONES ADVERSAS.

Caracterizar una reacción adversa es la actividad más importante y determinante para la estimación del riesgo asociado a un medicamento.

En la tabla No. 2 se mencionan las reacciones adversas atribuidas a los medicamentos más frecuentes. A Orlistat se le relaciona con reacciones adversas que afectan el sistema digestivo, a Rimonabant con el sistema nervioso central así como trastornos psiquiátricos y a Thevethia peruviana no se ha reportado. Los resultados encontrados con respecto a Orlistat y Rimonabant coinciden con lo reportado anteriormente y con respecto a Thevethia peruviana se encontró que también afecta principalmente el sistema gastrointestinal.

La gravedad de las reacciones así como la causalidad es información para complementar el análisis, con ello se constata que la mayoría de las reacciones adversas asociadas a Orlistat son leves y sólo el 23% de las reacciones son probables, aunque un importante 20% fueron catalogadas como moderadas y probables (casi el 70% de las reacciones catalogadas como moderadas son probables). En el caso de Rimonabant se encontró información muy importante, poco más de la mitad de las reacciones adversas asociadas (55%) fueron clasificadas como moderadas y el 31% de ellas probables, esto puede dar indicio de lo que en Farmacovigilancia se conoce como señal e implica medidas de prevención y mayor investigación. Por último la información de Thevethia peruviana también resultó muy interesante pues el 72% de las reacciones son moderadas y de ellas el 48% son probables y el 20% son ciertas, esto también puede considerarse como una señal y tomar medidas preventivas.

Sobre toda la información analizada en este apartado es importante no perder de vista la infranotificación, es decir, el número de casos está muy por debajo de los casos reales que ocurren en el país. Si a esto se le suma la venta sin receta de estos medicamentos, además



de que actualmente el rango de edad de los casos de pacientes con reacciones adversas es más amplio, y que la obesidad es de las primeras causas de mortalidad en la población, es imperante la necesidad de hacer Farmacovigilancia constante en fármacos para bajar de peso.

SEGUIMIENTO DE LAS CONSECUENCIAS DE LAS REACCIONES ADVERSAS.

La notificación espontánea es la acción empleada en Farmacovigilancia con mayor eficacia en la recopilación de información sobre posibles reacciones adversas. Es voluntaria en todos los países, salvo en España y Francia donde la ley establece su obligatoriedad. Los resultados obtenidos en este trabajo provienen de información obtenida de notificaciones espontáneas, lo cual reafirma la eficacia de esta acción (J.M. Rodríguez Sasiain, depósito legal 2004) Las notificaciones colectadas fueron dadas a conocer a través de médicos generales principalmente, lo cual evidencia la colaboración médico-paciente con la autoridad sanitaria, sin embargo es importante resaltar que las políticas de salud en México no favorecen un manejo integral del riesgo.

El 53% de los pacientes que manifestaron una reacción adversa se recuperaron y el 36% se reportaron como aún no recuperados. El 46% mejoró notoriamente al suspender la medicación y el 38% continuó con el tratamiento a pesar de la reacción adversa presentada. Estos resultados muestran las secuelas de una reacción adversa en un paciente, y cualitativamente da una idea del balance riesgo/beneficio de los fármacos estudiados con enfoque en la población mexicana. Puede decirse que las reacciones son toleradas pues a pesar que un 36% de los pacientes no se recuperó de las reacciones adversas, continuó con la medicación.



Capítulo 7 *CONCLUSIONES*

Se conocieron las condiciones de riesgo asociados a las RAM's atribuidas a los medicamentos para tratar la obesidad en la población mexicana. Mediante un análisis estadístico descriptivo de 506 notificaciones se encontró que la mayoría de los pacientes son mujeres de entre 28 y 37 años de edad, aunque el rango se amplió en el 2010 de los 18 a los 57 años. En la mayoría el motivo de prescripción del medicamento fue obesidad. Los medicamentos de uso más frecuente fueron Orlistat, Rimonabant y Thevethia peruviana. Las reacciones adversas asociadas a estos medicamentos se relacionan con el sistema gastrointestinal, el sistema nervioso central, desordenes psiquiátricos y desordenes generales. La gravedad de estas reacciones se clasifica entre leves(60%) y moderadas(38%). La causalidad es en la mayoría posible(80%) y probable(18%). De la información complementaria se concluyó que todas las notificaciones son espontáneas, provienen de médicos generales, el 50% de los pacientes que manifestaron una reacción adversa se recuperó, un importante 38% continuó con la medicación a pesar de manifestar la reacción adversa.

El resultado de la evaluación es que no existe un riesgo potencial respecto a los fármacos estudiados, sin embargo sí se encontraron señales de alerta que motivan a tomar medidas preventivas.

Es importante considerar que es muy amplia la gama de opciones terapéuticas para tratar la obesidad si se consideran aquellas que no cuentan con registro sanitario o bien no hay información sobre reacciones adversas asociadas a estas opciones. Promover la notificación es el mejor elemento de ayuda de parte de la comunidad médico-científica en la mejora del uso de medicamentos para tratar la obesidad. El segundo mejor elemento es el adecuado seguimiento por parte de la autoridad sanitaria a la información recibida, así como una respuesta oportuna y preventiva.



Capítulo 8 *ANEXOS.*

Anexo A 1. Algoritmo de Naranjo

	SI	NO	NS	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Se produjo la RA después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿Mejóro la RA tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la RA tras readministración del fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la RA tras administrar placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
PUNTUACION TOTAL				
<p><u>Puntuación:</u> Definida: 9 ó más puntos. Probable: 5-8 puntos Posible: 1-4 puntos Dudosa: 0 ó inferior</p>				

Fuente: Copia proporcionada en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, 2010



Anexo A 2. Notificación de sospechas de reacción adversa

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COFEPRIS-04-017 AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE MEDICAMENTOS



No. DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)		NO. RUPA	
ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS. LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA			
1.- AVISO DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS.			
No. DE NOTIFICACIÓN (de acuerdo a origen)		No. DE NOTIFICACIÓN (general)	
No DE NOTIFICACIÓN (laboratorio)			
2.-DATOS DEL PACIENTE			
INICIALES DEL PACIENTE	FECHA DE NACIMIENTO	EDAD	SEXO
	AÑO MES DÍA	AÑOS MESES	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
			ESTATURA (cm) PESO (kg)
3.- DATOS DE LA SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA			
FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN	_____ DIA MES AÑO		
DESCRIPCIÓN SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA (INCLUYENDO LOS DATOS DE EXPLORACIÓN Y DE LABORATORIO)			
CONSECUENCIAS DEL EVENTO			
<input type="checkbox"/> RECUPERADO SIN SEQUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE-DEBIDO A LA REACCIÓN ADVERSA	<input type="checkbox"/> NO SE SABE	
<input type="checkbox"/> RECUPERADO CON SEQUELA	<input type="checkbox"/> MUERTE-EL FÁRMACO PUDO HABER CONTRIBUIDO		
<input type="checkbox"/> NO RECUPERADO	<input type="checkbox"/> MUERTE- NO RELACIONADA AL MEDICAMENTO		
4.- INFORMACIÓN SOBRE EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO			
NOMBRE GENÉRICO	DENOMINACIÓN DISTINTIVA	LABORATORIO PRODUCTOR	
NUMERO DE LOTE	FECHA DE CADUCIDAD	DOSIS	
VIA DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS DE LA ADMINISTRACIÓN		MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
	INICIO	TERMINO	
	DIA MES AÑO	DIA MES AÑO	
¿SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO SOSPECHOSO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE
¿DESAPARECIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE
¿SE DISMINUYÓ LA DOSIS?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
¿CUÁNTO? _____			
¿SE CAMBIÓ LA FARMACOTERAPIA?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
¿CUÁL? _____			
¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL READMINISTRAR EL MEDICAMENTO?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE
SI NO SE RETIRÓ EL MEDICAMENTO, ¿PERSISTIÓ LA REACCIÓN?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> NO SABE
5.- FARMACOTERAPIA CONCOMITANTE			
MEDICAMENTO	DOSIS	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FECHAS
			INICIO TERMINO
			DIA MES AÑO DIA MES AÑO
			MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN

Fuente: formato electrónico proporcionado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia, 2010



Capítulo 9 *BIBLIOGRAFÍA*

- Alvarez-Castro P., S.-A. S.-S. (2011). Función endócrina de la obesidad. 58(8).
- Barbonetti, S. (2014). *Evaluación de la permeabilidad e inhibición enzimática in vitro de los glicósidos a semilla Thevetia thevetioides*. México: UNAM.
- Centro Nacional de Farmacovigilancia. (2004). Recuperado el 15 de diciembre de 2011, de <http://www.cofepris.gob.mx/>
- Cheung, B. (2011). Drug treatment for obesity in the post-sibutramine era. 34(8).
- COFEPRIS. (2010). Recuperado el 18 de octubre de 2013, de <http://www.cofepris.gob.mx>
- COFEPRIS. (2012). Recuperado el 28 de abril de 2014, de <http://www.cofepris.gob.mx>
- ENSANUT. (2012). *ENCUESTA NACIONAL DE SALUD*. México: INEGI. Recuperado el 13 de Diciembre de 2014, de <http://www.inegi.org.mx>
- Farmacovigilancia, C. N. (s.f.). *Cofepris*. Recuperado el 16 de Julio de 2011, de Cofepris: http://www.cofepris.gob.mx/wb/cfp/antecedentes_farmaco
- Food and Drug Administration. (2012). The role of cardiovascular assessment in the pre and post-approval settings for drugs developed for the treatment of obesity. United States.
- García Rodríguez, F. (2008). *Disminución de peso corporal y control glicémico a 4 semanas con Rimonabant en pacientes pre-diabéticos de la consulta de medicina interna del hospital central sur de alta especialidad. Estudio piloto*. . México: UNAM.
- Gracia-Arnaiz, M. (2011). La obesidad como enfermedad, la obesidad como problema social.
- Guaraldi F., P. U. (2011). Predictors of weight loss and maintenance in patients treated with antiobesity drugs. 4.
- Guerrero Cansigno, E. (2011). *Revisión sobre el tratamiento para bajar de peso con orlistat*. México: UNAM.



- J.M. Rodríguez Sasiain, C. A. (depósito legal 2004). *Farmacovigilancia*. España: Universidad del País Vasco.
- Linquist, M. (s.f.). *Uppsalla Monitoring Center*. Recuperado el 30 de noviembre de 2011, de Uppsalla Monitoring Center: www.who-umc.org
- Novoa Alvarez, J. D. (2011). *Eficacia y seguridad de Orlistat en el tratamiento de la quilomicronemia*. México, DF: UNAM.
- OMS. (2002). The importance of Pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. Reino Unido.
- OMS. (2005). *Uppsalla Monitoring Center*. (OMS) Recuperado el 18 de Agosto de 2012, de Uppsalla Monitoring Center: <http://www.umc-products.com/graphics/3149.pdf>
- OMS. (s.f.). *Uppsalla monitoring center*. (OMS) Recuperado el 30 de Julio de 2013, de Uppsalla monitoring center: www.who.int/topics/risk_factors/es
- Organización Panamericana de la Salud. (s.f.). *Red panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica*. Recuperado el 2 de diciembre de 2010, de Red panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica: <http://www.paho.org/hq/index>
- Philippe Chaput J., T. A. (2010). Well-being of obese individuals:therapeutic perspectives. 2(12).
- S. d. (2006). *Encuesta Nacional de Salud 2006*. México: Secretaría de Salud.
- Salud, S. d. (2002). Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia. México: Secretaría de Salud. Obtenido de COFEPRIS.
- Scarsella C., D. J. (2003). Treatment of obesity: tha need to target attention on high-risk patients characterized. 19(1). Obtenido de World Healty Organization.
- Secretaría de Salud y El Instituto Nacional de Salud Pública. (s.f.). *INEGI*. Recuperado el 28 de noviembre de 2014, de INEGI: www.inegi.org.mx
- Tuomo R., Z. A. (2006). The human obesity gene map. 14(4).



World Health Organization. (2011). *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. Ginebra: WHO.

