

Retirada de los anorexígenos fenfluramina y dexfenfluramina

El pasado mes de septiembre la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS) y el laboratorio Servier anunciaron la retirada del mercado de las especialidades Ponderal® y Dipondal®. Los fármacos que contienen son, respectivamente, fenfluramina y dexfenfluramina, dos anorexígenos que han sido ampliamente utilizados en todo el mundo —sobre todo en Europa— para el tratamiento de la obesidad. La decisión estuvo motivada por el riesgo de que estos fármacos puedan inducir graves lesiones valvulares cardíacas.^{1,2}

Antecedentes

Desde hace tiempo se sabe que los anorexígenos pueden producir hipertensión pulmonar primaria. Durante los años sesenta se había descrito que uno de estos fármacos, el aminorex, había sido el causante de una serie de casos de esta grave enfermedad en Suiza, Alemania y Austria.³ Desde la comercialización de la fenfluramina y la dexfenfluramina se han descrito diversos casos de hipertensión pulmonar primaria asociados al uso de estos fármacos,⁴ y más recientemente un estudio de casos y controles mostró que los pacientes que habían tomado uno de los anorexígenos derivados de la fenfluramina presentaban un riesgo 6,3 veces superior de hipertensión pulmonar primaria respecto a los que no los habían tomado.⁵ Este riesgo aumentaba a 23 veces si los fármacos se habían tomado durante 3 meses o más. Al suspender su administración el riesgo disminuía.

A raíz de estos resultados, el Comité de Especialidades Farmacéuticas de la UE (CPMP) hizo públicas unas recomendaciones para restringir el uso

de todos los anorexígenos de acción central.⁶ El CPMP hizo notar que su uso sólo se considera indicado en caso de obesidad marcada, es decir, con un IMC 30 kg/m² que no haya respondido a una dieta de adelgazamiento adecuada. Además, advertía que se debe tener en cuenta que un tratamiento largo se asocia a un riesgo más elevado de hipertensión pulmonar y que médicos y pacientes deben conocer este riesgo. En Canadá y Estados Unidos se tomaron medidas similares.⁶

Los nuevos hallazgos

En julio de este año investigadores de la Clínica Mayo notificaron a la *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana que habían identificado 24 casos de anomalías valvulares cardíacas en pacientes tratadas simultáneamente con los anorexígenos fenfluramina y fentermina (en medicamentos separados).⁷ Todas presentaban síntomas y el ecocardiograma mostró afectación valvular. Ninguna de ellas tenía historia previa de cardiopatía. Ocho presentaban también hipertensión pulmonar primaria y cinco tuvieron que ser intervenidas quirúrgicamente. Los hallazgos histopatológicos recordaban los del síndrome carcinoide o la valvulopatía inducida por ergotamina. Aunque no se conoce del todo el mecanismo de la afectación valvular, se cree que, análogamente a lo que sucede en caso de síndrome carcinoide, estaría causada por las concentraciones elevadas de serotonina circulante características de esta enfermedad.⁷ Hay pocos datos experimentales que expliquen estas lesiones. Recientemente, sin embargo, se ha observado en un modelo *in vitro* que la perfusión de estos anorexígenos induce vasoconstricción pulmonar a

Cronología de los acontecimientos

- 18 de julio 1996 Un estudio de casos y controles muestra un incremento del riesgo de hipertensión pulmonar primaria asociado al uso de anorexígenos derivados de la fenfluramina.⁵ El CPMP recomienda restringir el uso de todos los anorexígenos de acción central.⁶
- 8 de julio 1997 Se identifican 24 casos de anomalías valvulares cardíacas en pacientes tratadas simultáneamente con los anorexígenos fenfluramina y fentermina.⁷ La FDA norteamericana solicita públicamente la notificación de posibles casos.¹⁰
- 27 de agosto 1997 Se conocen nuevos casos de anomalías valvulares cardíacas en pacientes tratados con estos anorexígenos, algunos de ellos con fenfluramina o dexfenfluramina sola.¹¹⁻¹³
- 12 de septiembre 1997 La FDA presenta los datos sobre ecocardiogramas anormales en 92 de 291 pacientes asintomáticos tratados con fenfluramina o dexfenfluramina (incidencia de cerca de un 30%), la mayoría de los casos en combinación con fentermina.¹⁴
- 16 de septiembre 1997 Se hace pública la retirada de estos anorexígenos en todo el mundo. En España, la DGFP y el laboratorio Servier anuncian la retirada del mercado de las especialidades que contienen fenfluramina o dexfenfluramina, pero no da ninguna recomendación concreta sobre lo que deben hacer los usuarios de estos medicamentos.

través de la inhibición de la corriente de potasio de las células del músculo liso de los vasos, un mecanismo similar al de la hipertensión pulmonar asociada a la hipoxia.^{8,9}

En las semanas siguientes, y después de que la FDA solicitara públicamente más notificaciones de posibles casos,¹⁰ se conocieron otros nuevos.¹¹⁻¹³ El 12 de septiembre la FDA disponía ya de nuevos datos sobre ecocardiogramas anormales en cerca de un 30% de pacientes asintomáticos usuarios de estos fármacos procedentes de cinco centros de los Estados Unidos.¹⁴ De los 291 pacientes asintomáticos que habían recibido fenfluramina o dexfenfluramina durante un período de hasta 24 meses, en la mayoría de los casos en combinación con fentermina, 92 presentaban regurgitación aórtica o mitral. Dado este porcentaje tan elevado, la FDA solicitó a los laboratorios fabricantes que retiraran del mercado las especialidades que contienen fenfluramina o dexfenfluramina. Estos laboratorios calificaron la decisión de «medida cautelar» y consideraron prudente retirarlas, en los Estados Unidos y en todo el mundo, aunque decían que la serie no tenía controles y que no se sabía si los pacientes afectados ya sufrían la valvulopatía antes de tomar estos fármacos.¹⁴

Toxicología, utilidad, secretismo

Estos acontecimientos plantean algunas preguntas y consideraciones. En primer lugar, no se ha informado sobre los resultados de los estudios toxicológicos experimentales en animales, que se tuvieron que hacer necesariamente antes de la comercialización de estos fármacos. Muy probablemente las lesiones valvulares, mediadas aparentemente por la serotonina, ya se podían haber identificado en animales. Este caso pone de manifiesto la necesidad de acabar con el secretismo, de los laboratorios y de las autoridades sanitarias, referente a la documentación científica aportada para obtener el registro de un nuevo medicamento.¹⁵

Por otro lado, conviene preguntarse de qué poblaciones se habla cuando se considera la relación beneficio/riesgo del tratamiento de la obesidad con fármacos anorexígenos. La obesidad es un problema crónico, que se asocia a un incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus e insuficiencia cardíaca). La reducción de peso sólo es beneficiosa si es duradera. Los ensayos clínicos con anorexígenos han sido de muy corta duración, y el más largo duró un

año. Además, es muy poco probable que estos fármacos pudiesen mantener la reducción del peso de manera indefinida. De hecho, ya se sabía que 1 a 3 años después de haber dejado de tomarlos los pacientes recuperaban el peso perdido. Por otra parte, un estudio epidemiológico prospectivo en la población de Framingham demostró que las oscilaciones de peso en los obesos confieren un riesgo adicional de morbilidad cardiovascular.¹⁶ Esta consideración plantea problemas de práctica médica referentes a la necesidad que había de seleccionar muy cuidadosamente y de manera restrictiva, los pacientes que podían obtener un beneficio con estos fármacos.

Finalmente, y dado que el riesgo encontrado en Estados Unidos es muy alto, de un 30%, nos preguntamos si las autoridades sanitarias se deberían dirigir a los usuarios de estos fármacos para informarles de este problema y recomendar qué hacer. De hecho, el CPMP hace recomendaciones pero no tiene canales informativos previstos para darlas a conocer a los prescriptores dispensadores o usuarios. En España, sin ni siquiera reunir la Comisión Nacional de Farmacovigilancia, la DGFP ha publicado una «Nota informativa», de distribución muy restringida, en la que anuncia que se han «inmovilizado» estos medicamentos y recomiendan «a los pacientes en tratamiento que suspendan su administración y se pongan en contacto con su médico». Tampoco parece que se haya enterado mucha gente.

Por otro lado, no se sabe si los otros anorexígenos comercializados en España, como la anfepramona (Delgamer®), el clobenzorex (Finedal®) y el fenproporex (Antiobes retard®, Dicel®, Grasmin® y Tegiseq®), que no han sido objeto de los estudios citados, se asocian también a un riesgo de lesiones valvulares y de hipertensión pulmonar primaria. Además, dos nuevos anorexígenos que estaban a punto de comercializarse en Estados Unidos, la sibutramina y el orlistat, han tenido problemas de aprobación porque se han asociado a algunos casos de hipertensión y de cáncer de mama, respectivamente.^{1,17}

Conclusiones

Los anorexígenos fenfluramina y dexfenfluramina han sido recientemente retirados del mercado en todo el mundo, porque se ha descubierto un riesgo, de momento de incidencia no cuantificada pero probablemente alta, de graves lesiones valvulares cardíacas. De momento las autoridades sanitarias no han informado adecuadamente a los profesionales sanitarios ni a los pacientes, ni tampoco se

ha decidido si hay que someter a los usuarios de estos fármacos a alguna exploración específica. Tampoco se ha hecho ninguna recomendación sobre otros anorexígenos de acción central, como anfepramona, clobenzorex y fenproporex, que continúan estando presentes en el mercado farmacéutico español.

Estos hechos obligan al médico que diagnostique un nuevo soplo o una afectación valvular a preguntar por el uso pasado de anorexígenos, a confirmar o descartar la presencia de lesiones valvulares con exploraciones complementarias, y, si se han producido, a notificar el caso al Centro de Farmacovigilancia (con tarjeta amarilla o al teléfono [93] 427.46.46). En principio, y hasta que no se disponga de más información, también obligan a suspender cualquier tratamiento con anorexígenos de acción central, debido a su pobre relación beneficio/riesgo.

Bibliografía

1. Anónimo. *Scrip* 1997;2268:17.
2. Anónimo. *Scrip* 1997;2270:20-1.
3. Gurtner HP. *Cor Vasa* 1985;27:160-71.
4. Davis R, Faulds D. *Drugs* 1996;52:696-724.
5. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. *N Engl J Med* 1996;335:609-16.
6. Anónimo. *WHO Drug Information* 1996; 10:187-8.
7. Connolly HM, Crary JL, Mc Goon MD, et al. *N Engl J Med* 1997;337:581-8.
8. Weir EK, Reeve HL, Huang JM, et al. *Circulation* 1996;94:2216-20.
9. Curfman GD. *N Engl J Med* 1997;337: 629-30.
10. Nightingale SL. *J Am Med Assoc* 1997; 278:379.
11. Graham DJ, Green L. *N Engl J Med* 1997; 337:635.
12. Cannistra LB, Davis SM, Bauman AG. *N Engl J Med* 1997;337:636.
13. Anónimo. *Scrip* 1997;2264:20.
14. Ault A. *Lancet* 1997;350:867.
15. Tonks A. *Br Med J* 1994;309:831.
16. Lissner L, Odell PM, D'Agostino RB, et al. *N Engl J Med* 1991;324:1839-44.
17. Anónimo. *Scrip* 1997;2264:18-9.

Lo que se debe notificar

Es conveniente notificar cualquier efecto adverso observado en la atención hospitalaria y extrahospitalaria, y en particular los siguientes:

- Todas las sospechas de reacciones **graves, mortales** o que sean **malformaciones congénitas**.
- Todas las sospechas de reacciones en pacientes tratados con **fármacos de reciente introducción en terapéutica**, como los siguientes:

Antivíricos:	famciclovir (Famvir®), valaciclovir (Valtrex®, Viroval®)
Antifúngicos:	amorolfina (Locetar®, Odenil®), flutrimazol (Cutimian®, Flusporan®, Funcenal®, Micetal®), omoconazol (Afongam®, Fongamil®)
Neurología:	felbamato (Taloxa®), gabapentina (Neurontin®), ropinirol (Requip®), tacrina (Cognex®)
Ginecología/Obstetricia:	cabergolina (Dostinex®), quinagolida (Norprolac®), tibolona (Boltin®)
Antidepresivos y antipsicóticos:	citalopram (Prisdal®, Seropram®), mirtazepina (Rexer®), nefazodona (Dutonin®), olanzapina (Zyprexa®), venlafaxina (Dobupal®, Vandral®)
Analgésicos y antiinflamatorios:	dexketoprofeno (Enantyum®, Ketesse®, Quiralam®), meloxicam (Movalis®, Parocin®, Uticox®), nimesulida (Antifloxil®, Guaxan®)
Patología respiratoria:	fluticasona (Flixotide®, Flusonal®, Inalacor®), lodoxamida (Alomide®)
Antiulcerosos:	ebrotidina (Ebrocit®), pantoprazol (Anagastra®, Pantecta®, Ulcotenal®), roxatidina (Roxiwas®, Sarilen®, Zarocs®)
Antihipertensivos y diuréticos:	dorzolamida (Trusopt®), losartan (Cozaar®), moxonidina (Moxon®), torasemida (Dilutol®, Sutril®, Isodiur®), urapidil (Elgadil®), valsartan (Diovan®, Vals®)
Otros:	acamprosato (Campral®), acitretina (Neotigason®), alendronato (Fosamax®), fluvastatina (Lescol®, Lymetel®), glimepirida (Amaryl®), levocabastina (Bilina®, Livocab®), tamsulosina (Omnice®, Urolisin®), vacuna antimeningocócica A+C (Mencevax®)

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacción i coordinació** Montserrat Bosch.

Comité editorial Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Eduard Diogene, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones. España, 2.100 ptas; extranjero 16 \$.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Esta publicación se realiza con la ayuda del



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquen-ho a l'Institut Català de Farmacologia.