

ANOREXIGENOS RETIRADOS EN ESPAÑA Y EN EUROPA

La relación beneficio/riesgo de los fármacos anorexígenos utilizados en la obesidad se ha valorado desfavorable en base a los datos actuales. La decisión ha sido tomada a nivel europeo, coordinada por la Comisión Europea.

Recientemente, se ha llevado a efecto la decisión de la Comisión Europea, como órgano ejecutivo europeo, de retirar del mercado todos los fármacos con actividad anorexígena ya que su evaluación beneficio/riesgo ha resultado desfavorable al llevar a cabo una evaluación global de toda la información existente de todos ellos, tanto de su eficacia como de su seguridad.

El problema se remonta al año 1997, cuando en algunos países europeos (entre ellos España) se suspendió la comercialización de las especialidades farmacéuticas con **fenfluramina** (Ponderal® y Ponderal® Retard) y con **dexfenfluramina** (Dipondal®), debido a los casos de alteraciones valvulares cardíacas que se habían notificado. También se conocían casos de hipertensión pulmonar primaria en pacientes obesos tratados con alguno de estos dos anorexígenos, en las condiciones de uso normales.

Hasta enero de 1995, mundialmente se habían notificado unos 155 casos de hipertensión pulmonar, la mayoría de ellos en Europa. Una vez tomada la medida reguladora, se evaluó la información existente y hasta finales de 1998 se recogieron 212 casos nuevos de hipertensión pulmonar, la mayoría de ellos notificados en EE.UU.

Posteriormente, se decidió evaluar la relación beneficio/riesgo de todos los fármacos que, de forma similar a fenfluramina y dexfenfluramina, se utilizaban como anorexígenos en el tratamiento de la obesidad. En un trabajo coordinado por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) y mediante la aplicación del artículo 15a de la Directiva del Consejo 75/319, se acordó tomar una decisión unánime entre los 15 Estados miembros de la Unión Europea una vez revisada toda la información existente, como ensayos clínicos, datos de seguridad, datos farmacológicos pre-clínicos, etc.

Entre todos los Estados miembros europeos se han re-evaluado científicamente todas las sustancias medicinales o principios activos de este grupo: **amfepramona (dietilpropion)**, **clobenzorex**, **fenbutrazato**, **fendimetrazina**, **fenmetrazina**, **fenproporex**, **fentermina**, **mazindol**, **mefenorex**, **norpseudoefedrina** y **propilhexedrina**, además de **fenfluramina** y **dexfenfluramina**. Los trabajos concluyeron en agosto de 1999 con un dictamen científico.

En líneas generales los resultados se centraban en una relación beneficio/riesgo desfavorable. Aspectos comunes como una baja eficacia para hacer perder peso, riesgos cardiovasculares, efectos adversos a nivel del sistema nervioso central como dependencia, abuso, tolerancia, insomnio, psicosis, depresión y convulsiones. Son efectos que se explican por su relación con los derivados de anfetaminas psicoestimulantes, excepto fenfluramina y dexfenfluramina con mecanismo de acción serotoninérgico.

En la reunión del 31 de agosto de 1999, el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CEF, o *Committe for Proprietary Medicinal Products, CPMP*) tomó el acuerdo de transmitir a la Comisión Europea la recomendación de retirar del mercado de cada país de la Unión Europea todos los preparados que contengan estos principios activos. Así se indicaba en la Nota de prensa que la EMEA publicó en su web el 9 de septiembre de 1999 (www.eudra.org/humandocs/PDFs/PR/232599en.pdf).

Finalmente, la decisión reguladora se tomó el pasado día 9 de marzo de 2000. La Comisión Europea transmitió esta medida a todos los Estados miembros para llevarla a efecto en cada ámbito nacional. Así, el 21 de marzo la Agencia Española del Medicamento comunicó la decisión de retirada del mercado de este tipo de fármacos y revocación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contengan las siguientes sustancias medicinales:

anfepramona, clobenzorex, dexfenfluramina, fenbutrazato, fendimetrazina, fenfluramina, fenmetrazina, fenproporex, fentermina, mazindol, mefenorex, norpseudoefedrina, y propilhexedrina.

Se hizo pública la medida reguladora a través de las Autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas, Organizaciones profesionales de médicos y farmacéuticos, medios de comunicación y mediante la página web de la propia Agencia Española del Medicamento (www.msc.es/agemed/csmh/notas/anorexigenos.asp).

En consecuencia, con esta medida se retiran del mercado las especialidades comercializadas en España que se relacionan a continuación en la tabla 1:

Tabla 1: Especialidades farmacéuticas retiradas en España.

Principio activo	Especialidades farmacéuticas	Laboratorio titular	Código Nacional
Anfepramona	Delgamer 75 mg, 30 comprimidos	Marion Merrell	740993
	Delgamer 75 mg, 12 comprimidos	Marion Merrell	740985
Clobenzorex	Finedal 30 mg 30 cápsulas	Llorente	930883
Fenproporex	Antioebes Retard 20 mg, 30 comprimidos	Novartis Consumer Health	709618
	Tegisec 10 mg, 30 comprimidos	Roussel Iberica	832717
	Grasmin 10 mg, 30 comprimidos	Berenguer Infale	799105 (anulada desde julio de 1999)
	Dicel 10 mg, 20 grageas	Lasa	744151 (anulada desde febrero de 1999)

Los envases existentes serán devueltas a los laboratorios titulares por los cauces habituales de distribución.

Asimismo se prohíbe la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales de los que formen parte cualquiera de las sustancias anorexígenas anteriormente

citadas como principios activos.

Todos los productos mencionados estaban indicados para el tratamiento a corto plazo de la obesidad. Sin embargo, el reconocimiento de efectos adversos graves agudos y crónicos asociados a su uso y la constatación científica de que la obesidad es un desorden crónico cuyo abordaje terapéutico requiere una estrategia a largo plazo, han llevado a las autoridades sanitarias de todo el mundo a cuestionar la racionalidad de su utilización.

Las Autoridades Sanitarias españolas habían ya ordenado en septiembre de 1997 la suspensión temporal de comercialización de las especialidades farmacéuticas Ponderal[®], Ponderal Retard[®] y Dipondal[®], las dos primeras formuladas con **fenfluramina** como principio activo y la última con **dexfenfluramina**. Dicha medida se adoptó basándose en la aparición de casos de alteraciones valvulares cardíacas que afectaban principalmente a mujeres tratadas de forma prolongada con estos agentes anti-obesidad. El dictamen del CEF ha contemplado también este riesgo, además del ya conocido de hipertensión pulmonar primaria. Con respecto a la eficacia, el CEF considera que aunque ambos principios activos han demostrado ser capaces de inducir una reducción de peso en comparación con placebo, dicha pérdida es pequeña en términos absolutos (3-4 kg), sólo ha sido probada para tratamientos de duración inferior a un año y desaparece al suspender la terapia. En consecuencia, la evaluación conjunta de ambos aspectos -seguridad y eficacia- resulta ser negativa.

Para el resto de principios activos (**anfepramona, clobenzorex, fenbutrazato, fendimetrazina, fenmetrazina, fenproporex, fentermina, mazindol, mefenorex, norpseudofedrina y propilhexedrina**) el CEF ha considerado también de forma individualizada sus aspectos de seguridad y eficacia siendo su opinión final igualmente negativa en lo referente al balance beneficio-riesgo. En concreto, el CEF identifica para estas sustancias un potencial riesgo de inducción de reacciones psicóticas, depresiones y convulsiones derivado de su acción estimulante central. Ligados a lo anterior, se encuentran también los casos de dependencia y abuso que, aunque de menor relevancia que los descritos con anfetamina, se han notificado con su uso prolongado. Además no puede excluirse de forma categórica el riesgo de afectación de las válvulas cardíacas y de aparición de hipertensión pulmonar para algunos de ellos. En lo que respecta a la *eficacia*, ésta no ha sido demostrada a largo plazo ni en lo referente al grado de pérdida de peso ni en lo que atañe al mantenimiento de la misma y, por otra parte, el riesgo potencial de dependencia y abuso hace difícilmente justificable el recomendar la utilización de estos productos en el marco de un tratamiento a largo plazo de la obesidad.

Finalmente, y por todo lo anterior, la Agencia Española del Medicamento recomienda a los pacientes actualmente en tratamiento con alguno de los medicamentos mencionados en esta nota informativa, que contacten con su médico al objeto de que éste proceda a suspender de forma gradual la medicación y decida si es necesario la instauración de algún tratamiento farmacológico sustitutivo.