

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE FARMACIA



TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
LICENCIATURA EN FARMACIA

**Título de la investigación**

Análisis farmacológico y clínico del uso de psicotrópicos anorexígenos, con énfasis en la fentermina, en el manejo de la obesidad exógena en personas adultas: eficacia terapéutica, perfil de seguridad y consideraciones éticas y regulatorias en estudios recientes (2020–2025) realizados en Estados Unidos, España, Corea del Sur y Costa Rica

**Nombre de la estudiante:**

Carol Eugenia Chacón Sánchez

**Tutora:**

Dra. Kristel Gómez Oviedo

2026

## **I. Resumen**

La presente investigación analizó el papel de los anorexígenos de acción central en el manejo farmacológico de la obesidad, con énfasis en la fentermina, su combinación con topiramato y otras alternativas de uso clínico, desde una perspectiva farmacológica, clínica, ética y regulatoria. A partir de la revisión de la literatura científica reciente, se evidenció que estos fármacos actúan principalmente a nivel del sistema nervioso central, modulando neurotransmisores clave implicados en la regulación del apetito, la saciedad y el balance energético.

La evidencia revisada permitió establecer que la fentermina ejerce su efecto terapéutico fundamental mediante un mecanismo simpaticomimético que produce una supresión rápida del apetito, asociada principalmente a la liberación de noradrenalina y, en menor grado, de dopamina. El topiramato, por su parte, aporta mecanismos complementarios relacionados con la modulación de los sistemas gabaérgico y glutamatérgico, lo cual contribuye tanto al aumento de la saciedad como al mantenimiento de la reducción ponderal. Desde el punto de vista farmacodinámico y farmacocinético, la combinación fentermina–topiramato muestra un efecto sinérgico que permite mejorar la eficacia terapéutica utilizando dosis inferiores a las requeridas en monoterapia. No obstante, esta ventaja clínica se acompaña de un perfil de seguridad más complejo, particularmente en lo referente a efectos neurocognitivos, alteraciones psiquiátricas y riesgo teratogénico, lo que exige una valoración cuidadosa del balance beneficio–riesgo.

El análisis de estudios clínicos publicados entre 2020 y 2025 confirmó que tanto la fentermina como su combinación con topiramato se asocian con reducciones de peso clínicamente significativas, superiores a las observadas con placebo o con intervenciones conductuales aisladas. Los resultados reportan descensos promedio del peso corporal que oscilan entre el 7% y el 11% en tratamientos con duraciones de hasta 56 semanas. Sin embargo, también se identificó una considerable variabilidad en la respuesta terapéutica, lo que sugiere que factores individuales de tipo clínico, metabólico y conductual influyen de manera relevante en la eficacia del tratamiento. En este contexto, los enfoques basados

en prescripción personalizada o guiada por fenotipo demostraron mejores resultados en comparación con estrategias uniformes, reforzando la importancia de individualizar el abordaje terapéutico de la obesidad.

A pesar del respaldo empírico existente sobre la eficacia a corto y mediano plazo, la literatura analizada presenta limitaciones metodológicas significativas. Entre las principales se encuentran tamaños muestrales reducidos, altas tasas de abandono y periodos de seguimiento insuficientes para evaluar de manera concluyente la seguridad cardiovascular y neurológica a largo plazo. Estas limitaciones restringen la generalización de los resultados y resaltan la necesidad de interpretar los beneficios observados con cautela, especialmente en tratamientos prolongados. En consecuencia, la evidencia disponible respalda un uso preferentemente temporal o escalonado de estos fármacos, integrado dentro de programas más amplios de manejo de la obesidad.

En cuanto a la caracterización del perfil de seguridad y las consideraciones éticas y regulatorias asociadas al uso de anorexígenos psicotrópicos, se identificó que estos medicamentos presentan riesgos directamente vinculados a su acción sobre el sistema nervioso central. Dichos riesgos incluyen eventos cardiovasculares, alteraciones neuropsiquiátricas y la posible aparición de tolerancia farmacológica. En particular, la fentermina se ha asociado con efectos adversos como insomnio, ansiedad, taquicardia y potencial uso inapropiado cuando se prescribe sin supervisión médica adecuada. El topiramato, aunque eficaz como coadyuvante en la pérdida de peso, se vincula con alteraciones cognitivas y presenta un riesgo teratogénico relevante. Otras combinaciones farmacológicas, como naltrexona–bupropión, si bien no muestran un potencial adictivo significativo, también han sido asociadas con efectos adversos de tipo psiquiátrico y cardiovascular que limitan su indicación en determinados perfiles de pacientes.

Asimismo, el análisis comparativo de los marcos regulatorios evidenció diferencias importantes entre regiones, reflejando distintos enfoques en la evaluación del balance beneficio–riesgo. Mientras que en Europa predominan modelos más restrictivos, otros países como Estados Unidos de América, Costa Rica y Corea del Sur adoptan esquemas de control y vigilancia que permiten un acceso más amplio, aunque bajo criterios clínicos

definidos. Estas diferencias ponen de manifiesto la influencia del contexto sanitario, social y cultural en la regulación del uso de estos fármacos.

Los anorexígenos psicotrópicos pueden constituir una herramienta terapéutica útil dentro del abordaje integral de la obesidad, siempre que su utilización se realice bajo criterios estrictos de seguridad, ética y responsabilidad clínica. Su prescripción debe estar sustentada en una indicación médica justificada, acompañarse de un consentimiento informado adecuado y regirse por marcos regulatorios que prevengan su uso con fines meramente estéticos o inapropiados. De este modo, es posible maximizar los beneficios terapéuticos y minimizar los riesgos asociados, contribuyendo a un manejo más seguro, eficaz y ético de la obesidad.

## **II. Agradecimientos**

A Dios, por guiarme y acompañarme siempre.

A mi familia, por apoyarme en todo momento.

A todas las personas que a lo largo de mi vida han estado a mi lado para enseñarme todo lo que sé, amigos, compañeros, profesores.

A mi tutora la Dra. Kristel Gómez, por su apoyo, ayuda y consejos para sacar este trabajo adelante.

### **III. Dedicatoria**

A mis padres, por haberme apoyado siempre, sin importar las circunstancias.

A mis hermanos, por siempre estar ahí y ser un apoyo incondicional.

A mi sobrino Santiago.

A mis amigos que me apoyaron a terminar este trabajo.

Este trabajo es la culminación de un esfuerzo que no hubiera sido posible sin todos ellos.

#### IV. Tabla de contenidos

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS .....	1
<b>CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>XIII</b>
<b>1.1 Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Planteamiento del problema.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3 Objetivos 4</b>	
<b>1.3.1 Objetivo general.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3.2 Objetivos específicos .....</b>	<b>5</b>
<b>1.4 Justificación .....</b>	<b>5</b>
<b>1.5 Antecedentes .....</b>	<b>9</b>
<b>1.5.1 Antecedentes históricos.....</b>	<b>9</b>
<b>1.5.2 Antecedentes internacionales .....</b>	<b>12</b>
<b>1.5.3 Antecedentes nacionales .....</b>	<b>14</b>
<b>CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>16</b>
<b>2.1 Medicamentos.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1.1 Definición.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1.2 Medicamentos, efectos y consecuencias .....</b>	<b>17</b>
<b>2.1.3 Eficacia, efectividad y seguridad en el uso de medicamentos .....</b>	<b>22</b>
<b>2.1.4 Placebo .....</b>	<b>24</b>
<b>2.2 Farmacodinámica .....</b>	<b>25</b>
<b>2.3 Historia de las anfetaminas.....</b>	<b>28</b>
<b>2.3.1 Análisis farmacológico y clínico de los medicamentos anorexígenos. ....</b>	<b>29</b>
<b>2.3.2 Efectos y consecuencias de las anfetaminas.....</b>	<b>31</b>
<b>2.4 Uso de anfetaminas como anorexígenos.....</b>	<b>33</b>
<b>2.4.1 Mecanismo acción anorexígenos.....</b>	<b>34</b>
<b>2.4.2 Farmacocinética y Farmacodinámica de anorexígenos.....</b>	<b>35</b>
<b>2.5 Consecuencias éticas en el uso de anorexígenos .....</b>	<b>36</b>
<b>2.6 Obesidad y uso de medicamentos para su control .....</b>	<b>39</b>
<b>2.7 Farmacovigilancia.....</b>	<b>48</b>

<b>2.8 Anorexígenos: definición y clasificación .....</b>	<b>50</b>
<b>2.8.1 Uso clínico de los anorexígenos en obesidad .....</b>	<b>51</b>
<b>2.9 Efecto rebote.....</b>	<b>52</b>
<b>2.9.1 Bases fisiológicas del efecto rebote .....</b>	<b>53</b>
<b>2.9.2 Efecto rebote en agonistas del receptor GLP-1 .....</b>	<b>53</b>
<b>2.9.3 Efecto rebote en anorexígenos clásicos .....</b>	<b>57</b>
<b>CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO .....</b>	<b>61</b>
<b>3.1 Tipo de investigación .....</b>	<b>62</b>
<b>3.1.1 Enfoque Descriptivo .....</b>	<b>62</b>
<b>3.1.2 Técnicas de recopilación de datos.....</b>	<b>63</b>
<b>3.2 Fuentes de información .....</b>	<b>63</b>
<b>3.2.1 Fuentes primarias .....</b>	<b>63</b>
<b>3.2.2 Fuentes secundarias .....</b>	<b>64</b>
<b>3.3 Criterios de búsqueda.....</b>	<b>64</b>
<b>3.4 Criterios de inclusión y exclusión .....</b>	<b>67</b>
<b>3.5 Análisis de la información .....</b>	<b>69</b>
<b>3.6 Clasificación de niveles de evidencia .....</b>	<b>71</b>
<b>CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....</b>	<b>75</b>
<b>4.1 Descripción de la farmacología de los principales anorexígenos (mecanismo molecular y neuronal, farmacocinética y farmacodinámica), contextualizando su base terapéutica y sus límites de uso clínico según la literatura especializada reciente. ....</b>	<b>76</b>
<b>4.2 Evaluación de la eficacia clínica de los psicotrópicos anorexígenos, particularmente fentermina y sus combinaciones aprobadas, en diferentes subgrupos de pacientes adultos con obesidad exógena, analizando la magnitud de efecto, la duración del tratamiento y las diferencias entre contextos clínicos nacionales e internacionales en el periodo 2020–2025.....</b>	<b>88</b>
<b>4.3 Caracterización del perfil de seguridad y las consideraciones éticas y regulatorias asociadas al uso de estos fármacos, identificando efectos adversos, riesgos de abuso</b>	

<b>o abstinencia y criterios de uso responsable conforme a las guías regulatorias y éticas vigentes en los países analizados.</b> .....	101
<b>4.3.1.1 Naltrexona-bupropión</b> .....	101
<b>4.3.1.2 Fentermina-topiramato</b> .....	102
<b>4.3.2 Regulación aplicable en la región</b> .....	104
<b>4.3.2.1 Costa Rica</b> .....	104
<b>4.3.2.2 Estados Unidos de América</b> .....	107
<b>4.3.2.3 España</b> .....	108
<b>4.3.2.4 Corea del Sur</b> .....	109
<b>4.3.2.5 Brasil</b> .....	110
<b>4.3.2.6 Chile</b> .....	111
<b>4.3.2.7 México</b> .....	111
<b>4.3.3 Consideraciones éticas</b> .....	114
<b>CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	118
<b>5.1 Conclusiones</b> .....	119
<b>5.1.1 Describir la farmacología de los principales anorexígenos (mecanismo molecular y neuronal, farmacocinética y farmacodinámica), contextualizando su base terapéutica y sus límites de uso clínico según la literatura especializada reciente.</b> .....	119
<b>5.1.2 Evaluar la eficacia clínica de los psicotrópicos anorexígenos, particularmente fentermina y sus combinaciones aprobadas, en diferentes subgrupos de pacientes adultos con obesidad exógena, analizando la magnitud de efecto, la duración del tratamiento y las diferencias entre contextos clínicos nacionales e internacionales en el periodo 2020–2025.</b> .....	120
<b>5.1.3 Caracterizar el perfil de seguridad y las consideraciones éticas y regulatorias asociadas al uso de estos fármacos, identificando efectos adversos, riesgos de abuso o abstinencia y criterios de uso responsable conforme a las guías regulatorias y éticas vigentes en los países analizados.</b> .....	121
<b>5.2 Recomendaciones</b> .....	121
<b>5.2.1 Recomendaciones para la práctica clínica</b> .....	122

<b>5.2.2 Recomendaciones para profesionales farmacéuticos.....</b>	<b>122</b>
<b>5.2.3 Recomendaciones para investigación futura .....</b>	<b>123</b>
<b>5.2.4 Recomendaciones para políticas regulatorias .....</b>	<b>123</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>125</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>142</b>
<b>Anexo 1. Clasificación según nivel de evidencia.....</b>	<b>143</b>

## V. Lista de tablas

<b>Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos y efectos adversos de anorexígenos .....</b>	<b>46</b>
<b>Tabla 2. Datos de patrones de recuperación de peso .....</b>	<b>55</b>
<b>Tabla 3. Efecto rebote en medicamentos anorexígenos .....</b>	<b>58</b>
<b>Tabla 4. Tabla comparativa sobre recuperación de peso.....</b>	<b>59</b>
<b>Tabla 5. Criterios de búsqueda .....</b>	<b>64</b>
<b>Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión .....</b>	<b>67</b>
<b>Tabla 7. Porcentaje de artículos según nivel de evidencia.....</b>	<b>69</b>
<b>Tabla 8. Cantidad de artículos según nivel de evidencia .....</b>	<b>71</b>
<b>Tabla 9. Resultados de pérdida de peso en estudios específicos .....</b>	<b>85</b>
<b>Tabla 10. Tabla comparativa de reacciones adversas al medicamento (RAM) .....</b>	<b>103</b>
<b>Tabla 11. Regulación de anorexígenos por país.....</b>	<b>112</b>
<b>Tabla 12. Clasificación según nivel de evidencia .....</b>	<b>143</b>

## VI. Lista de figuras

<b>Figura 1. Esquema general de estudio de la farmacodinamia.....</b>	<b>26</b>
<b>Figura 2. Mecanismo de acción de las anfetaminas sobre la dopamina y noradrenalina.....</b>	<b>30</b>
<b>Figura 3. Estructura química de la anfetamina.....</b>	<b>30</b>
<b>Figura 4. Molécula de la Fentermina.....</b>	<b>43</b>
<b>Figura 5. Molécula de la Clobenzorex.....</b>	<b>44</b>
<b>Figura 6. Molécula de la Mazindol.....</b>	<b>45</b>
<b>Figura 7. Proceso de selección de la información.....</b>	<b>73</b>

## VII. Lista de abreviaturas

OMS	Organización Mundial de la Salud
IMC	Índice de Masa Corporal
SNC	Sistema Nervioso Central
FDA	Food and Drug Administration
JIFE	Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
CE50	Concentración Efectiva 50
IT	Índice Terapéutico
ONU	Organización de Naciones Unidas
DAT	Transportador neuronal de Dopamina
NET	Transportador de Noradrenalina
SERT	Transportador de Serotonina
VMAT2	Transportador monoamínico vesicular número 2
GLP-1	Receptor del péptido-1 similar al glucagón
GIP	Receptor del polipéptido insulínico dependiente de glucosa
SNAC	Potenciador de absorción(N-(8-[2-hidroxibenzoil] amino) caprilato de sodio)
GABA	Ácido gamma aminobutírico
HPA	Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal
POMC	Proopiomelanocortina
ECA	Ensayos controlados aleatorios
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
CSA	Ensayos controlados aleatorios
DEA	Drug Enforcement Administration
EPCS	Electronic Prescriptions for Controlled Substances
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
BOE	Boletín Oficial del Estado
MFDS	Ministry of Food and Drug Safety
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
RDC	Dirección colegiada
ISP	Instituto de Salud Pública de Chile
ANAMED	Agencia Nacional de Medicamentos
LGS	Ley General de Salud
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System

## **CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN**

## 1.1 Introducción

La obesidad y el sobrepeso son un desafío sanitario a nivel mundial desde finales del siglo XX, con implicaciones en áreas de salud, económicas y sociales muy importantes, y Costa Rica no ha sido la excepción; su incidencia ha crecido en los últimos años y para enero 2025 se publicó en el Diario oficial La Gaceta el Decreto N.º 44780-S "Declaratoria de la Obesidad como Enfermedad Crónica de Importancia de Salud Pública"<sup>1</sup>.

La obesidad es un factor de mayor riesgo para enfermedades cardiovasculares (presión arterial, accidentes cardiovasculares) enfermedades gástricas, algunos tipos de cáncer, diabetes, problemas osteomusculares, complicaciones en la reproducción, entre muchas otras enfermedades, lo que también genera implicaciones económicas elevadas para la seguridad social costarricense.

Dentro de las alternativas farmacológicas disponibles para tratar esta enfermedad destacan los psicotrópicos anorexígenos, estimulantes del sistema nervioso central que modulan neurotransmisores cerebrales que se relacionan con el control del apetito, en el caso de la fentermina, uno de este tipo de medicamentos se adquiere en Costa Rica bajo receta médica.

Este estudio analiza la farmacología de los psicotrópicos anorexígenos como mecanismo y efectos, la farmacodinamia y farmacocinética; evaluará también la eficacia clínica en diferentes subgrupos de pacientes, así como el perfil de seguridad y consideraciones éticas y de tipo regulatorio.

Se consideran también efectos adversos de estos medicamentos, riesgos de su uso o abuso, así como uso responsable según la normativa del país; todo esto se desarrollará con una revisión sistemática de la literatura científica disponible, así como del marco regulatorio y clínico de Costa Rica.

El presente estudio corresponde a una revisión bibliográfica, cuyo propósito es analizar de qué manera el uso de psicotrópicos con efecto anorexígeno puede contribuir al manejo de la obesidad. En particular, se busca examinar su eficacia terapéutica y su perfil de seguridad, así

como otros aspectos relevantes reportados en la literatura científica, con el fin de ofrecer una visión integral y fundamentada sobre su papel dentro de las estrategias de tratamiento disponibles.

Para ello, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de información en bases de datos nacionales e internacionales de reconocido prestigio, entre las que se incluyen PubMed, Cochrane Library, MDPI, SciELO y Google Scholar, además de revistas electrónicas especializadas. Esta estrategia permitió recopilar estudios pertinentes y actualizados, asegurando que el análisis se apoyara en evidencia científica sólida y relevante para los objetivos del trabajo.

Para la presente revisión se seleccionaron artículos científicos publicados entre los años 2020 y 2025, con el objetivo de garantizar la inclusión de evidencia actual y pertinente. La búsqueda se orientó a estudios que abordaran de manera directa la obesidad y su tratamiento farmacológico, con especial énfasis en el uso de agentes anorexígenos. Entre los términos clave considerados se incluyeron fentermina, mazindol y fendimetracina, así como conceptos relacionados con la reducción de peso, los agentes anoréxicos simpaticomiméticos.

## **1.2 Planteamiento del problema**

El sobrepeso se manifiesta por una acumulación excesiva de tejido adiposo, a diferencia de la obesidad, que es una enfermedad crónica compleja caracterizada por una acumulación de grasa corporal que resulta perjudicial para la salud. Esta condición aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades como diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares o ciertos tipos de cáncer; además, la obesidad perjudica dimensiones de la calidad de vida como el sueño y la movilidad<sup>2</sup>.

El sobrepeso y la obesidad resultan del desequilibrio entre las calorías consumidas a través de la dieta y las calorías gastadas por la actividad física. En la mayoría de los casos, la obesidad es una condición multifactorial originada por el entorno obesogénico, por determinantes psicosociales y por predisposición genética. Además, la ausencia de detección temprana y de interacciones eficaces por parte del sistema de salud, para identificar y controlar

el incremento ponderal y la acumulación de grasa, favorece la progresión y la consolidación de la obesidad<sup>2</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el sobrepeso como una condición caracterizada por una acumulación anormal o excesiva de grasa corporal que puede resultar perjudicial para la salud; se considera sobrepeso cuando el índice de masa corporal (IMC) es igual o superior a 25 kg/m<sup>2</sup>, y obesidad cuando alcanza o supera los 30 kg/m<sup>3</sup>.

Entre los años 1975 y 2014 el porcentaje de personas con obesidad a nivel mundial creció significativamente: en las mujeres se incrementó del 6,4% al 14,9%, mientras que en los hombres aumentó del 3,2% al 10,8%. Las proyecciones indican que para el año 2025, aproximadamente el 21% de las mujeres y el 18% de los hombres en el mundo presentarán obesidad<sup>4</sup>.

En el año 2022 había 2500 millones de adultos mayores de 18 años con sobrepeso, de quienes más de 890 millones cumplían con los preceptos de obesidad. Esto equivale a que el 43% de la población adulta presentaba sobrepeso, un incremento respecto a 1990, cuando el porcentaje era del 25%. La frecuencia del sobrepeso mostró variaciones regionales, desde alrededor del 31% en las regiones Sudoriental y África hasta un 67% en la región de las Américas<sup>2</sup>.

Costa Rica no es la excepción. Según el Atlas Mundial de Obesidad 2025, el 34% de la población adulta del país presenta obesidad, mientras que el 70% de la población muestra un índice de masa corporal elevado que incluye casos de obesidad; esta tendencia ha ido en un aumento sostenido desde 2010. De igual manera, el informe indica que entre el 40% y el 50% de los adultos del país realiza actividad física en niveles insuficientes<sup>5</sup>.

Un tratamiento eficaz para la pérdida de peso requiere una estrategia integral que contemple múltiples dimensiones del tratamiento. Esto implica intervenir de manera coordinada sobre los hábitos alimentarios y la actividad física, promoviendo cambios sostenibles en el estilo de vida como base del manejo del exceso de peso. Estas intervenciones constituyen el pilar fundamental sobre el cual se apoyan las demás alternativas terapéuticas.

De forma complementaria, la farmacoterapia puede considerarse en aquellos casos en los que esté clínicamente indicada, mientras que la cirugía bariátrica se reserva para situaciones específicas, debidamente evaluadas. La combinación adecuada de estas modalidades terapéuticas, seleccionadas según las características individuales del paciente, permite optimizar los resultados del tratamiento y mejorar su eficacia a largo plazo.

Para las personas que no mejoran su condición con cambios de estilo de vida y no son apta o no desean someterse a cirugía bariátrica, existe una alternativa terapéutica disponible como lo es la de los fármacos autorizados para el tratamiento de la obesidad.

Algunos de estos fármacos utilizados son los psicotrópicos anorexígenos, que están relacionados directa o indirectamente con las anfetaminas y que tienen un efecto estimulante sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) actuando sobre diferentes neurotransmisores reduciendo o eliminando el apetito; este tipo de medicamentos conlleva varios aspectos para tener en cuenta respecto a las indicaciones, los efectos adversos y las interacciones propias de los fármacos anorexígenos, los cuales en determinados casos pueden ocasionar complicaciones, además de que no deben ser recetados por largos periodos de tiempo. Es por esto por lo que es importante considerar todas las propiedades del fármaco, para determinar si su empleo resulta verdaderamente beneficioso.

Con base en lo anteriormente planteado, se determinó investigar acerca del uso de psicotrópicos anorexígenos como la fentermina, su uso, farmacología, eficacia, seguridad. De ello se deriva la siguiente pregunta: ¿De qué manera el uso de psicotrópicos anorexígenos contribuye al manejo de la obesidad, considerando su eficacia terapéutica, su perfil de seguridad y las implicaciones éticas y regulatorias reportadas en la literatura clínica?

### **1.3 Objetivos**

#### **1.3.1 Objetivo general**

Analizar farmacológica y clínicamente el uso de psicotrópicos anorexígenos, con énfasis en la fentermina y combinaciones afines, en el manejo de la obesidad exógena en personas adultas, integrando la evidencia científica más reciente (2020–2025) sobre eficacia terapéutica,

perfil de seguridad y consideraciones éticas y regulatorias reportadas en estudios de países con alta producción investigativa en el tema, como Estados Unidos de América, España, Corea del Sur y Costa Rica.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

1.3.2.1 Describir la farmacología de los principales anorexígenos (mecanismo molecular y neuronal, farmacocinética y farmacodinámica), contextualizando su base terapéutica y sus límites de uso clínico según la literatura especializada reciente.

1.3.2.2 Evaluar la eficacia clínica de los psicotrópicos anorexígenos, particularmente fentermina y sus combinaciones aprobadas, en diferentes subgrupos de pacientes adultos con obesidad exógena, analizando la magnitud de efecto, la duración del tratamiento y las diferencias entre contextos clínicos nacionales e internacionales en el periodo 2020–2025.

1.2.2.3 Caracterizar el perfil de seguridad y las consideraciones éticas y regulatorias asociadas al uso de estos fármacos, identificando efectos adversos, riesgos de abuso o abstinencia y criterios de uso responsable conforme a las guías regulatorias y éticas vigentes en los países analizados.

## **1.4 Justificación**

Entre las intervenciones más frecuentes para la obesidad figuran la utilización de fármacos. En este trabajo el tratamiento farmacológico se define como: “Tratamiento con cualquier sustancia, diferente de los alimentos, que se usa para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad o un estado anormal. También se llama farmacoterapia, terapia medicamentosa, tratamiento con medicamentos y tratamiento farmacológico”<sup>6</sup>.

La Food and Drug Administration (FDA) solamente tiene aprobados seis medicamentos para el tratamiento de la obesidad: Orlistat (Xenical, Alli), fentermina-topiramato (Qsymia), naltrexona-bupropión (Contrave), liraglutida (Saxenda), semaglutida (Wegovy) y tirzepatida (Zepbound); de estos solo la Fentermina calificaría como psicotrópico anorexígeno<sup>7</sup>.

Debido al aumento de la prevalencia de pacientes con obesidad a nivel mundial y al uso de psicotrópicos anorexígenos en su tratamiento, es importante valorar distintos aspectos relacionados con su farmacología, eficacia, perfil de seguridad, consideraciones éticas, efectos adversos, entre otros.

Los psicotrópicos anorexígenos actúan a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC); en el caso de la fentermina es una amina simpaticomimética que tiene efecto anorexígeno, su acción es similar a la de las anfetaminas, promoviendo la liberación de noradrenalina y epinefrina, ejerciendo así el efecto estimulante sobre el SNC.

La fentermina se excreta por orina y tiene una vida media de aproximadamente 20 horas. Fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para su ingreso al mercado en 1959 para el control de peso a corto plazo combinada con Fenfluramina y Dexfenfluramina.

Luego fue aprobada para su uso sola y en 2012 se aprobó su uso en combinación con Topiramato, como una nueva alternativa que requería dosis más bajas de fentermina para lograr el efecto deseado<sup>8</sup>.

En Corea se realizó un ensayo clínico de fase 4, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo conocido como QUEEN's, que tuvo una duración de 56 semanas, entre septiembre 2021 y octubre 2023 con un total de 290 personas, donde se examinó si la combinación de fentermina y topiramato de liberación controlada, junto con cambios en el estilo de vida, era más efectiva y segura para la pérdida de peso en adultos coreanos con obesidad, y se mostró una reducción de peso significativamente mayor para el grupo que consumió fentermina y topiramato que para los que consumieron placebo<sup>9</sup>.

Pero también la combinación de fentermina y topiramato mostró efectos adversos como mareos y sequedad de boca, pero estos fueron leves o moderados, por lo que se concluyó que el tratamiento era eficaz y bien tolerado para esta población de estudio<sup>9</sup>.

El uso de fentermina, un psicotrópico anorexígeno, según se indica en el protocolo publicado por el Ministerio de Salud, está aprobado como un depresor del apetito con

indicaciones como complemento a corto plazo de la obesidad exógena en pacientes con  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  dentro de un plan integral y supervisado de adelgazamiento, que incluya actividad física, dieta y cambios conductuales, en pacientes que no han obtenido respuesta clínica tras un régimen reductor adecuado<sup>10</sup>.

Se indica, además, que tiene contraindicaciones para hipertensión arterial y pulmonar, enfermedad cerebrovascular, trastornos cardíacos, glaucoma, entre otros, así como evitarse en mujeres en lactancia. Por estar catalogado como un psicotrópico, se podrá adquirir solamente bajo receta digital<sup>10</sup>.

En Costa Rica, durante el periodo de 2018 a 2021, la fentermina fue el segundo psicotrópico de uso médico más consumido con 183229,6 gramos solo superado por el fenobarbital, lo que indica su amplio uso en el país; así mismo, fue el quinto psicotrópico más recetado en ese mismo periodo de tiempo<sup>11</sup>.

Este tipo de medicamentos posee efectos secundarios como sequedad bucal, estreñimiento, dolor de cabeza, náuseas, vómitos y fatiga. En algunos casos incluso podría causar insomnio, mareos, aumento de la presión arterial, dolor muscular y visión borrosa. Cualquier persona que utilice anorexígenos corre el riesgo de experimentar efectos secundarios, pero quienes padecen un trastorno alimentario tienen un mayor riesgo de sufrir problemas de salud graves.

Los psicotrópicos anorexígenos son productos controlados por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), debido a su alto potencial para modificar el estado mental y físico de las personas, así como la alta probabilidad para causar dependencia física o psíquica; es por esto por lo que el uso de este tipo de medicamentos puede llegar a ser inadecuado.

El control de los psicotrópicos anorexígenos debe tratarse de forma controlada tanto en el uso farmacológico de la obesidad como en evitar que sean desviados y usados solo con fines estéticos; este tipo de sustancias conlleva siempre el riesgo de efectos adversos e diversos órganos y sistemas, como intoxicaciones que aumenten la probabilidad de sufrir lesiones o

accidentes, como también si se usan de manera continuada y prolongada podrían facilitar la aparición de trastornos de dependencia, condiciones crónicas y recurrentes, caracterizadas por la necesidad intensa de usar la sustancia y la pérdida de control sobre su consumo.

Analizar su mecanismo de acción, sus propiedades farmacológicas, su eficacia, sus efectos adversos y sus posibles interacciones resulta fundamental para determinar si el medicamento ofrece un beneficio terapéutico que justifique sus riesgos, evitando prescripciones innecesarias con fines meramente estéticos y previniendo combinaciones que puedan potenciar la toxicidad o disminuir la eficacia, especialmente en personas polimedicadas.

Conocer sus riesgos de eventuales trastornos de dependencia ayuda a establecer controles, modalidades de prescripción y seguimientos que disminuyan el riesgo de uso repetitivo. Permite también a los profesionales en salud llevar a cabo una selección de tratamiento de una forma más informada.

Realizar un análisis riguroso de la farmacología y seguridad de estos medicamentos es esencial para proteger la salud pública, minimizar el abuso y garantizar que su uso sea terapéutico y justificado. El empleo inadecuado de este tipo de medicamentos provoca importantes repercusiones sanitarias, tales como toxicidad, incrementando los eventos no deseados, aumento de hospitalizaciones, dependencia e incluso mortalidad; también, consecuencias económicas, sobrecarga de servicios de salud, y desperdicio de recursos, entre otros. En resumen, un problema de alto impacto que deteriora la salud de la población incrementa los costos para individuos y sistemas sanitarios.

Un ejemplo de esto es el de las alertas sanitarias que ha emitido el Ministerio de Salud de Costa Rica, como autoridad rectora en materia sanitaria, sobre la comercialización de productos para bajar de peso que carecen de registro sanitario, se promocionan con afirmaciones engañosas y cuyos supuestos beneficios no cuentan con respaldo científico. Asimismo, ha advertido sobre el uso y la oferta de medicamentos como semaglutida, tirzepatida y liraglutida, entre otros, los cuales están indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y, en determinadas ocasiones, como apoyo farmacológico en el control del sobrepeso y la obesidad. Estos fármacos, que en ocasiones se aplican en clínicas de nutrición, deben ser prescritos

exclusivamente por un profesional médico tras una valoración individual, y requieren condiciones específicas de almacenamiento y manipulación para garantizar su eficacia y seguridad; esta última alerta fue publicada recientemente, el 27 de octubre 2025. Todas estas advertencias se publican en la página web institucional y en las redes sociales del ministerio, con el fin de informar y proteger a la población<sup>12</sup>.

## **1.5 Antecedentes**

### **1.5.1 Antecedentes históricos**

En 2018, Ferreira-Hermosillo<sup>13</sup> et al. analizaron el tratamiento farmacológico de la obesidad, subrayando que esta condición es una enfermedad crónica que afecta a más del 70% de la población en México, y detallaron diversas opciones que actúan sobre el metabolismo o el sistema nervioso central para reducir el apetito y la ingesta de alimentos. El texto explica que, aunque la base de la terapia es la modificación del estilo de vida, muchos pacientes requieren el apoyo de medicamentos para alcanzar una pérdida de peso significativa del 5%, necesaria para mitigar riesgos cardiovasculares y metabólicos. La fuente detalla las características de fármacos específicos, como el Orlistat, la fentermina con topiramato o naltrexona con bupropión. Finalmente, el propósito de la revisión es ofrecer una guía sobre intervenciones seguras y tratamientos individualizados que deben ser supervisados médicamente para evaluar correctamente su relación costo-beneficio.

Garvey et al.<sup>14</sup> en su estudio clínico llamado “Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study”, de 2012, evaluaron la eficacia y seguridad a largo plazo de la combinación de fentermina/topiramato de liberación controlada junto con modificaciones en el estilo de vida. Durante 108 semanas, los participantes, adultos con sobrepeso u obesidad que presentaban comorbilidades cardiometabólicas, lograron una pérdida de peso significativa y sostenida, alcanzando hasta un 10.5% de su peso corporal con la dosis más alta. Paralelamente, la intervención resultó en mejoras notables en los parámetros de salud metabólica y cardiovascular, además de una

disminución en la incidencia de diabetes tipo 2. El régimen terapéutico fue generalmente bien tolerado durante el período prolongado del estudio, indicando un perfil de seguridad favorable.

En 2019 Murray et al.<sup>15</sup> realizaron una revisión exhaustiva de la farmacoterapia para la obesidad y sus comorbilidades, detallando mecanismos de acción, eficacia, seguridad y efectos metabólicos y cardiovasculares. Se abordan varios medicamentos, entre ellos combinaciones como fentermina-topiramato, que actúan mediante supresión del apetito, aumento de la saciedad, inhibición de la absorción de grasas o modulación de vías centrales. Estos fármacos demuestran efectividad en la pérdida de peso y mejora de comorbilidades, pero con perfiles de efectos adversos (gastrointestinales, cardiovasculares, neurológicos) y contraindicaciones específicas. La disponibilidad y regulación varían globalmente, requiriendo una evaluación cuidadosa de riesgos y beneficios. La revisión enfatiza la necesidad de un enfoque multidisciplinario e individualizado, donde la farmacoterapia complementa los cambios en el estilo de vida bajo supervisión profesional para el manejo crónico de la obesidad.

Londoño-Lemos, en 2012<sup>16</sup>, por medio de una revisión teórica indica que la obesidad es una enfermedad multifactorial y epidémica, que implica una compleja desregulación del peso mediada por el eje intestino-cerebro. El tratamiento farmacológico se centra en reducir la absorción de lípidos, como con Orlistat o Cetilistat, o en modular el apetito y la saciedad. Esto se logra mediante péptidos gastrointestinales (ejemplos: GLP-1, PYY, leptina) y fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, afectando neurotransmisores como la serotonina y la dopamina. Históricamente, muchos fármacos fueron retirados por problemas de seguridad (verbigracia: sibutramina, rimonabant). Sin embargo, opciones como lorcaserina, fentermina/topiramato y bupropión/naltrexona están aprobadas. La investigación explora nuevos blancos terapéuticos, incluyendo inhibidores de ATDG y agentes antiangiogénicos, así como combinaciones de fármacos.

Khera et al.<sup>17</sup>, en un análisis sistemático y metaanálisis evaluó rigurosamente la efectividad y seguridad de cinco medicamentos aprobados por la FDA. Estos fármacos están específicamente indicados para el tratamiento a largo plazo de la obesidad, ofreciendo perspectivas cruciales sobre su utilidad clínica. El estudio exhaustivo incluyó Orlistat, lorcaserina, naltrexona-bupropión, fentermina-topiramato y liraglutida. Se sintetizaron datos de

una sólida colección de 28 ensayos aleatorizados, abarcando una extensa población de más de 29,000 participantes. La combinación de fentermina-topiramato sobresalió como una de las opciones más efectivas para el control del peso. El estudio enfatizó en la importancia primordial de realizar evaluaciones individualizadas de riesgo-beneficio para cada paciente. Los médicos deben sopesar meticulosamente el potencial de una pérdida de peso efectiva frente a la probabilidad específica de experimentar reacciones adversas.

Kiortsis<sup>18</sup> hizo una revisión de ensayos controlados con fentermina-topiramato y sus efectos en la pérdida de peso y parámetros metabólicos; destaca que esta combinación induce una pérdida de peso significativa, entre el 8.1% y el 10.9%. Esta terapia mejora sustancialmente los parámetros metabólicos, como el perfil lipídico. También optimiza la sensibilidad a la insulina, un beneficio crucial para la salud. Contribuye a reducir la progresión hacia la diabetes tipo 2 en poblaciones vulnerables. El tratamiento es generalmente bien tolerado por los pacientes, facilitando su implementación. Los efectos secundarios más comunes son parestesia, sequedad bucal e insomnio, que suelen ser leves. Es una opción eficaz cuando se combina con modificaciones en el estilo de vida. Sin embargo, su seguridad y eficacia a largo plazo aún necesitan ser completamente establecidas para una visión integral.

Jordan et al.<sup>19</sup>, en su artículo de revisión “Cardiovascular effects of phentermine and topiramate: a new drug combination for the treatment of obesity”, mencionan que para la combinación fentermina-topiramato los datos clínicos no indican un aumento significativo de eventos cardiovasculares adversos mayores, y algunos análisis incluso sugieren una posible reducción del riesgo, aunque se están realizando estudios más amplios para obtener conclusiones definitivas. Si bien el tratamiento puede producir aumentos moderados de la frecuencia cardíaca, reduce simultáneamente la presión arterial y el producto frecuencia-presión, lo que sugiere que no hay un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno, y los pacientes con frecuencias cardíacas basales más altas en ocasiones experimentaron reducciones. Los trastornos cardíacos graves fueron poco frecuentes, y el perfil general de riesgo-beneficio cardiovascular parece favorable para pacientes con riesgo cardiovascular bajo a intermedio.

### 1.5.2 Antecedentes internacionales

En el año 2020 Navarro et al.<sup>20</sup>, en su artículo titulado “Tratamiento farmacológico de la obesidad”, hacen un análisis de los medicamentos utilizados en España y los criterios de aprobación para medicamentos contra la obesidad de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos de América. Se hace un análisis de mecanismos de acción, dosificaciones y contraindicaciones de los medicamentos utilizados para la obesidad y concluye dando énfasis a que se requiere un abordaje integral de esta patología. Este antecedente hace un análisis simple y concreto de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la obesidad, indicando que lo principal son los hábitos de vida saludables y que el tratamiento farmacológico sería un segundo paso<sup>20</sup>.

Da Silva et al.<sup>21</sup>, en el artículo publicado en la revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação titulado “Uso indiscriminado de medicamentos para emagrecimento”, tiene como objetivo el tema del uso indiscriminado de medicamento para adelgazar por parte de personas que desean una pérdida de peso rápida. El artículo concluye sobre la importancia de una eficiente atención farmacéutica, así como políticas públicas que hagan conciencia sobre los peligros del consumo irracional de los inhibidores del apetito. Se analizan criterios para la indicación médica de los medicamentos anorexígenos, así como los efectos secundarios que poseen y se describen los principales medicamentos que se utilizan en esta patología.

Strnadová et al.<sup>22</sup> publican su artículo “Anorexigenic neuropeptides as anti-obesity and neuroprotective agents”, publicado en Bioscience Reports, hace una revisión centrada en los neuropéptidos anorexígenos y su doble capacidad como agentes para combatir la obesidad y proteger el sistema nervioso. Describe cómo el complejo control de la ingesta, integrado por el hipotálamo y el tronco encefálico, emplea neuropéptidos de acción opuesta, los orexigénicos como NPY/AgRP que aumentan el apetito y los anorexígenos como POMC/CART que lo inhiben, para mantener la homeostasis energética. Ante la creciente asociación entre la obesidad y las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, la revisión bibliográfica examina el papel del sistema de melanocortinas y otros péptidos en la mejora de la función cognitiva, la reducción de la neuroinflamación y la disminución de la ingesta alimentaria. Esta revisión enfatiza la necesidad de optimizar estos péptidos para su administración periférica, de

modo que puedan atravesar la barrera hematoencefálica y ampliar su aplicabilidad terapéutica como un tratamiento alternativo a la obesidad.

Sagredo et al.<sup>23</sup> en su artículo “Tratamiento farmacológico de la obesidad. Situación actual y nuevos tratamientos”, publicado en la revista *Atención Primaria en España*, hacen un análisis sobre la obesidad, los tratamientos disponibles, y las nuevas opciones que podrían estar disponibles próximamente. Este artículo analiza el panorama actual y las novedades farmacológicas en el tratamiento de la obesidad, indica que la intervención a esta patología debe estructurarse como un plan con metas claras que combine alimentación, ejercicio y, cuando proceda, fármacos o cirugía bariátrica. Destaca el papel transformador de los análogos de incretina disponibles en España, especialmente liraglutida y semaglutida. Por último, anticipa la incorporación de compuestos de nueva generación, como la tirzepatida, agonista dual incretínico, que podría ampliar las opciones para lograr pérdidas de peso significativas y mejorar las comorbilidades. Este artículo es importante, ya que señala nuevos fármacos que están en investigación y que han arrojado resultados prometedores en la reducción del peso corporal en personas con obesidad y diabetes mellitus 2.

Siebenhofer et al.<sup>24</sup> publica un metaanálisis en *The Cochrane Database of Systematic Review*, cuyo objetivo es determinar el impacto a largo plazo de la reducción de peso inducida por fármacos en adultos con hipertensión esencial sobre la mortalidad por todas las causas, la morbilidad cardiovascular y la ocurrencia de efectos adversos. Se revisaron ensayos aleatorizados y controlados con duración mínima de 24 semanas en adultos hipertensos que compararon fármacos aprobados para la pérdida de peso prolongada frente a placebo. Las búsquedas se realizaron sin límite de idioma. Se contactó a los autores de estudios pertinentes para recabar datos sobre trabajos adicionales, publicados o no publicados. Importante análisis, que evidencia cómo algunos fármacos para la pérdida de peso logran reducir tanto el peso como la presión arterial en personas con hipertensión, aunque pueden producir efectos adversos. Pero no se encuentra evidencia suficiente para confirmar que el uso de esos medicamentos disminuya la mortalidad ni la incidencia de enfermedades cardiovasculares.

Thomas et al.<sup>25</sup>, en su estudio piloto observacional realizado en 2016 llamado “Greater hunger and less restraint predict weight loss success with phentermine treatment: hunger

predicts response to phentermine. Obesity” tenían como objetivo evaluar si un mayor nivel de hambre al inicio del tratamiento se asocia con una mayor pérdida de peso al usar fentermina, así como evaluar los cambios en el apetito y en los comportamientos alimentarios durante ocho semanas de tratamiento en pacientes con obesidad. Durante ocho semanas, 27 personas que tomaron 30 mg diarios de fentermina perdieron en promedio 5,4 kg. Esta reducción de peso se acompañó de menos hambre y menor descontrol al comer, junto con un mayor control sobre la alimentación. Al inicio del tratamiento, los factores asociados con una mayor pérdida de peso fueron niveles más altos de hambre y de consumo anticipado de alimentos, un menor control cognitivo y un IMC más elevado. Se concluyó que las evaluaciones iniciales del apetito y la conducta alimentaria son herramientas valiosas para identificar a los pacientes que responderán favorablemente al tratamiento con fentermina.

### **1.5.3 Antecedentes nacionales**

Hidalgo et al.<sup>11</sup> realizaron un estudio del perfil de consumo de psicotrópicos de uso médico en Costa Rica entre 2018 y 2021. La investigación cuantitativa se basa en datos del sistema digital de recetas, buscando identificar los medicamentos más consumidos, perfiles demográficos y su distribución geográfica. El objetivo es orientar políticas de control y uso racional, contribuyendo a la comprensión y regulación. Se recopila información sobre el uso y prescripción de psicotrópicos como la fentermina y de benzodiazepinas. Las mujeres representan la mayoría de las prescripciones (62,5%) y consumo en gramos (59,9%), concentrándose en la gran área metropolitana. Se recomienda vigilancia por riesgos de dependencia, profundizar en las causas del consumo y mejorar estrategias de salud mental.

La revisión exhaustiva de la literatura científica nacional evidenció la existencia de un único estudio realizado en Costa Rica, relacionado específicamente con el uso de psicotrópicos anorexígenos. Esta limitación responde a la reducida cantidad de investigaciones nacionales disponibles sobre este grupo farmacológico, lo que restringe la disponibilidad de datos locales actualizados y metodológicamente comparables. En consecuencia, no fue posible incorporar más investigaciones nacionales en el presente trabajo, ya que no se identificaron otros estudios que cumplieran con los criterios de pertinencia temática, rigurosidad metodológica y enfoque poblacional requeridos. Por ello, el análisis se fundamenta en dicho estudio y se complementa

con literatura internacional, para contextualizar los hallazgos y fortalecer la discusión desde una perspectiva científica.

Los antecedentes constituyen un componente esencial en toda investigación científica, ya que permiten situar el estudio dentro del conocimiento existente, identificar vacíos que justifican su pertinencia y orientar la formulación de objetivos y métodos relacionados con la evidencia disponible. Al analizar críticamente lo que se ha investigado previamente, se evitan duplicaciones innecesarias, se consolida la base teórica y metodológica de la investigación y se asegura que el aporte se integre de manera significativa al desarrollo científico. En este sentido, los antecedentes no solo contextualizan el problema, sino que también legitiman la necesidad y relevancia del estudio.

## **CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO**

## **2.1 Medicamentos**

Una formulación farmacéutica es la combinación de uno o más principios activos con ingredientes inactivos que facilitan su administración, estabilidad y absorción. Los medicamentos se presentan en formas diversas, comprimidos, cápsulas, soluciones orales, suspensiones, cremas, parches transdérmicos, entre otras, y se administran por vías distintas: oral, parenteral (por infusión o inyección), tópica y oftálmica o ótica (gotas), según la indicación clínica y las propiedades del fármaco<sup>26</sup>.

### **2.1.1 Definición**

La formulación que contiene el principio activo se emplea para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad o afección. En investigación clínica, un producto sin principio activo utilizado como control se denomina placebo. En términos generales, a estos productos también se les conoce como productos farmacéuticos<sup>26</sup>.

### **2.1.2 Medicamentos, efectos y consecuencias**

En la mayoría de los casos los fármacos mejoran la calidad de vida al aliviar el dolor, tratar infecciones y controlar condiciones crónicas como la hipertensión o la diabetes. Empero, también pueden provocar reacciones indeseadas, entre ellas interacciones farmacológicas, efectos secundarios y reacciones alérgicas<sup>27</sup>.

Una interacción medicamentosa es la modificación del efecto de un fármaco en el organismo cuando se administra simultáneamente con otros medicamentos, con ciertos alimentos o suplementos, o cuando existe una enfermedad concomitante. Las interacciones pueden hacer que un fármaco sea más o menos eficaz, inducir efectos secundarios o modificar la acción de cualquiera de los medicamentos<sup>27</sup>.

Los efectos secundarios son reacciones indeseables y por lo general desagradables, provocadas por los fármacos. La mayoría son leves como molestias gástricas, xerostomía o somnolencia y suelen desaparecer al suspender el medicamento; no obstante, algunos pueden

revestir gravedad. En ciertas ocasiones, un medicamento puede interactuar con una enfermedad preexistente y desencadenar un efecto adverso; por ejemplo, en pacientes con enfermedad cardíaca, determinados descongestionantes pueden inducir taquicardia. Las alergias medicamentosas son reacciones que pueden ir de leves a peligrosas; las más habituales son las manifestaciones cutáneas como la urticaria y el sarpullido y, con menos frecuencia, puede ocurrir una reacción más grave como la anafilaxia<sup>27</sup>.

Como indica en la página de la U.S. Food and Drug (FDA), todos los fármacos deben demostrar seguridad y eficacia, es decir, que sus beneficios superen los riesgos conocidos. No obstante, tanto los medicamentos de prescripción como los de venta libre presentan efectos secundarios. Estos efectos adversos son reacciones indeseables que pueden estar asociadas al uso de un medicamento<sup>27</sup>.

Diversos factores determinan si una persona desarrollará o no un efecto secundario al tomar un medicamento: la edad; la concomitancia con otros fármacos, vitaminas o suplementos; y la presencia de enfermedades o condiciones preexistentes que debiliten el sistema inmunitario o alteren la función renal o hepática. Entre los efectos adversos frecuentes figuran molestias gástricas, por ejemplo. Se clasifica como efecto secundario grave aquel que ocasiona muerte, pone en peligro la vida, requiere hospitalización, provoca discapacidad o daño permanente, o que, al producirse antes de la concepción o durante el embarazo, induce una malformación congénita<sup>27</sup>.

Existen diversas formas de informarse sobre los efectos secundarios de los medicamentos con receta y de disminuir el riesgo de padecerlos, entre ellos consultar con un profesional de la salud acerca de los posibles efectos adversos y de las medidas preventivas recomendadas al prescribirle un fármaco; por ejemplo, tomar el medicamento con alimentos, para reducir las náuseas o evitar su combinación con otros fármacos. Muy importante también es leer los prospectos de los medicamentos, ya que contienen las indicaciones sobre la administración y los posibles efectos adversos<sup>27</sup>.

De igual manera, cuando se utiliza un medicamento de un modo distinto al prescrito, esto constituye un uso indebido de ese medicamento. Algunos fármacos, como por ejemplo opioides,

sedantes, tranquilizantes y estimulantes pueden provocar adicción, una enfermedad cerebral crónica que impulsa el consumo continuo, aunque cause daño<sup>27</sup>.

El mal uso de fármacos recetados puede provocar problemas médicos graves. Cada medicamento tiene riesgo de efectos secundarios; los médicos lo consideran al recetar, pero quienes los usan indebidamente pueden desconocer esos peligros. Algunos fármacos son inseguros en dosis altas o en combinación con otros. Por ejemplo, se puede generar abstinencia cuando se elimina o reduce el uso de algún fármaco que se ha tomado durante algún tiempo. O por el contrario se puede crear dependencia cuando cuerpo y mente se adaptan al medicamento y el consumo deja de estar bajo control<sup>27</sup>.

En el caso de los psicotrópicos anorexígenos, resulta especialmente preocupante la creciente normalización de su uso, pues cada vez más personas los consumen sin una indicación médica válida ni la supervisión profesional adecuada. Esta práctica expone a los usuarios a efectos secundarios potencialmente graves y a un riesgo elevado de desarrollar dependencia. La ausencia de control clínico también dificulta la detección temprana de reacciones adversas y la valoración adecuada de su pertinencia terapéutica. Además, el consumo indiscriminado contribuye a la percepción errónea de que estos fármacos son seguros para cualquier persona, lo cual incrementa su uso inapropiado. En conjunto, esta situación evidencia la necesidad de reforzar la educación sanitaria y la regulación sobre su prescripción y acceso<sup>28</sup>.

El uso prolongado y continuado de anorexígenos análogos a las anfetaminas puede provocar dependencia y abuso. Estos fármacos aumentan la frecuencia cardíaca y la presión arterial; por su acción adrenérgica, actúan como psicoestimulantes y pueden causar insomnio y alteraciones del estado de ánimo. Debido a sus efectos adversos y al incremento de morbilidad y mortalidad cardiovasculares, el uso de esta clase de medicamentos es desfavorable frente a sus beneficios<sup>28</sup>.

Por ejemplo, la administración prolongada de la combinación fenfluramina o dexfenfluramina con fentermina para el tratamiento de la obesidad puede provocar valvulopatía cardíaca; por esa razón fue retirada del mercado en Estados Unidos de América. Otro ejemplo es la anfepramona, que se desarrolló originalmente para tratar la narcolepsia y controlar a niños con

hiperactividad; sin embargo, al observarse que reduce el apetito, pasó a emplearse con mayor frecuencia como agente anorexígeno. Su acción noradrenérgica conlleva efectos adversos como xerostomía, insomnio, cefalea y riesgo de íleo intestinal, entre otros, que representan peligros para la salud<sup>28</sup>.

La exposición mediática, especialmente entre los jóvenes, distorsiona los estándares estéticos y favorece narrativas que benefician al mercado, suprimiendo la percepción de riesgos reales. Esa influencia alcanza los cánones de belleza y el ideal corporal, llevando a la trivialización de los riesgos asociados a la búsqueda de delgadez, y ha facilitado el uso indiscriminado de anorexígenos sin la debida indicación ni supervisión<sup>28</sup>.

Con frecuencia no se informa a los pacientes sobre los riesgos y efectos adversos, lo que lleva a muchas personas a considerar los fármacos para bajar de peso como una solución rápida y milagrosa. La obesidad es una enfermedad y, como tal, quienes la padecen deben recibir tratamiento cuando esté indicado, tras una evaluación y prescripción realizadas por un profesional calificado en la materia<sup>28</sup>.

Entre los efectos adversos más relevantes de las anfetaminas se encuentran los de tipo cardiovascular. Las anfetaminas producen un aumento dosis-dependiente de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca como consecuencia de la estimulación adrenérgica periférica. En tratamientos prolongados o en situaciones de uso indebido, se han descrito complicaciones graves como arritmias, hipertensión sostenida, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y cardiomiopatía, incluso en pacientes jóvenes sin enfermedad cardíaca previa. La literatura clínica documenta casos de cardiomiopatía dilatada inducida por anfetaminas asociada a estrés oxidativo, hiperactividad simpática y toxicidad miocárdica directa<sup>29</sup>.

A nivel del sistema nervioso central, las anfetaminas pueden ocasionar insomnio, cefalea, irritabilidad, ansiedad y agitación psicomotora. En algunos individuos, especialmente con dosis elevadas o uso crónico, pueden aparecer efectos psiquiátricos más severos como episodios de psicosis anfetamínica, caracterizados por alucinaciones, ideas delirantes y comportamiento paranoide, clínicamente indistinguibles de un trastorno psicótico primario. Asimismo, se ha

descrito exacerbación de trastornos del estado de ánimo preexistentes, incluyendo depresión mayor y trastorno bipolar<sup>30</sup>.

La neurotoxicidad de las anfetaminas se caracteriza principalmente por daño en las terminales dopaminérgicas del cuerpo estriado, con reducción en la síntesis y niveles de dopamina, así como disminución de la tirosina hidroxilasa y del transportador de dopamina. El uso repetido puede inducir microgliosis y astrogliosis, afectando la locomoción y coordinación motora. En cuanto a los efectos cognitivos, estudios en humanos sugieren que el consumo de anfetaminas puede causar déficits en memoria, toma de decisiones y flexibilidad cognitiva; también se ha reportado una reducción significativa en la disponibilidad de receptores dopaminérgicos, así como del transportador de dopamina en usuarios recreativos, lo que puede contribuir a alteraciones en funciones ejecutivas y motivacionales. Esto indica que las anfetaminas inducen neurotoxicidad, principalmente en las terminales dopaminérgicas estriales (extremos de las neuronas que liberan dopamina en el estriado) y provocan alteraciones cognitivas relacionadas con la memoria y el control ejecutivo<sup>31</sup>.

Desde el punto de vista gastrointestinal, son frecuentes la disminución del apetito, la pérdida de peso, la náusea y el dolor abdominal. A nivel metabólico, también pueden producir deshidratación e hipertermia, particularmente en situaciones de actividad física intensa o consumo concomitante de otras sustancias estimulantes<sup>32</sup>.

Debido a que las anfetaminas producen una intensa sensación de euforia, figuran entre las drogas de abuso más frecuentes. Al igual que ocurre con otras sustancias adictivas, aumentan los niveles de dopamina en la vía mesolímbica, un circuito cerebral clave en los mecanismos de recompensa. Sin embargo, las anfetaminas tienen un efecto particularmente potente al actuar de forma directa sobre el transportador de dopamina (DAT) y el transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (VMAT2), elevan las concentraciones de dopamina a niveles muy superiores a los que se alcanzan con estímulos gratificantes naturales. Diversos estudios han demostrado que la exposición crónica a anfetaminas en dosis recreativas puede dañar de manera irreversible las terminaciones dopaminérgicas del cuerpo estriado. Este daño se produce a través de mecanismos como el estrés oxidativo y la excitotoxicidad. Como consecuencia, la respuesta fisiológica normal

a la dopamina se ve disminuida, lo que puede empujar al consumidor a aumentar la dosis y, en última instancia, reforzar aún más el patrón de abuso<sup>33</sup>.

En el contexto de una intoxicación aguda, los signos y síntomas suelen incluir hipertensión, taquicardia, respiración acelerada, hipertermia, midriasis, temblores, agitación marcada y, en algunos casos, psicosis. La presentación clínica puede variar considerablemente según el tipo de amfetamina consumida y la presencia de otras sustancias. La dextroamfetamina y la metanfetamina, por ejemplo, tienen una alta afinidad por el transportador de dopamina, por lo que su intoxicación puede manifestarse con cuadros psiquiátricos que recuerdan a un episodio maniaco o a una psicosis aguda. En cambio, otros derivados ilícitos como la MDMA actúan con mayor intensidad sobre los transportadores de noradrenalina y serotonina, lo que incrementa el riesgo de hipertermia, síndrome serotoninérgico y rabdomiólisis. Este riesgo se ve aún más acentuado cuando la 3,4-metilendioxi-N-metanfetamina (MDMA) se consume en entornos como discotecas, donde el calor, la deshidratación y la actividad física prolongada actúan como factores agravantes<sup>33</sup>.

### **2.1.3 Eficacia, efectividad y seguridad en el uso de medicamentos**

Según el manual MSD para profesionales, un fármaco debe ser administrado únicamente cuando se anticipa un beneficio para el paciente, considerando tanto su capacidad para generar el efecto terapéutico esperado (eficacia) como el perfil y la probabilidad de eventos adversos asociados (seguridad)<sup>34</sup>.

En una primera etapa, la evaluación de la seguridad de medicamentos emergentes se lleva a cabo en investigaciones preclínicas, utilizando ensayos *in vitro* en líneas celulares humanas y estudios en modelos animales. La investigación clínica destinada a valorar la seguridad y la eficacia de nuevos fármacos en población humana se desarrolla mediante ensayos clínicos distribuidos en fases sucesivas<sup>34</sup>.

Durante la fase 1 se determina la seguridad y el régimen posológico en humanos mediante estudios en un reducido número de voluntarios sanos, por lo general entre 20 y 100, a quienes se

administran dosis variables con el fin de identificar la concentración mínima asociada a manifestaciones tóxicas<sup>34</sup>.

Durante la fase 2 se investiga la eficacia del compuesto en la enfermedad diana y su perfil de seguridad en un conjunto ampliado de sujetos, hasta varios cientos, estableciendo simultáneamente el rango dosis-respuesta que optimiza la efectividad y minimiza los efectos adversos<sup>34</sup>.

Durante la fase 3 se investiga el impacto terapéutico del compuesto en muestras extensas y más heterogéneas de pacientes con la enfermedad objetivo, estableciendo comparaciones frente a tratamientos convencionales, placebo o ambos, con el objetivo de corroborar la eficacia y detectar efectos adversos no observados en fases anteriores; esta etapa genera la mayor parte de la información sobre seguridad<sup>34</sup>.

La fase 4, o vigilancia poscomercialización, se inicia en Estados Unidos de América después de la aprobación por la FDA, e integra estudios de investigación formales y la monitorización permanente de efectos adversos. Esta fase permite identificar eventos adversos poco frecuentes o de latencia prolongada que no suelen aparecer en ensayos más pequeños y de menor duración con criterios de inclusión restrictivos, y frecuentemente se dirige a subpoblaciones específicas como embarazadas, niños y ancianos; en ocasiones, los hallazgos de fase 4 han conducido a la retirada de fármacos previamente aprobados<sup>34</sup>.

En este contexto, la farmacovigilancia desempeña un papel central, ya que se encarga de la detección, evaluación, comprensión y prevención de efectos adversos y otros problemas relacionados con medicamentos una vez que estos se encuentran en el mercado. De esta manera, la seguridad se convierte en un proceso dinámico que acompaña al medicamento durante toda su utilización clínica.

Se considera que un fármaco es beneficioso cuando proporciona el efecto terapéutico esperado con un nivel de toxicidad y efectos adversos tolerable. La eficacia se refiere al grado de éxito del tratamiento en estudios controlados y ensayos clínicos, mientras que la efectividad

describe su rendimiento en condiciones clínicas habituales tras la difusión y uso generalizado del fármaco<sup>34</sup>.

La eficacia observada en ensayos no garantiza un rendimiento similar en el uso real. Un fármaco puede reducir eficazmente la presión arterial en estudios controlados, pero alcanza una efectividad reducida en la población general si sus efectos secundarios inducen incumplimiento terapéutico<sup>34</sup>.

La eficacia describe cuánto logra un medicamento el efecto previsto, por ejemplo, la furosemida promueve una excreción urinaria de sodio y agua notablemente mayor que la hidroclorotiazida, lo que indica una mayor eficacia de la furosemida frente a la hidroclorotiazida<sup>35</sup>.

Desde el punto de vista regulatorio, la demostración de eficacia constituye un requisito indispensable para la autorización de comercialización de un medicamento por parte de las agencias regulatorias. Sin evidencia sólida de eficacia, un fármaco no puede considerarse terapéuticamente válido, independientemente de su perfil de seguridad o de su necesidad clínica.

La efectividad contrasta con la eficacia en que incorpora factores del uso cotidiano, adherencia, comorbilidades, práctica clínica y variabilidad poblacional, que condicionan el beneficio observado fuera de los ensayos controlados. En consecuencia, un compuesto que demuestra alta eficacia en estudios controlados puede exhibir una efectividad reducida en la población general cuando los efectos adversos merman la continuidad del tratamiento, de manera que la efectividad tiende a ser inferior a la eficacia<sup>35</sup>.

#### **2.1.4 Placebo**

Según se explica en la evaluación de la efectividad y la seguridad de los medicamentos del manual MSD, los placebos son preparados diseñados para asemejarse a un medicamento real sin contener el compuesto farmacológicamente activo, se fabrican reproduciendo exactamente la apariencia del fármaco, pero empleando sustancias inertes como almidón o sacarosa<sup>36</sup>.

Aunque carecen de principios activos, algunos individuos que reciben un placebo experimentan mejoría, mientras que otros presentan reacciones adversas. Este fenómeno, denominado efecto placebo, puede explicarse por dos factores. Primero, el cambio coincidente: muchas enfermedades y síntomas fluctúan de forma natural, de manera que la mejoría o el empeoramiento tras administrar un placebo puede deberse al curso natural de la dolencia y llevar a atribuir al placebo un efecto inexistente. Segundo, la anticipación o sugestibilidad: la expectativa de que un medicamento funcionará puede inducir una mejora real en la percepción de los síntomas<sup>36</sup>.

El placebo modifica sobre todo la experiencia sintomática, no la enfermedad en sí; no cura una fractura, aunque puede aliviar el dolor. No todas las personas responden al placebo y la respuesta que tengan no se puede predecir. En estudios de nuevos medicamentos se emplean ensayos controlados con placebo para diferenciar la actividad farmacodinámica específica del tratamiento de las respuestas no específicas asociadas al placebo. Generalmente se asigna aleatoriamente a la mitad de los sujetos de estudio el fármaco y a la otra mitad un placebo que no se pueda distinguir del fármaco. En este tipo de estudios de doble ciego se pretende que ni los participantes ni los investigadores sepan quién recibió el fármaco y quién el placebo<sup>36</sup>.

Al concluir un ensayo clínico, se analizan y comparan los cambios observados entre el grupo que recibió el medicamento en estudio y el grupo que tomó el placebo, con el fin de determinar si el fármaco genera un efecto real más allá de la respuesta atribuible a la sugestión. Esta comparación permite establecer la magnitud y relevancia clínica de los resultados obtenidos. Para que un medicamento pueda ser aprobado, debe demostrar una superioridad estadísticamente significativa frente al placebo, evidenciando beneficios consistentes y reproducibles. Solo así se garantiza que el efecto terapéutico atribuido al fármaco no sea producto del azar<sup>36</sup>.

## **2.2 Farmacodinámica**

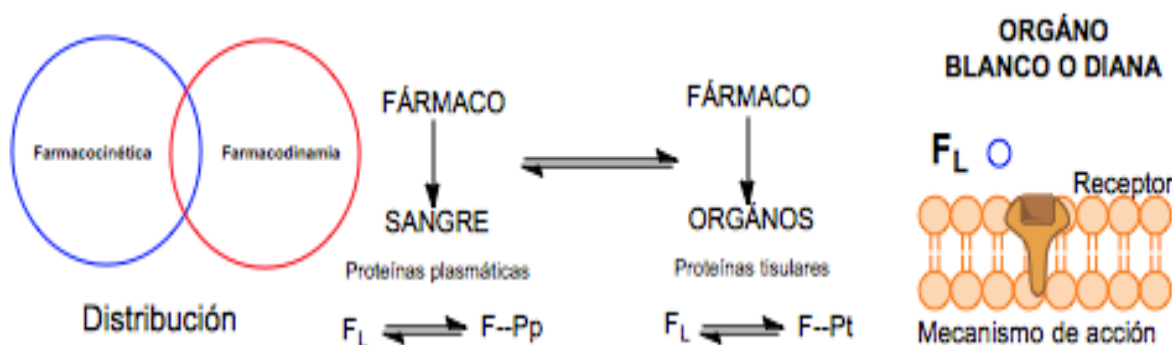
La farmacodinámica estudia los procesos mediante los cuales los medicamentos interactúan con el organismo para generar efectos terapéuticos o adversos. Esta disciplina resulta trascendental para entender los mecanismos de acción, las relaciones dosis-respuesta y la

variabilidad en que los fármacos responden en cada individuo, enfocándose en la interacción con dianas moleculares<sup>37</sup>.

Este proceso implica un análisis detallado de las interacciones del fármaco con dianas moleculares específicas generalmente llamadas receptores, enzimas o canales iónicos; estas interacciones pueden activar o inhibir la función de esas dianas, causando modificaciones fisiológicas y bioquímicas<sup>37</sup>.

Las interacciones fármaco-receptor son esenciales en la farmacodinámica, el fármaco se une a receptores de proteína de la superficie o del interior celular, y esto provoca señales que alteran la función celular. Analizar la afinidad, eficacia y potencia permite dilucidar la acción farmacológica<sup>37</sup>.

**Figura 1. Esquema general de estudio de la farmacodinamia**



Fuente: imagen tomada de la referencia <sup>38</sup>.

Como se aprecia en la figura 1, la farmacodinamia describe cómo un fármaco ejerce sus efectos en el organismo a través de interacciones específicas con receptores o sistemas biológicos. Una vez administrado, el medicamento se distribuye por el torrente sanguíneo, proceso que determina su concentración en plasma y su disponibilidad para alcanzar distintos tejidos. Durante esta fase fármaco-sangre, el compuesto puede unirse a proteínas plasmáticas o permanecer libre, lo cual influye en su capacidad para atravesar membranas y llegar a los órganos. Posteriormente,

en la etapa fármaco-órganos, el medicamento se reparte según características fisiológicas y bioquímicas de cada tejido, permitiendo que solo una fracción alcance el órgano diana, es decir, la estructura específica donde se produce el efecto terapéutico final<sup>38</sup>.

La afinidad mide la fuerza de unión fármaco-receptor; por su parte, la eficacia mide la capacidad del complejo de generar algún efecto, y la potencia mide la cantidad de fármaco que se necesitará para producir ese efecto. La relación dosis-respuesta establece cómo la dosis o concentración del fármaco se relaciona con la intensidad del efecto<sup>37</sup>.

La potencia de un fármaco hace referencia a la cantidad de fármaco que se requiere para provocar un determinado efecto. Se suele medir mediante la concentración que produce el 50% del efecto máximo, se denomina CE50 (Concentración efectiva 50). El índice terapéutico (IT) es un indicador de seguridad farmacológica que evalúa el margen entre eficacia y toxicidad, calculándose como la relación entre la dosis tóxica mínima y la dosis efectiva mínima<sup>37</sup>.

Un índice terapéutico (IT) elevado indica un fármaco más seguro, pues la dosis necesaria para provocar toxicidad es muy superior a la necesaria para obtener el efecto terapéutico. Cuando el índice terapéutico es estrecho, es necesario ajustar la posología y monitorizar al paciente para evitar episodios tóxicos<sup>37</sup>.

La respuesta farmacológica puede variar por motivos genéticos, ambientales y personales. Las alteraciones genéticas en receptores o enzimas que metabolizan los fármacos generan diferencias entre individuos, además de otros factores como edad, sexo, dieta y medicamentos concomitantes que modifican esa interacción, lo que puede requerir tratamientos personalizados<sup>37</sup>.

La farmacodinámica distingue varios tipos de receptores: agonistas, antagonistas, agonistas parciales y agonistas inversos. Los agonistas activan receptores replicando la acción de las moléculas de señalización endógena. Los antagonistas compiten con o impiden la activación. Los agonistas parciales generan una respuesta reducida al compararlos con los agonistas y los agonistas inversos reducen la actividad basal o constitutiva del receptor. Conocer estos tipos de receptores y sus diferencias ayuda a elegir el tratamiento más adecuado para cada paciente<sup>37</sup>.

El campo de la farmacodinamia incluye también el análisis de las reacciones adversas a medicamentos. Estas reacciones pueden provenir de interacciones no deseadas entre fármacos y receptores distintos a las dianas previstas o de una sobreestimulación del receptor objetivo, y se pueden presentar como alergias, efectos secundarios o toxicidad. El estudio farmacodinámico permite anticipar y reducir la probabilidad de estas reacciones adversas<sup>37</sup>.

### **2.3 Historia de las anfetaminas**

La anfetamina, un derivado químico de la efedrina, fue sintetizada por primera vez en 1887 por el químico rumano Lazăr Edeleanu, quien denominó el compuesto fenilsopropilamina. Las primeras investigaciones de esta molécula se centraron en sus efectos periféricos y revelaron que actúa como una amina simpaticomimética con propiedades broncodilatadoras, ya que se intentaba encontrar un sustituto de la efedrina para aliviar el asma. No se documentaron efectos sobre el sistema nervioso central hasta 1933<sup>39</sup>.

El uso médico experimental de las anfetaminas se inició en la década de 1920. Desde entonces diversas fuerzas armadas, particularmente las aéreas, las utilizaron para disminuir la fatiga y aumentar la vigilancia de sus tropas. En 1927 se comercializó el inhalador Benzedrina (anfetamina) utilizada por los atletas estadounidenses en las olimpiadas de Berlín 1936<sup>12</sup>. A partir de 1938 la farmacéutica Temmler fabricó Pervitina en la Alemania nazi con fines terapéuticos para la depresión, la fatiga, y la mejora de la autoestima; en ese momento las posibles consecuencias de su uso quedaron relegadas frente a su comercialización<sup>39</sup>.

Para 1940 se promulgo un decreto de sustancias “despertadoras” que señalaba al sueño como un riesgo para el éxito militar, por lo que la Pervitina se incorporó de forma sistemática al material médico de las fuerzas armadas. En consecuencia, la farmacéutica Temmler aumentó su producción para abastecer a la Wehrmacht (fuerzas armadas), Heer (divisiones de tierra), Luftwaffe (fuerza aérea), Kriegsmarine (marina) durante la Segunda Guerra Mundial<sup>39</sup>.

Solo al final de la guerra comenzó a reconocerse con mayor claridad la aparición de efectos adversos asociados a estos psicoestimulantes, cuando estudios científicos documentaron sus consecuencias. Los médicos se encontraron sin recursos para tratar a las personas dependientes,

no se comprendía entonces la magnitud ni la gravedad de la adicción y se ofreció escasa asistencia. El abordaje terapéutico de la dependencia se tuvo que desarrollar empíricamente y de forma dura en los años siguientes<sup>39</sup>.

Ante esta situación, la recién formada Organización de Naciones Unidas (ONU) empieza a trabajar en la elaboración de una convención para regular los estupefacientes, la cual se firma el 30 de marzo de 1961, llamándose Convención Única de Estupefacientes, que se redactó para garantizar el control internacional efectivo de los movimientos lícitos de estupefacientes en todo el mundo, desde la producción, la fabricación, el comercio, la distribución y el consumo con fines médicos y científicos<sup>40</sup>.

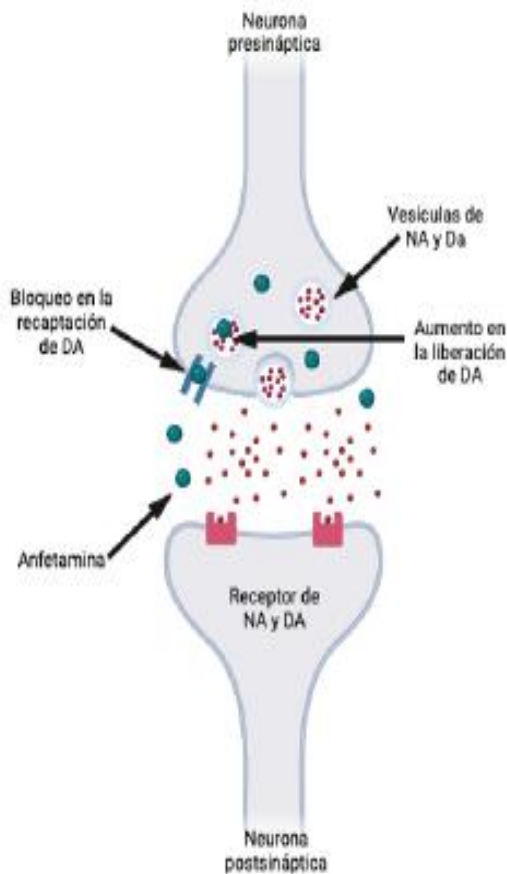
Este tipo de tratados insta un régimen de control con una doble finalidad. Además de restringir el empleo de estupefacientes exclusivamente a finalidades médicas y científicas, obligan a los Estados a adoptar todas las medidas necesarias para impedir el uso indebido de drogas y garantizar la identificación temprana, el tratamiento, la educación, el seguimiento postratamiento, la rehabilitación y la reinserción social de las personas afectadas<sup>40</sup>.

### **2.3.1 Análisis farmacológico y clínico de los medicamentos anorexígenos.**

Como se muestra en la figura 2, las anfetaminas actúan como potentes estimuladores del sistema nervioso central (SNC) que facilitan la liberación de Noradrenalina y Dopamina y bloquean la recaptación de ambos neurotransmisores, penetran en la terminal presináptica por difusión o mediante transportadores transportador neuronal de Dopamina (DAT), transportador de Noradrenalina (NET) y transportador de Serotonina (SERT). En el interior aumentan la concentración citosólica de monoaminas, al inhibir el transportador monoamínico vesicular número 2 (VMAT2) y alterar los gradientes electroquímicos necesarios para su funcionamiento<sup>39</sup>.

Además, reducen el catabolismo de estos neurotransmisores al inhibir la monoaminoxidasa y activan el receptor intracelular TAAR1, cuya estimulación provoca la internalización o inversión funcional del transportador DAT, efectos que pueden extenderse también a NET y SERT. En conjunto, estos mecanismos incrementan la liberación y disminuyen la recaptación de dopamina en la hendidura sináptica<sup>39</sup>.

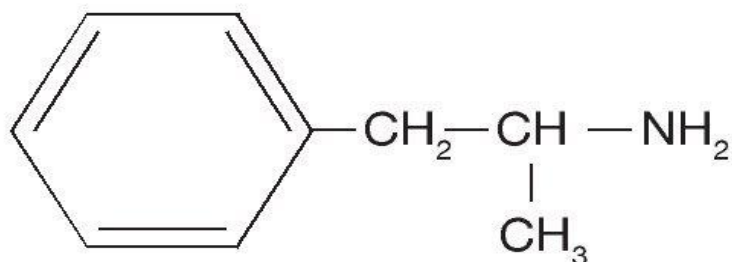
**Figura 2. Mecanismo de acción de las anfetaminas sobre la dopamina y noradrenalina**



Fuente: imagen tomada de la referencia <sup>39</sup>.

En la figura 3 se muestra la estructura química de la anfetamina; esta sustancia se clasifica entre las aminas simpaticomiméticas con mayor capacidad para activar el sistema nervioso central (SNC). Actúa estimulando el centro respiratorio ubicado en el bulbo raquídeo, reduce la intensidad de la depresión central inducida por ciertos medicamentos y produce diversos signos de activación del SNC. En cuanto a su potencia excitadora, el dextroisómero (dextroanfetamina) presenta una eficacia de tres a cuatro veces superior en comparación con el levoisómero<sup>41</sup>.

**Figura 3. Estructura química de la anfetamina**



Fuente: imagen tomada de la referencia <sup>42</sup>.

Las anfetaminas ejercen su acción mediante un mecanismo que incluye la participación de varios neurotransmisores como son dopamina, serotonina, adrenalina y noradrenalina, y a través de la modulación de estos se explica los diversos efectos que producen estos compuestos<sup>41</sup>.

### 2.3.2 Efectos y consecuencias de las anfetaminas

Los efectos psicológicos de las anfetaminas varían según la dosis, el estado mental y los rasgos de la persona. Con una dosis oral de 10 a 30 mg se observa vigilia completa, aumento notable de la alerta y reducción de la sensación de fatiga, mejoría del ánimo con mayor iniciativa, autoconfianza y capacidad de concentración, frecuentemente acompañada de júbilo y euforia, además de mayor actividad motora y verbal. Facilita el rendimiento de tareas mentales sencillas<sup>41</sup>.

El rendimiento físico en deportistas puede aumentar, lo que lleva en muchos casos al uso indebido de estos fármacos con ese fin. Esos efectos son variables y pueden invertirse por sobredosis o por uso prolongado. La administración de dosis elevadas suele ir seguida de depresión y agotamiento. Numerosos pacientes tratados con anfetamina presentan cefalea, palpitaciones, mareo, alteraciones vasomotoras, agitación, confusión, distrofia, aprensión, episodios delirantes o fatiga<sup>41</sup>.

La capacidad de la anfetamina para prevenir y suprimir la fatiga ha sido ampliamente investigada en laboratorio y en estudios de campo con personal militar y deportistas. En términos generales, prolonga el periodo durante el cual se mantiene un rendimiento adecuado antes de que

aparezca la fatiga y atenúa, al menos parcialmente, sus efectos. La mejora es más evidente cuando el rendimiento ya estaba disminuido por cansancio y falta de sueño, posiblemente porque modifica actitudes negativas hacia la tarea. Además, la anfetamina disminuye la frecuencia de lapsos atencionales que perjudican el desempeño tras privación prolongada del sueño, mejorando así tareas que exigen atención sostenida. Puede retrasar la necesidad de dormir, pero no suprime la necesidad de sueño indefinidamente, y tras la suspensión después de un uso prolongado el patrón de sueño puede tardar hasta dos meses en normalizarse<sup>41</sup>.

Algunas aminas simpaticomiméticas, incluida la anfetamina, potencia el efecto analgésico de los opiáceos. La anfetamina también excita el centro respiratorio, incrementando tanto la frecuencia como la profundidad de las respiraciones. En individuos sanos, las dosis habituales no elevan de forma significativa la frecuencia respiratoria ni el volumen minuto. No obstante, cuando agentes con efecto central deprimen la respiración, la anfetamina puede restablecer o estimular la función respiratoria<sup>41</sup>.

Los efectos tóxicos agudos de la anfetamina suelen representar una intensificación de sus efectos terapéuticos y, por lo general, se originan por una sobredosis. En el sistema nervioso central se manifiestan con frecuencia como inquietud, vértigo, temblor, reflejos exagerados, verborrea, tensión, irritabilidad, debilidad, insomnio, fiebre y, en ocasiones, euforia<sup>41</sup>.

También pueden aparecer confusión, conducta agresiva, alteraciones de la libido, ansiedad, delirio, alucinaciones de tipo paranoide, episodios de pánico y tendencias suicidas o homicidas, especialmente en pacientes con trastornos psiquiátricos. Empero, estas manifestaciones psicóticas pueden desencadenarse en cualquier persona si consume dosis elevadas de anfetamina durante un periodo prolongado. La estimulación del sistema nervioso central suele culminar en fatiga y depresión<sup>41</sup>.

Los efectos sobre el sistema cardiovascular son frecuentes: dolor de cabeza, escalofríos, cambios en el color de la piel, palpitaciones, arritmias, dolor torácico, variaciones de la presión arterial y colapso circulatorio, acompañados de sudoración excesiva. En el aparato digestivo se manifiestan boca seca, sabor metálico, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, diarrea y cólicos. Las

intoxicaciones graves suelen acabar en convulsiones y coma, con hemorragias cerebrales como hallazgo patológico principal<sup>41</sup>.

Aunque la dosis tóxica de las anfetaminas o derivados de esta varía ampliamente, el consumo crónico produce síntomas parecidos a los de la sobredosis aguda, con mayor frecuencia de alteraciones mentales y a veces pérdida de peso pronunciada. El efecto adverso más serio es una psicosis con alucinaciones y delirios paranoides, frecuentemente confundida con esquizofrenia; generalmente mejora al retirar la droga, pero puede hacerse crónica<sup>41</sup>.

Se han empleado anfetaminas y compuestos afines para tratar la obesidad, aunque su idoneidad como opción terapéutica ha sido fuertemente cuestionada. La pérdida de peso observada en pacientes obesos que reciben anfetamina se explica casi exclusivamente por una disminución de la ingesta alimentaria y solo en una pequeña proporción por un aumento del metabolismo. El sitio de acción probable es el centro lateral hipotalámico del hambre. Los mecanismos neuroquímicos exactos son inciertos, aunque podrían incluir un aumento de la descarga de noradrenalina, dopamina o de ambas. En humanos aparece rápidamente tolerancia a la supresión del apetito, por lo que raramente se observa una pérdida de peso mantenida en personas obesas que no siguen una restricción dietética<sup>41</sup>.

Otros fármacos anorexígenos incluyen metanfetamina, dextroanfetamina, fentermina, benzfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropión, mazindol, fenilpropanolamina y sibutramina, esta última con actividad mixta adrenérgica y serotoninérgica<sup>17</sup>. Los efectos adversos al utilizarse para pérdida de peso incluyen el riesgo de dependencia y abuso del fármaco, agravamiento significativo de la hipertensión (aunque en ciertos pacientes la presión puede disminuir, probablemente por la pérdida de peso), alteraciones del sueño, palpitations y xerostomía<sup>41</sup>.

#### **2.4 Uso de anfetaminas como anorexígenos**

Las anfetaminas han sido empleadas históricamente como medicamentos para el control de peso, debido a su capacidad de reducir el apetito mediante la estimulación del sistema nervioso central, lo que incrementa la liberación de neurotransmisores como la dopamina y la

noradrenalina. Aunque en ciertos momentos se consideraron una opción terapéutica para la obesidad, su uso se ha vuelto cada vez más restringido por los riesgos asociados, entre ellos el potencial de dependencia, los efectos cardiovasculares adversos y las alteraciones del estado de ánimo.

Su efecto estimulante sobre el sistema nervioso central produce una disminución transitoria de la sensación de hambre y un aumento de la energía, lo que explica su rápida incorporación en el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, con el paso del tiempo quedó claro que este beneficio tenía consecuencias, su mecanismo de acción implica una intervención profunda en los mecanismos de regulación del apetito, pero también en circuitos relacionados con la conducta, el estado de ánimo y la dependencia.

#### **2.4.1 Mecanismo acción anorexígenos**

En un principio las anfetaminas se utilizaron para tratar la depresión, pero durante este tratamiento se constató una pérdida de peso en los pacientes, por lo que estos fármacos comenzaron a emplearse también como anorexígenos en el manejo de la obesidad<sup>41</sup>.

Las acciones anorexígenas con valor terapéutico pueden derivar de dos mecanismos distintos. Uno de ellos consiste en el aumento de la liberación de dopamina en el área lateral del hipotálamo, la cual regula la sensación de apetito de manera dependiente de la dosis. El incremento de dopamina en la hendidura sináptica ocurre tanto por la inhibición de su recaptación, un proceso análogo al de la cocaína, pero con un sitio de unión diferente, como por la promoción de su liberación, ya que la dextroanfetamina penetra la neurona y desplaza dopamina desde depósitos citoplasmáticos no granulares, provocando la disminución del neurotransmisor<sup>43</sup>.

El otro mecanismo es cuando se produce una inhibición de la recaptación de serotonina mediante el desplazamiento del neurotransmisor de su transportador presináptico específico. Este mecanismo es particularmente selectivo para compuestos como fenfluramina y dexfenfluramina, que además promueven la liberación de serotonina desde reservas intracelulares y pueden activar receptores 5-HT<sub>1</sub>. La participación de la serotonina en la regulación del apetito queda reflejada

en los antidepresivos como la fluoxetina, cuyo uso suele asociarse con anorexia como efecto adverso<sup>43</sup>.

#### **2.4.2 Farmacocinética y Farmacodinámica de anorexígenos**

Según la página de Drug Bank, la farmacocinética de la fentermina, un fármaco anorexígeno derivado de la anfetamina, depende de la dosis administrada. Después de una dosis oral de 15 mg, la concentración máxima plasmática se alcanzó a las 6 horas y la presencia de comidas ricas en grasas no modificó su biodisponibilidad. En ensayos clínicos, la concentración plasmática en estado de equilibrio es aproximadamente 200 ng/ml. Se indica que el volumen de distribución de la fentermina es de 5 L/ Kg, y la unión a proteínas es de 17.5%<sup>44</sup>.

La fentermina sufre una p-hidroxilación y reacciones de N-oxidación y N-hidroxilación en grado reducido, seguidas de procesos de conjugación. Solo alrededor del 6% de la dosis administrada se metaboliza, y de esa fracción aproximadamente el 5% corresponde a metabolitos N-oxidados y N-hidroxilados<sup>44</sup>.

La eliminación de fentermina es principalmente urinaria; aproximadamente 70-80% de la dosis se excreta en orina en forma inalterada. La vida media de la fentermina es de alrededor de 20 horas; en presencia de orina ácida (pH inferior a 5) la eliminación se acorta a 7-8 horas. En estudios farmacocinéticos poblacionales se estimó un aclaramiento oral de 8,79 L/h. La absorción de la fentermina no se ve afectada por los alimentos ingeridos<sup>44</sup>.

La DL50 oral de fentermina en ratas se ha estimado en 151 mg/kg. Los cuadros de sobredosis aguda típicamente comienzan con agitación, temblores, hiperreflexia y taquipnea, avanzando hacia confusión, conducta agresiva, alucinaciones y crisis de pánico, y culminan a menudo en fatiga y depresión<sup>44</sup>.

- A nivel cardiovascular: taquicardia, arritmias, hipertensión, hipotensión y, en casos severos, colapso circulatorio.

- A nivel gastrointestinal: náuseas, vómitos, diarrea y cólicos abdominales.

- A nivel neurológico/psiquiátrico: inquietud, hiperreflexia, alucinaciones, confusión y estados de pánico<sup>44</sup>.

Se indica que la acción principal de la fentermina consiste en la supresión del apetito, posiblemente mediada por un aumento de leptina, si bien se admite la participación de mecanismos adicionales. En ensayos clínicos, ya sea como monoterapia o en combinación con otros tratamientos, la fentermina produjo una pérdida ponderal media de 3,6 kg frente a placebo durante periodos de 2 a 24 semanas. Los pacientes tratados mostraron además mejor mantenimiento del peso tras discontinuar la terapia. A pesar de su relación estructural con las anfetaminas, no se ha asociado a estimulación significativa del sistema nervioso central, aumento de la presión arterial, taquifilaxia ni prolongación del intervalo QTc<sup>44</sup>.

La fentermina, en monoterapia o en combinación con topiramato, está indicada como tratamiento adyuvante a corto plazo (no más de unas pocas semanas) dentro de un programa de reducción de peso que incluya ejercicio, cambios conductuales y restricción calórica, para pacientes con obesidad exógena con un índice de masa corporal inicial superior a 30 kg/m<sup>2</sup> o superior a 27 kg/m<sup>2</sup> cuando concurren factores de riesgo adicionales como hipertensión, diabetes o dislipidemia<sup>44</sup>.

## **2.5 Consecuencias éticas en el uso de anorexígenos**

El uso indiscriminado y sin supervisión médica de fármacos para bajar de peso como la semaglutida y la liraglutida expone a los individuos a una variedad de efectos adversos graves, incluyendo pancreatitis, pérdida muscular significativa y riesgos psiquiátricos. La automedicación, fomentada por la banalización de estos tratamientos en plataformas digitales, impide una evaluación adecuada del perfil riesgo-beneficio para cada paciente, ignorando contraindicaciones y la necesidad de un seguimiento profesional. Esta práctica distorsiona la percepción de la salud, promoviendo soluciones rápidas y superficiales en lugar de enfoques sostenibles y basados en evidencia para el manejo del peso y el bienestar general<sup>45</sup>.

A nivel de salud pública, la medicalización estética genera una serie de problemáticas críticas. Uno de los riesgos más apremiantes es el desabasto mundial de estos medicamentos,

lo que afecta directamente a los pacientes que realmente los necesitan para el manejo de la diabetes o la obesidad con comorbilidades. Esta escasez crea una profunda desigualdad en el acceso a tratamientos esenciales, priorizando el deseo estético sobre la necesidad médica. Además, la promoción no regulada y la distorsión de la información en el ámbito digital contribuyen a una percepción pública errónea sobre la salud y los tratamientos médicos, socavando la confianza en la medicina basada en evidencia y desviando recursos y atención de problemas de salud pública más urgentes<sup>45</sup>.

Los dilemas éticos ocupan un lugar clave en la medicalización con fines estéticos. Cuando influencers y celebridades promocionan estos fármacos sin tener una comprensión médica real, terminan trivializando sus riesgos y dejando de lado cuestiones éticas esenciales sobre cuándo deben usarse y cómo hacerlo de forma responsable. Esto alimenta una cultura de soluciones rápidas y superficiales que distorsiona el verdadero propósito de la medicina y la farmacología<sup>45</sup>.

Además, la falta de regulación en la promoción y el acceso a estos medicamentos con fines meramente estéticos abre preguntas importantes sobre la responsabilidad de la industria farmacéutica, los profesionales de la salud y las plataformas digitales. Todo esto evidencia la urgencia de contar con políticas públicas que pongan en primer plano la salud, la equidad y la educación, por encima de las tendencias estéticas dictadas por el mercado<sup>45</sup>.

La dimensión ética detrás del uso de medicamentos como la tirzepatida para tratar la obesidad es mucho más compleja de lo que suele parecer. En los últimos años, la obesidad se ha ido “medicalizando” cada vez más, influida tanto por dinámicas sociales como por el marketing de la industria farmacéutica, y eso abre preguntas importantes. Cuando se reduce la obesidad a un problema exclusivamente médico, se corre el riesgo de pasar por alto todo lo que hay detrás: factores sociales, culturales, económicos y hasta emocionales que influyen profundamente en esta condición<sup>45</sup>.

Además, la forma en que se promocionan estos fármacos, sobre todo en redes sociales y con un enfoque muy ligado a la estética, puede generar una imagen distorsionada del problema. Esto termina presionando a muchas personas a buscar soluciones farmacológicas sin que exista

una verdadera necesidad clínica. Y ahí es donde el debate ético se vuelve indispensable, porque no se trata solo de tener un medicamento disponible, sino de entender cuándo, cómo y por qué se usa<sup>46</sup>.

El uso de medicamentos como la tirzepatida o similares debe basarse en una necesidad clínica real, con sensibilidad ética y tomando en cuenta el contexto social de cada persona. Es importante no perder de vista las desigualdades en salud, para evitar que estos tratamientos amplíen aún más las brechas que ya existen. También es clave no generar nuevas formas de estigma ni presionar a la gente a ajustarse a ideales estéticos impulsados por la industria<sup>46</sup>.

Al final, la conversación ética sobre medicamentos para control del peso tiene que ir más allá de preguntarse si funcionan o no. Se necesita pensar con calma cómo se debe entender la obesidad como sociedad, qué papel juega la industria farmacéutica y hasta dónde llega la responsabilidad de los sistemas de salud para asegurar que estos tratamientos se usen de forma adecuada, accesible y sin caer en una medicalización innecesaria. En el centro de todo deberían estar la salud y el bienestar de las personas, respetando sus decisiones y tomando en cuenta el impacto social que pueden tener estas intervenciones<sup>46</sup>.

El uso irracional y la automedicación de fármacos anorexígenos supone un riesgo real para la salud. Estos medicamentos actúan directamente sobre el sistema nervioso central y modifican neurotransmisores como la dopamina, la serotonina y la noradrenalina para generar sensación de saciedad y aumentar el estado de alerta, lo que puede provocar una pérdida de peso rápida. El problema surge cuando esa búsqueda de resultados inmediatos, alimentada por la alta prevalencia de la obesidad y la presión social por alcanzar un “cuerpo ideal”, lleva a muchas personas a usarlos sin supervisión médica. En ese escenario, el riesgo de sufrir complicaciones graves se dispara<sup>47</sup>.

Los efectos adversos de automedicarse con anorexígenos son muchos y pueden ser realmente graves. Entre ellos están la dependencia química, los problemas psiquiátricos como ansiedad, depresión o ataques de pánico, y las complicaciones cardiovasculares serias, desde taquicardia e hipertensión hasta un posible infarto. También son frecuentes el insomnio, la irritabilidad y el conocido “efecto rebote”, donde la pérdida de peso inicial termina seguida por

una recuperación rápida, alimentando un ciclo dañino tanto para la salud física como para el bienestar emocional<sup>47</sup>.

Frente a estos riesgos, es fundamental recordar que el tratamiento de la obesidad necesita un enfoque médico y realmente multidisciplinario. Automedicarse o avanzar sin supervisión profesional no solo aumenta los peligros, sino que puede llevar a complicaciones que luego no tienen marcha atrás. Por eso es tan importante apostar por intervenciones integrales: acompañamiento médico, cambios sostenibles en los hábitos de vida, como una alimentación equilibrada y actividad física regular y una mayor conciencia social sobre lo dañino que puede ser usar estos fármacos sin control. Solo así es posible alcanzar una pérdida de peso que sea saludable y duradera<sup>47</sup>.

## **2.6 Obesidad y uso de medicamentos para su control**

La obesidad es una enfermedad muy frecuente y problemática, figura entre los principales problemas nutricionales y puede ocasionar múltiples daños. Se trata principalmente cambiando la dieta y los hábitos diarios, y en algunos casos con medicamentos anorexígenos. Estos medicamentos no solo se usan para bajar peso, sino que también están ligados a la insatisfacción con el propio cuerpo y a las expectativas sociales sobre cómo debe lucir una persona<sup>48</sup>.

La obesidad es una enfermedad crónica y de origen multifactorial, que se define por una acumulación excesiva de tejido adiposo en el organismo. Su cuantificación habitual se realiza mediante el índice de masa corporal (IMC), considerándose obesidad cuando este índice supera los 30 kg/m<sup>2</sup>. Esta condición incrementa la morbilidad por enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, trastornos respiratorios, hipertensión arterial y neoplasias selectas, y en mujeres se asocia a disfunción reproductiva<sup>48</sup>.

El abordaje del sobrepeso y la obesidad suele ser amplio y coordinado por un equipo de especialistas que trabajan en conjunto. En muchos casos se incluyen cambios en el estilo de vida, apoyo nutricional, acompañamiento psicológico y, cuando es necesario, el uso de medicamentos para ayudar a bajar de peso. Aun así, no siempre es fácil mantener los resultados a largo plazo. Algunas personas logran perder peso inicialmente, pero con el tiempo a menudo

en un par de años vuelven a recuperarlo, ya sea por factores biológicos, emocionales, o por las dificultades de sostener cambios profundos en la rutina diaria<sup>48</sup>.

El propósito del tratamiento basado en el estilo de vida es identificar y modificar los hábitos que influyen en el peso del paciente, incluyendo conductas alimentarias relacionadas con factores psicológicos como la autoestima, la depresión, la ansiedad o los trastornos obsesivo-compulsivos. También se evalúa si las causas del peso corporal responden a factores no conductuales, tales como determinantes genéticos, metabólicos u hormonales<sup>48</sup>.

Por consiguiente, la farmacoterapia para la obesidad se encuentra en constante evolución, tras recibir críticas por prescripciones inapropiadas y por no priorizar la orientación sobre modificaciones de hábitos, como la planificación alimentaria y el ejercicio. Los fármacos deben considerarse únicamente como un apoyo dentro de un enfoque integral de cambio<sup>48</sup>.

Además de su relación con la obesidad, el uso irracional de anorexígenos está profundamente conectado con la llamada cultura de la delgadez, esa idea tan extendida de que ser delgado es sinónimo de belleza y aceptación. Bajo esa presión social, en muchos países se disparó el consumo de supresores del apetito, muchas veces de forma masiva y sin ningún tipo de control. Este fenómeno no solo refleja la fuerza de los ideales estéticos impuestos, sino también cómo esas expectativas pueden empujar a las personas hacia prácticas que ponen en riesgo su salud<sup>48</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la obesidad un problema de salud pública por su presencia en todos los estratos de la sociedad. Sus efectos abarcan una menor calidad de vida, mayor uso de recursos de salud, dificultades en la actividad física diaria y problemas psicosociales como depresión y aislamiento<sup>48</sup>.

La obesidad se vincula asimismo con un deterioro en el plano emocional, dificultades para la integración social y baja autoestima. Esto responde, en parte, al papel de los medios y a los estándares sociales que inducen a las mujeres a comparar su cuerpo y su apariencia con las imágenes de revistas, publicidad o personas influyentes, lo que genera frustración y, en ciertos casos, desemboca en depresión<sup>48</sup>.

La búsqueda de un ideal estético ha impulsado el uso imprudente de medicamentos anorexígenos es una práctica peligrosa e irresponsable. Aunque la intención muchas veces es tomar estos medicamentos para mejorar su salud, se exponen a otros peligros si se usan de forma indebida<sup>48</sup>.

El deseo de encajar en los modelos de belleza que impone la sociedad lleva a veces a recurrir a medios rápidos, como los medicamentos para bajar de peso, pero es importante reflexionar en las consecuencias que el abuso de estos fármacos puede tener en la salud integral<sup>49</sup>.

Conviene recordar que el uso indiscriminado de anorexígenos no es un asunto menor. Estos fármacos pueden desencadenar una serie de efectos adversos que van mucho más allá de un simple malestar pasajero. Empiezan con problemas cardiovasculares o gastrointestinales, que a veces se subestiman, y pueden avanzar hacia complicaciones mucho más serias, como la dependencia farmacológica o daños en órganos internos<sup>49</sup>.

Perseguir una delgadez idealizada frecuentemente conlleva a trastornos alimentarios como anorexia y bulimia, enfermedades que tienen graves repercusiones a nivel mental y emocional. La administración de anorexígenos podría agravar el problema intensificando estos trastornos y agravando la dependencia<sup>49</sup>.

La atención farmacéutica resulta fundamental para supervisar su uso y garantizar su correcta administración, proporcionando a la población orientación sobre la forma adecuada de empleo, los posibles efectos adversos y las interacciones con otros medicamentos<sup>49</sup>.

El farmacéutico juega un papel mucho más amplio de lo que a veces se imaginan las personas. No se trata solo de despachar un medicamento, sino de revisar con cuidado la receta, asegurarse de que todo esté en orden y aclarar cualquier duda que pueda surgir. También puede orientar sobre la dosis adecuada, explicar cómo tomar el tratamiento de forma segura y conversar abiertamente sobre temas que a menudo se pasan por alto, como la posibilidad de generar dependencia, la tolerancia o los riesgos asociados a los supresores del apetito, su acompañamiento puede marcar una gran diferencia para quienes buscan apoyo en un proceso

tan sensible como la pérdida de peso. Un buen farmacéutico no solo informa: escucha, guía y ayuda a que la persona tome decisiones más seguras y conscientes sobre su salud<sup>49</sup>.

La primera anfetamina fue sintetizada en 1887 por el químico alemán Lazăr Edeleanu, quien la nombró 1-metil-2-feniletilamina. Aproximadamente cuatro décadas más tarde comenzó a emplearse con fines terapéuticos en afecciones respiratorias y como estimulante del sistema nervioso central. En la década de 1930 se introdujo su uso para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad<sup>48</sup>.

Durante la Segunda Guerra Mundial se investigó extensamente la anfetamina, porque se observó que sus efectos secundarios podían resultar ventajosos para los soldados en combate; su perfil farmacológico despertó interés por sus propiedades estimulantes, supresión del sueño y aumento de la energía, lo que la convirtió rápidamente en un recurso valioso para mantener a las tropas despiertas y reducir el apetito<sup>48</sup>.

Las anfetaminas pueden causar dependencia y tolerancia; por lo tanto, se recomienda un periodo máximo de administración de tres meses. Por su parte, las benzodiazepinas son medicamentos ansiolíticos e hipnóticos utilizados como sedantes que causan dependencia de forma más rápida que las anfetaminas<sup>48</sup>.

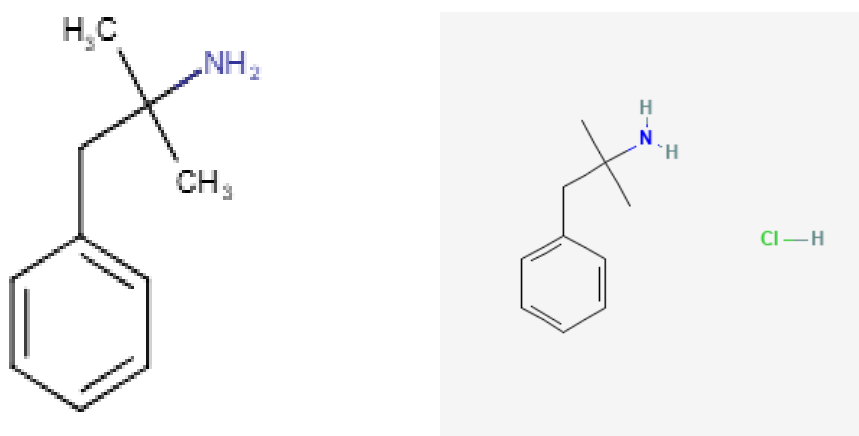
Al mezclar benzodiazepinas con anfetaminas se busca contrarrestar la agitación y el insomnio provocados por las anfetaminas, pero terminan generando adicción a ambas sustancias. El abuso de anfetaminas induce tolerancia y dependencia, obligando a aumentar la dosis para obtener el mismo efecto<sup>48</sup>.

Perder peso de forma saludable es un proceso gradual, que implica cambios en el estilo de vida, acompañado de la práctica regular de actividad física. La farmacoterapia constituye únicamente una medida complementaria en el proceso de pérdida de peso. Tratar de perder peso solamente con medicamentos, sin otros cambios de hábitos, puede ocasionar pérdida de masa muscular en lugar de reducción de tejido adiposo<sup>48</sup>.

**En Costa Rica se comercializan los siguientes inhibidores del apetito:**

Fentermina, cuya molécula se aprecia en la figura 4, que es un agente anorexígeno simpaticomimético empleado como terapia complementaria de corta duración dentro de un programa de reducción de peso para casos de obesidad exógena<sup>50</sup>. Se comercializa bajo las marcas Terfamex® y Novocetonil®.

**Figura 4. Molécula de la Fentermina**



Fuente: imágenes tomadas de las referencias<sup>50, 51</sup>.

La fentermina es una amina simpaticomimética de bajo peso molecular, estructuralmente relacionada con las anfetaminas; la fentermina es una amina primaria. Esta clase de moléculas suele derivar del esqueleto fenetilamina compartido por múltiples fármacos con actividad estimulante del sistema nervioso central<sup>51</sup>.

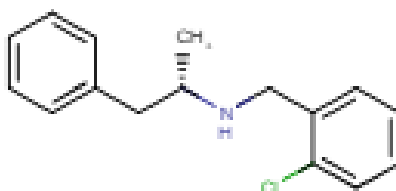
Fentermina base es una sustancia oleosa poco o prácticamente insoluble en agua; la Fentermina clorhidrato (forma farmacéutica) es un sólido cristalino altamente soluble en agua y en alcoholes bajos. Esta diferencia se explica porque la amina primaria se protona fácilmente, formando una sal hidrosoluble. Por esta razón, la fentermina se comercializa exclusivamente como sal de clorhidrato, lo que optimiza su perfil farmacocinético por vía oral<sup>51</sup>.

La solubilidad acuosa de la fentermina clorhidrato es crítica para su acción farmacológica, ya que esta solubilidad permite una absorción oral eficiente en el tracto gastrointestinal; una

distribución sistémica rápida tras su administración por vía oral; y una disponibilidad suficiente para atravesar la barrera hematoencefálica en su forma no ionizada, una vez establecida la distribución plasmática. Además, al ser una base débil, su grado de ionización depende del pH. Esta característica permite que una fracción de la molécula exista en forma no ionizada, facilitando la penetración al sistema nervioso central, donde ejerce su efecto anorexígeno mediante la modulación de neurotransmisores<sup>51</sup>. La combinación de solubilidad adecuada, lipofilia moderada y estructura amínica primaria explica de forma coherente su eficacia clínica y su perfil farmacocinético.

La figura 5 corresponde a Clobenzorex, estimulante supresor del apetito, análogo de la anfetamina, su grupo amino disminuye la capacidad de crear dependencia<sup>52</sup>. Se comercializa bajo la marca Obeclox®.

**Figura 5. Molécula de la Clobenzorex**



Fuente: imagen tomada de la referencia <sup>52</sup>.

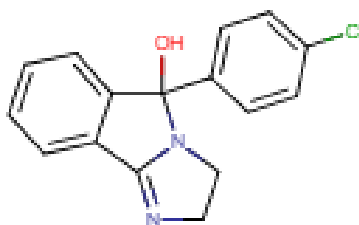
El clobenzorex es un derivado anfetamínico, perteneciente al grupo de las fenetilaminas sustituidas, utilizado clínicamente como anorexígeno, se clasifica como un estimulante del sistema nervioso central (SNC) y, de manera relevante, como un profármaco de la anfetamina. Tras su administración oral, es metabolizado en el hígado, dando lugar a anfetamina y 4 hidroxiclobenzorex, responsables principales de su efecto anorexígeno<sup>53</sup>.

A diferencia de la fentermina, el Clobenzorex es una amina secundaria; esto tiene como consecuencia que la sustitución en el nitrógeno reduzca la afinidad directa de la molécula intacta por los transportadores de monoaminas (DAT y NET), lo que limita su acción estimulante inmediata. Precisamente esta sustitución permite que el Clobenzorex actúe como un profármaco, ya que el grupo N (2 clorobencil) es susceptible de desalquilación metabólica, liberando anfetamina activa. Este mecanismo explica por qué su efecto anorexígeno depende en gran medida del metabolismo hepático<sup>53</sup>.

Al igual que la fentermina, el Clobenzorex HCl es más soluble en agua, lo facilita el paso a través de membranas biológicas, incluida la barrera hematoencefálica. Su forma salina soluble permite una absorción oral eficiente, condición indispensable para que el fármaco alcance el hígado y sea metabolizado a anfetamina. Su solubilidad permite una absorción oral eficaz, mientras que su N sustitución bencílica retrasa y modula su actividad central hasta su biotransformación. Estas características estructurales explican su eficacia como anorexígeno y, al mismo tiempo, sus riesgos farmacológicos asociados a los estimulantes del SNC<sup>53</sup>.

Mazindol, molécula en la figura 6, es simpaticomimético, anorexígeno no anfetamínico utilizado para tratamiento de la obesidad. Se comercializa bajo la marca MZ1®.

**Figura 6. Molécula de la Mazindol**



Fuente: imagen tomada de la referencia <sup>54</sup>.

El mazindol es un anorexígeno sintético de acción central, desarrollado en la década de 1960 y utilizado históricamente para el tratamiento a corto plazo de la obesidad. Desde el punto de vista químico, no es un derivado anfetamínico clásico, aunque comparte efectos farmacológicos con ellos. Estructuralmente, el mazindol es un compuesto tricíclico nitrogenado perteneciente a la familia de los imidazo[1-a]isoindoles (compuestos heterocíclicos tricíclicos, formados por la fusión de un anillo de imidazol y uno de isoindol), lo que lo diferencia claramente de las fenetilaminas como la anfetamina, la fentermina o el Clobenzorex. Esta diferencia estructural explica gran parte de su perfil farmacológico particular<sup>55</sup>.

La ausencia de una amina alifática flexible reduce la capacidad del mazindol para actuar como liberador directo de monoaminas. En cambio, favorece su acción como inhibidor de la recaptación de neurotransmisores, lo que disminuye su parecido funcional con las anfetaminas clásicas y contribuye a un perfil de abuso relativamente menor<sup>55</sup>.

Su baja solubilidad en agua, pero soluble en disolventes orgánicos y en medio ácido favorece la difusión pasiva hacia el sistema nervioso central (SNC), sitio de su acción anorexígena y produce una supresión del apetito más estable, aunque limitada al tratamiento a corto plazo<sup>55</sup>.

En la tabla 1 se resumen los principales parámetros farmacocinéticos y los efectos adversos más relevantes de los anorexígenos Fentermina, Mazindol y Clobenzorex, con el objetivo de facilitar la comparación de su absorción, vida media, metabolismo, vía de administración, entre otros. Esta tabla permite identificar de manera rápida similitudes y diferencias claves.

**Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos y efectos adversos de anorexígenos**

<b>Parámetro</b>	<b>Fentermina</b>	<b>Mazindol</b>	<b>Clobenzorex</b>
------------------	-------------------	-----------------	--------------------

Clase farmacológica	Amina simpaticomimética	Amina simpaticomimética	Amina simpaticomimética
Vía de administración	Oral	Oral	Oral
Absorción	Rápida y completa	Rápida	Buena absorción GI
T <sub>max</sub> absorción	3–6 h	2-4 h	1-1.5 h
Unión a proteínas	17.5%	77%	No especificada
Metabolismo	Hepático (CYP3A4)	Hepático	Hepático
Vida media	20 h	10-55 h	12–13 h
Eliminación	Renal	Renal	Renal
Principales efectos adversos	Insomnio, HTA, Taquicardia, disforia, xerostomía, estreñimiento, trastornos intestinales	Xerostomía, constipación, trastornos del sueño	Insomnio, ansiedad, agresividad, euforia, fatiga, agitación, depresión y somnolencia, xerostomía, anorexia, taquicardia, HTA

Fuente: elaboración propia, 2026, con base en las referencias<sup>56-58</sup>.

## 2.7 Farmacovigilancia

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la farmacovigilancia se define como “la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos”<sup>59</sup>.

La farmacovigilancia constituye un componente fundamental de la salud pública, orientado a la supervisión de la seguridad de los medicamentos una vez que han sido autorizados y se encuentran en uso en la población general, permitiendo así la evaluación de su perfil beneficio-riesgo en condiciones reales de práctica clínica; su alcance incluyó no solo las reacciones adversas inmediatas, sino también aquellos efectos que se manifestaron tras la suspensión del tratamiento, como el efecto rebote observado en fármacos anorexígenos.

En términos prácticos, la farmacovigilancia es clave por varias razones: detecta riesgos que no se vieron en los ensayos clínicos, mejora la seguridad del paciente, optimiza el uso racional de medicamentos, contribuye a políticas de salud pública y fortalece la confianza en los sistemas sanitarios.

En Estados Unidos de América la FDA opera sistemas de farmacovigilancia, tanto pasivos como activos. Uno de los pilares es el sistema de notificación espontánea FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), que recopila reportes de eventos adversos provenientes de profesionales de la salud, pacientes e industria farmacéutica. Este sistema permite la detección temprana de posibles señales de seguridad en condiciones reales de uso<sup>60</sup>.

Adicionalmente, la FDA ha desarrollado herramientas de vigilancia activa que integran múltiples fuentes de datos clínicos, lo que mejora la capacidad de identificar riesgos emergentes.

La identificación de señales constituye un proceso clave en la farmacovigilancia. La FDA analiza datos provenientes de diversas fuentes, incluyendo reportes espontáneos, estudios observacionales y literatura científica. Estas evaluaciones permiten establecer asociaciones

potenciales entre medicamentos y eventos adversos, que posteriormente son analizadas en términos de causalidad.

Cuando se confirma un riesgo relevante, la FDA puede implementar diversas medidas regulatorias, tales como<sup>60</sup>:

- Actualización de la información de seguridad en el etiquetado
- Emisión de alertas sanitarias
- Implementación de programas de gestión de riesgos (REMS)<sup>61</sup>
- Restricción o retiro del medicamento del mercado

Estas acciones buscan mitigar riesgos y proteger a la población, asegurando el uso seguro de los medicamentos.

En España, la farmacovigilancia se entiende primordialmente como una actividad de salud pública, integrada dentro del sistema sanitario y alineada con la normativa de la Unión Europea. La autoridad nacional es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), dependiente del Ministerio de Sanidad. España forma parte del sistema europeo de farmacovigilancia coordinado con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)<sup>62</sup>. El marco normativo principal está establecido por el Real Decreto 577/2013, que regula el Sistema Español de Farmacovigilancia<sup>63</sup>.

España adopta un enfoque cooperativo y preventivo, en el que la farmacovigilancia no se limita a sancionar, sino a generar conocimiento, elevar alertas y ajustar el uso racional de los medicamentos. La seguridad se concibe como una responsabilidad compartida entre autoridades, profesionales sanitarios y la industria<sup>64</sup>.

Corea del Sur ha desarrollado un sistema de farmacovigilancia altamente estructurado y tecnológicamente avanzado, con fuerte apoyo institucional del Estado. La autoridad reguladora es el Ministry of Food and Drug Safety (MFDS), con apoyo técnico del Korea Institute of Drug Safety and Risk Management (KIDS). Desde una perspectiva política, la farmacovigilancia se considera una política nacional de gestión del riesgo sanitario<sup>65</sup>.

El modelo surcoreano de farmacovigilancia enfatiza la prevención sistémica y el uso de datos para la identificación temprana de riesgos. La farmacovigilancia se integra a la política de innovación farmacéutica del país, manteniendo estándares internacionales como parte de su estrategia de gobierno. El Korea Adverse Event Reporting System es el sistema que facilita la notificación y gestión de informes de eventos adversos, incluye los datos recolectados mediante informes voluntarios, informes de estudios (reexamen, estudios poscomercialización, estudios de caso individuales, entre otros) e información bibliográfica<sup>66</sup>.

En Costa Rica, la farmacovigilancia se concibe claramente como una función rectora del Estado en la protección de la salud pública, alineada con principios constitucionales. La autoridad competente es el Ministerio de Salud, a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia<sup>67</sup>. El sistema está respaldado por la Ley General de Salud<sup>68</sup> y por reglamentos específicos como el Reglamento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia y el Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (Decreto N.º 39417 S)<sup>69</sup>.

Las reacciones adversas a medicamentos deben ser reportadas por profesionales en salud, la industria farmacéutica y ciudadanos o pacientes; se debe notificar toda sospecha de reacción adversa aunque esta parezca común o aparentemente insignificante, ya que esta notificación ayudará a identificar problemas de seguridad en los medicamentos; se deben aportar todos los datos posibles como marca comercial, número de lote, presentación del medicamento, esto sin importar si es un suplemento dietético, plantas medicinales o productos macrobióticos<sup>67</sup>.

Se puede hacer la notificación por medio del formulario llamado tarjeta amarilla directamente en el Ministerio de Salud, o por medio del formulario electrónico disponible en la página WEB del Ministerio de salud<sup>70</sup>.

## **2.8 Anorexígenos: definición y clasificación**

Los anorexígenos son fármacos utilizados como coadyuvantes en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad, cuyo principal mecanismo consiste en reducir la ingesta calórica mediante la supresión del apetito, el aumento de la saciedad o la modulación de los sistemas neuroendocrinos implicados en la regulación del hambre<sup>71</sup>.

Estos efectos se alcanzan a través de distintos mecanismos, entre los que destaca la modificación de los niveles de neurotransmisores implicados en la regulación del hambre y la saciedad. Entre los principales neurotransmisores involucrados se encuentran la norepinefrina, la serotonina y la dopamina, los cuales participan activamente en el control del apetito y del balance energético. Al intervenir sobre estas vías neuroquímicas, los anorexígenos pueden facilitar la adherencia a dietas hipocalóricas y favorecer una reducción de peso más significativa<sup>71</sup>.

Por ejemplo, la fentermina actúa aumentando la liberación de noradrenalina, mientras que el bupropión influye en las vías dopaminérgicas. Los fármacos más recientes, como los agonistas del receptor GLP-1, imitan las hormonas intestinales para promover la saciedad y retrasar el vaciamiento gástrico. Además, algunos anorexígenos interactúan con hormonas reguladoras del hambre como la grelina y la leptina, contribuyendo aún más a la supresión del apetito<sup>71</sup>.

Las terapias combinadas como fentermina-topiramato y bupropión-naltrexona tienden a ofrecer una pérdida de peso más significativa en comparación con los tratamientos con un solo fármaco. Los agonistas del receptor GLP-1, en particular, han demostrado una seguridad favorable a largo plazo, aunque sigue siendo necesaria la vigilancia<sup>71</sup>.

### **2.8.1 Uso clínico de los anorexígenos en obesidad**

El uso clínico de los anorexígenos está indicado como parte del tratamiento farmacológico de la obesidad en pacientes con un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, o IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> en presencia de comorbilidades asociadas. Esta farmacoterapia representa una herramienta terapéutica relevante cuando las medidas no farmacológicas no logran resultados clínicamente significativos, su uso debe integrarse dentro de un abordaje multidisciplinario orientado a modificar hábitos alimentarios y conductuales, son un apoyo farmacológico para facilitar la adherencia al tratamiento y potenciar la pérdida de peso.

## 2.9 Efecto rebote

La obesidad constituye una enfermedad crónica, compleja y multifactorial, caracterizada por una alteración persistente en los mecanismos que regulan el balance energético. Su desarrollo y mantenimiento están determinados por la interacción entre factores genéticos, neuroendocrinos, metabólicos, conductuales y ambientales.

Cuando una persona pierde peso, sin importar el método utilizado, el organismo activa respuestas fisiológicas para intentar recuperar ese peso. Estos mecanismos forman parte de un sistema de defensa que busca mantener el equilibrio energético y conservar el peso corporal previo<sup>72</sup>.

La evidencia científica sugiere que al interrumpir el tratamiento farmacológico es frecuente que se recupere el peso previamente perdido, a lo cual se le llama efecto rebote. Este fenómeno no solo implica un aumento en la masa corporal, sino también la posible reversión de las mejoras metabólicas alcanzadas durante la terapia, como el control glucémico, el perfil lipídico y la presión arterial<sup>72</sup>.

Este fenómeno, conocido clínicamente como efecto rebote, se define como la recuperación de peso significativa que ocurre después de la interrupción de un tratamiento farmacológico para la obesidad, debido a adaptaciones fisiológicas complejas como el aumento del apetito, la reducción del gasto energético y los cambios hormonales que favorecen la restauración del peso perdido<sup>72</sup>. Este fenómeno se considera una respuesta fisiológica adaptativa del organismo ante la retirada del estímulo farmacológico que modulaba el apetito, el gasto energético o el metabolismo; ocurre cuando, tras una fase inicial de pérdida de peso, el cuerpo comienza a recuperar peso gradualmente, especialmente en los primeros seis meses después de dejar el tratamiento<sup>73</sup>.

La evidencia contemporánea sugiere que el rebote no representa un fracaso del paciente ni del fármaco en sí, sino la expresión de mecanismos fisiológicos adaptativos destinados a restablecer el peso corporal previo.

### **2.9.1 Bases fisiológicas del efecto rebote**

La pérdida de peso desencadena cambios neurobiológicos significativos en los sistemas de recompensa del cerebro. Se ha identificado que el organismo activa mecanismos biológicos destinados a restaurar el peso corporal previo, lo que dificulta el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo<sup>74</sup>.

Se observa una mayor activación de las áreas cerebrales relacionadas con la recompensa en respuesta a los estímulos alimentarios. Esta mayor reactividad está estrechamente ligada a cambios hormonales, en particular al aumento de los niveles de la hormona orexigénica grelina y a la disminución de los niveles de leptina, una hormona anorexígena<sup>74</sup>.

Los cambios neurobiológicos se basan en la alteración de la secreción de hormonas intestinales tras la pérdida de peso. Los niveles de hormonas anorexígenas como el péptido YY (PYY), la colecistoquinina (CCK), la amilina, el GLP-1 y la leptina disminuyen, reduciendo las señales de saciedad. Por el contrario, los niveles de grelina aumentan, estimulando el hambre y la ingesta de alimentos<sup>74</sup>.

El gasto energético en reposo disminuye de forma desproporcionada en relación con la pérdida de peso, ralentizando el metabolismo; la reducción del gasto energético implica que el cuerpo requiere menos calorías para mantener su nuevo peso, creando un déficit energético que el cerebro interpreta como la necesidad de aumentar la ingesta de alimentos<sup>74</sup>.

Esta evidencia científica demuestra que el efecto rebote no es un fenómeno conductual aislado, sino el resultado de una respuesta fisiológica compleja y adaptativa que involucra diversos sistemas como los neuroendocrinos y metabólicos<sup>74</sup>.

### **2.9.2 Efecto rebote en agonistas del receptor GLP-1**

En metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizado de Tzang et al.<sup>75</sup> se evalúan los efectos metabólicos y cardiovasculares tras la suspensión del tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 en adultos con obesidad, diabetes tipo 2 o diabetes tipo 1. Tras analizar datos de 18

ensayos controlados aleatorizados con 3771 participantes, el estudio halló efectos de rebote significativos al suspender el tratamiento, incluyendo una recuperación de peso sustancial, deterioro del control glucémico y reversión de las mejoras en el perfil lipídico y la presión arterial. El efecto rebote fue más pronunciado con semaglutida que con liraglutida y aumentó con periodos de seguimiento más prolongados.

Estos cambios se atribuyen a respuestas homeostáticas como la disminución de los niveles de leptina debido a la reducción del tejido adiposo y el aumento de los niveles de grelina, que incrementan el apetito y la ingesta energética, los efectos centrales de supresión del apetito de los GLP-1 desaparecen al suspender el tratamiento, lo que provoca una recaída metabólica y una reversión casi completa de las mejoras previas en un plazo de 52 semanas<sup>75</sup>.

En pacientes con diabetes tipo 2, el efecto rebote tras la interrupción del tratamiento fue más pronunciado con semaglutida que con liraglutida. En concreto, la semaglutida se asocia a un mayor aumento de peso (8,21 kg frente a 4,29 kg), circunferencia de la cintura (3,80 cm frente a 2,69 cm) y presión arterial sistólica (7,09 mmHg frente a 1,56 mmHg) que la liraglutida<sup>75</sup>.

De igual manera el estudio de Horn et al.<sup>76</sup> examinó cómo la recuperación de peso tras la interrupción del tratamiento con tirzepatida, un agonista de los receptores GIP y GLP-1, afecta la salud cardiometabólica a largo plazo en adultos con obesidad o sobrepeso. Entre los 308 participantes que perdieron al menos un 10% de su peso corporal durante un período inicial de 36 semanas con tirzepatida, aquellos asignados aleatoriamente a placebo durante 52 semanas mostraron distintos grados de recuperación de peso, con un 82,5% que recuperó el 25% o más del peso perdido. El estudio halló que una mayor recuperación de peso se asoció con reversiones significativas en la circunferencia de la cintura, la presión arterial, el control glucémico, la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico.

Kolli et al.<sup>72</sup> investigan los patrones de recuperación de peso asociados con cuatro medicamentos principales contra la obesidad: semaglutida, liraglutida, exenatida y orlistat. Destacan que, si bien estos fármacos inducen una pérdida de peso inicial significativa, es frecuente que se produzca un aumento de peso considerable tras la interrupción del tratamiento.

El estudio subraya que la recuperación de peso es una respuesta biológica, más que un fracaso del tratamiento, lo que resalta la necesidad de tratar la obesidad como una afección crónica que requiere farmacoterapia sostenida combinada con intervenciones conductuales. Los hallazgos revelan que la semaglutida, a pesar de su mayor pérdida de peso inicial, se asocia con la mayor recuperación de peso posterior al tratamiento<sup>72</sup>.

La recuperación de peso tras la suspensión de los medicamentos contra la obesidad se debe principalmente a adaptaciones biológicas complejas. Estas incluyen una reducción del gasto energético en reposo y un aumento de la actividad de las hormonas reguladoras del apetito, que en conjunto favorecen la recuperación del peso. Este efecto rebote se observa en diferentes farmacoterapias, no solo con agonistas del receptor de GLP-1, sino también con fármacos como el orlistat y la fentermina, lo que indica una respuesta biológica común en lugar de mecanismos específicos de cada fármaco<sup>72</sup>.

Si bien las diferencias exactas entre los fármacos no se detallan exhaustivamente, la magnitud de la recuperación de peso tiende a correlacionarse con la pérdida de peso inicial lograda y la potencia específica del fármaco. Por ejemplo, la interrupción del tratamiento con semaglutida conlleva una recuperación de peso considerable (~5,15 kg), mientras que la exenatida muestra un rebote algo menor (~3,06 kg), y los usuarios de orlistat recuperan alrededor de 1,66 kg, lo que refleja una atenuación parcial del beneficio terapéutico con el tiempo.

Con el fin de facilitar la comprensión y comparación de la información previamente descrita, se resumen en la tabla 2 los patrones de recuperación de peso observados indicados en el estudio de Kolli et al.<sup>72</sup>. Esta síntesis de la información permite visualizar de manera íntegra las principales tendencias reportadas, complementando y reforzando la información presentada en párrafos anteriores.

**Tabla 2. Datos de patrones de recuperación de peso**

<b>Medicamento</b>	<b>Pérdida de Peso (%)</b>	<b>Recuperación de Peso Post-</b>	<b>Duración del Estudio</b>	<b>Población Principal</b>	<b>Comentarios</b>
--------------------	----------------------------	-----------------------------------	-----------------------------	----------------------------	--------------------

		<b>Suspensión (kg)</b>			
Semaglutida	~13.9% a 14.8%	~5.15 kg	Hasta 104 semanas	Adultos con obesidad y diabetes	Mayor pérdida de peso; rebote significativo tras suspensión; mejora en control del apetito y glucosa
Liraglutida	~9.6%	~1.31 a 1.50 kg	52 semanas		Efectos moderados; rebote menor que semaglutida; eventos GI frecuentes pero leves
Exenatida	No especificado	~3.06 kg	No especificado No especificado		Rebote intermedio; similar mecanismo GLP-1; datos limitados en duración
Orlistat	No especificado	~1.66 kg		Adultos con obesidad	Menor impacto en apetito; rebote moderado;

					requiere dieta y ejercicio para mantenimiento
--	--	--	--	--	--

Fuente: elaboración propia, 2026, con base en la referencia<sup>72</sup>.

Según se aprecia en la tabla anterior, la semaglutida muestra la mayor eficacia en pérdida de peso, pero también el mayor rebote tras la suspensión, reflejando adaptaciones biológicas que favorecen la recuperación del peso. Liraglutida y exenatida, otros agonistas GLP-1, presentan menor rebote, mientras que orlistat, con mecanismo diferente, muestra un rebote moderado. Estos datos subrayan la importancia de tratamientos prolongados y estrategias integrales para mantener la pérdida de peso.

### 2.9.3 Efecto rebote en anorexígenos clásicos

Medicamentos como fentermina, fentermina-topiramato, Naltrexona-bupropión u Orlistat han demostrado eficacia significativa durante su uso activo; sin embargo, la mayoría no están diseñados para inducir cambios permanentes en la fisiología reguladora del peso, lo que explica la susceptibilidad al rebote tras su suspensión.

La revisión sistemática y metaanálisis de Wu et al.<sup>73</sup> investigó la evolución del peso corporal tras la interrupción de medicamentos como GLP-1, Orlistat, Fentermina-topiramato y Naltrexona-bupropión, aunque la mayoría de los datos detallados sobre el efecto rebote se centran en los agonistas del receptor GLP-1. El estudio revela que, si bien la pérdida de peso inicial se mantiene hasta cuatro semanas después de suspender el tratamiento, la recuperación significativa del peso comienza alrededor de las ocho semanas y continúa hasta las 20 semanas, estabilizándose la tendencia aproximadamente a las 26 semanas.

La magnitud de la recuperación de peso varía, pero los estudios muestran una recuperación promedio de entre 1,5 y 2,5 kg en comparación con los grupos de control entre las 8 y las 20 semanas posteriores a la interrupción de los medicamentos antiobesidad. Cabe

destacar que se observó una recuperación de peso significativa después de 12 semanas, especialmente con los fármacos GLP-1.

La tabla 3 muestra el efecto rebote en medicamentos anorexígenos, obtenido del metaanálisis de Wu et al.<sup>73</sup>, para presentar de manera resumida y de fácil análisis la información descrita anteriormente.

**Tabla 3. Efecto rebote en medicamentos anorexígenos**

<b>Medicamento</b>	<b>Número de estudios incluidos</b>	<b>Magnitud del rebote de peso tras suspensión</b>	<b>Tiempo típico para inicio del rebote</b>
Fentermina-topiramato	2 estudios	Efecto rebote moderado, alrededor de 1.3-2.2 kg	Similar a GLP-1 pero menos marcado
Orlistat	1 estudio	Efecto rebote leve a moderado	
Naltrexona-bupropión	1 estudio	Efecto rebote leve a moderado	
Agonistas del receptor GLP-1	6 estudios	Efecto rebote significativo, ~2.5 kg en 12-20 semanas	A partir de las 8 semanas

Fuente: elaboración propia, 2026, con base en la referencia<sup>73</sup>.

En la tabla anterior se muestran algunos de los hallazgos del estudio, por ejemplo, la magnitud exacta del efecto rebote para fentermina-topiramato no se especifica en detalle, pero se indica que el rebote es significativo, aunque menor que con GLP-1. Aunque todos los anorexígenos analizados muestran un efecto rebote tras la suspensión, los agonistas GLP-1 presentan un rebote más marcado y sostenido. Para fentermina-topiramato, orlistat y naltrexona-bupropión, los datos son más limitados y el rebote suele ser menos pronunciado<sup>73</sup>.

West et al.<sup>77</sup>, en su revisión sistemática y metaanálisis, examinaron la recuperación de peso y la reversión de la salud cardiometabólica tras la interrupción de medicamentos para el control de peso, comparando estos resultados con los obtenidos tras la interrupción de programas conductuales de control de peso. El estudio halló que la recuperación de peso se produce rápidamente tras la interrupción de estos medicamentos, con una recuperación de peso a una tasa promedio de 0,4 kg y un retorno al peso basal en 1,7 años, lo que es más rápido que tras la interrupción de los programas conductuales de control de peso.

Las mejoras cardiometabólicas, como la reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la presión arterial y los niveles de lípidos, también se revirtieron en aproximadamente 1,4 años después de la interrupción. Los hallazgos resaltan la naturaleza crónica de la obesidad, la necesidad de estrategias de tratamiento a largo plazo o de por vida, y la importancia de informar a los pacientes sobre el alto riesgo de una rápida recuperación de peso tras la interrupción de la medicación<sup>77</sup>.

Tras la interrupción de los medicamentos para el control de peso más recientes y eficaces, como la semaglutida y la tirzepatida, la tasa típica de recuperación de peso es de aproximadamente 0,8 kg al mes. El tiempo estimado para volver al peso inicial es de aproximadamente 1,5 años después de suspender el tratamiento. Esto implica que los beneficios iniciales de la pérdida de peso tienden a atenuarse con relativa rapidez una vez interrumpida la medicación<sup>77</sup>.

Los medicamentos que se incluyeron en este estudio son semaglutida, tirzepatida, liraglutida, exenatida, cagrilintide, orlistat, combinación de fentermina-topiramato, lorcaserina, naltrexona-bupropión, sibutramina, rimonabant, fentermina, topiramato, benzfetamina, diethylpropion hidrocloreuro, fendimetrazina, fenfluramina y dexfenfluramina<sup>77</sup>.

Los datos presentados se agrupan principalmente en categorías generales, como todos los medicamentos del estudio, GLP-1 y GLP-1 más recientes (semaglutida, tirzepatida). En la siguiente tabla se muestran algunos datos hallados en los estudios.

**Tabla 4. Tabla comparativa sobre recuperación de peso**

<b>Medicamento / Grupo</b>	<b>Pérdida de peso promedio (kg)</b>	<b>Tasa de recuperación (kg/mes)</b>	<b>Recuperación en primer año (kg)</b>	<b>Tiempo para volver a peso basal (años)</b>
Todos los medicamentos para control de peso	8.3	0.4	4.8	1.7
GLP-1	10.1	0.5	6.0	1.6
Semaglutida, tirzepatida	14.7	0.8	9.9	1.5

Fuente: elaboración propia, 2026, con base en la referencia<sup>77</sup>.

En esta tabla se puede evidenciar que semaglutida y tirzepatida alcanzan la mayor pérdida de peso, con un promedio de 14.7 kg. La recuperación de peso es un fenómeno común y ocurre a diferentes velocidades según el tipo de medicamento. Aunque los GLP-1 más nuevos ofrecen una mayor pérdida de peso durante el tratamiento, la recuperación de peso tras la suspensión es más rápida y significativa, acortando el tiempo para volver al peso basal.

## **CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO**

En el presente capítulo III, correspondiente al marco metodológico, se detalla de manera específica la estrategia utilizada para responder a los objetivos y a la pregunta de investigación planteada en este estudio. Este capítulo tiene el propósito de explicar de manera clara y amplia los criterios y procedimientos utilizados para seleccionar las fuentes de datos recolectados, los cuales están alineados con el enfoque de revisión sistemática empleado en la investigación.

### **3.1 Tipo de investigación**

El tipo de investigación cualitativa es el que se seleccionó para esta investigación. La palabra cualitativo proviene del latín “qualitas” y refiere a la naturaleza, el carácter y las propiedades de los fenómenos. Con el enfoque cualitativo los fenómenos también se investigan de forma sistemática; no obstante, en vez de partir de una teoría y luego comprobarla con la realidad empírica, el investigador inicia examinando los hechos y revisando la literatura previa de forma simultánea<sup>78</sup>.

Aplicar la investigación cualitativa, en esta investigación, ayuda a ir más allá de los números. Permite entender con más profundidad qué significan realmente las experiencias, perspectivas y conclusiones que distintos autores comparten en sus estudios. En esta investigación, este tipo de enfoque resulta especialmente útil, porque permite ver resultados de diferentes estudios como la eficacia terapéutica, la seguridad, los efectos secundarios y las consideraciones éticas relacionadas con el uso de anorexígenos. Todo esto aporta una visión más amplia y completa del fenómeno, una que no se obtiene solamente analizando datos cuantitativos.

#### **3.1.1 Enfoque Descriptivo**

Para esta investigación se utilizará un enfoque descriptivo. Los estudios de tipo descriptivo pretenden determinar y explicar las cualidades y perfiles de personas, grupos, procesos u otros fenómenos al analizarlos. Su propósito es recopilar y cuantificar información relativa a distintos conceptos, variables, dimensiones o componentes vinculados al fenómeno o problema en estudio. El investigador selecciona las variables relevantes y obtiene información sobre cada una para describir y caracterizar el fenómeno<sup>78</sup>.

El enfoque descriptivo busca mostrar y organizar la información disponible sobre un tema de forma sencilla y ordenada, sin cambiarla ni interpretarla más allá de lo que dicen los autores de cada estudio. En esta investigación, este enfoque ayuda a reunir cómo distintos trabajos recientes (2020–2025) explican el uso de psicotrópicos anorexígenos en el manejo de la obesidad exógena en personas adultas. Esto permite tener una visión clara y estructurada de lo que se sabe hasta ahora, tanto en el ámbito clínico como en el normativo, y sirve como una base confiable para entender la situación sin añadir opiniones.

### **3.1.2 Técnicas de recopilación de datos**

Etapa de la investigación que implica identificar, localizar y recopilar la bibliografía u otros recursos útiles al estudio, a partir de los cuales se extrae y organiza la información necesaria y significativa para abordar el problema de la investigación<sup>78</sup>.

Una revisión bibliográfica es el proceso de actualizarse con lo que otros investigadores ya han dicho y descubierto sobre un tema. Es como mirar el panorama completo y reunir lo más importante que se ha publicado en artículos, libros, guías clínicas o estudios recientes. La idea no es inventar algo nuevo, sino entender qué se sabe, qué se ha discutido y cómo ha evolucionado ese conocimiento. Cuando uno hace una revisión bibliográfica, organiza toda esa información, la compara y la presenta de forma clara para que cualquier persona pueda comprender cuál es el estado actual del tema sin tener que leer decenas de fuentes por separado.

## **3.2 Fuentes de información**

### **3.2.1 Fuentes primarias**

Las fuentes primarias son materiales de primera mano con acceso directo al tema por investigar. Las fuentes primarias más utilizadas son libros, artículos de revistas científicas, monografías, antologías, trabajos de tesis o trabajos presentados en congresos. Estas fuentes organizan la información de forma sistemática, tienen mayor profundidad en los temas; además, son evaluadas y validadas por investigadores experimentados y presentan un alto grado de especialización.

Para este trabajo las fuentes primarias están compuestas por artículos científicos, ensayos clínicos, revistas, libros, metaanálisis de 2020 a la fecha, utilizando palabras claves como “sobrepeso”, “farmacocinética”, “anorexígenos”, “fentermina”, “eficacia”, entre otros<sup>78</sup>.

### 3.2.2 Fuentes secundarias

Las fuentes secundarias no corresponden a una fuente directa, sino que interpretan o analizan información de fuentes primarias; así mismo, podrían ser informes técnicos de organismos internacionales o de instituciones del país. En este caso, se podrían citar revisiones bibliográficas que resumen o explican estudios, experimentos o ensayos clínicos publicados previamente.

Para esta investigación se emplearon fuentes primarias y secundarias, con el propósito de enfocarse en artículos científicos<sup>78</sup>.

### 3.3 Criterios de búsqueda

**Tabla 5. Criterios de búsqueda.**

<b>Objetivo</b>	<b>Descriptor</b>	<b>Motores de búsqueda</b>	<b>Periodo de estudio</b>	<b>Idioma</b>
Describir la farmacología de los principales anorexígenos (mecanismo molecular y neuronal, farmacocinética y farmacodinámica) contextualizando su base	Anorexígenos. Mecanismo molecular y neuronal. Farmacocinética. Farmacodinámica. Obesidad. Fentermina y Topiramato. Anfetaminas.	Google Académico. Dialnet. SciELO. Kérwá.	2020-2025	Español Portugués Inglés

<p>terapéutica y sus límites de uso clínico según la literatura especializada reciente.</p>	<p>Trastornos alimentarios. Psicotrópicos.</p>			
<p>Evaluar la eficacia clínica de los psicotrópicos anorexígenos, particularmente fentermina y sus combinaciones aprobadas, en diferentes subgrupos de pacientes adultos con obesidad exógena, analizando la magnitud de efecto, duración del tratamiento y diferencias entre contextos clínicos nacionales e internacionales en el periodo 2020–2025.</p>	<p>Eficacia anorexígenos. Tratamiento obesidad. Fentermina eficacia. Eficacia y seguridad de fármacos.</p>	<p>Google Académico. Dialnet. SciELO. Kérwá.</p>	<p>2020-2025</p>	<p>Español Portugués Inglés</p>

Caracterizar el perfil de seguridad y las consideraciones éticas y regulatorias asociadas al uso de estos fármacos, identificando efectos adversos, riesgos de abuso o abstinencia y criterios de uso responsable conforme a las guías regulatorias y éticas vigentes en los países analizados.	Anorexígenos efectos adversos.	Google Académico. Dialnet. SciELO Kérwá.	2020-2025	Español Portugués Inglés
---	--------------------------------	---	-----------	--------------------------------

Fuente: elaboración propia, 2026.

En la tabla 5 se presenta de manera sintética la organización del proceso de búsqueda de información utilizado en esta investigación. Dicho proceso tomó como punto de partida los objetivos del estudio, a partir de los cuales se establecieron criterios claros y previamente definidos. Entre estos criterios se incluyó la selección de artículos científicos publicados en un período comprendido entre los años 2020 y 2025, el uso exclusivo de motores de búsqueda académicos reconocidos por su confiabilidad y la consulta de fuentes tanto en idioma español como en inglés, con el fin de abarcar un espectro amplio y actualizado de la producción científica relacionada con el tema de estudio.

De forma más detallada, los criterios de búsqueda se diseñaron para garantizar la pertinencia, actualidad y calidad de la información recopilada para el trabajo final de graduación. La delimitación temporal permitió asegurar que los estudios analizados reflejaran los avances más recientes en el área, mientras que la selección de bases de datos académicas confiables contribuyó a la validez y rigor metodológico del estudio. Asimismo, la inclusión de literatura en ambos idiomas respondió a la necesidad de no excluir evidencia relevante a nivel internacional, tomando en cuenta que la mayoría de los artículos científicos están escritos en idioma inglés. Todo este procedimiento se expone de manera transparente con el objetivo de mostrar qué información se buscó, en qué fuentes se realizó la búsqueda y bajo qué parámetros específicos se llevó a cabo.

### 3.4 Criterios de inclusión y exclusión

A continuación, en la tabla adjunta se presentan criterios utilizados para la selección de los artículos de este trabajo, los criterios de inclusión y exclusión, como el idioma de los artículos en los criterios de inclusión, el periodo de publicación de estos y la relevancia del tema para el trabajo.

**Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión**

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Artículos con una vigencia no mayor a 5 años (2020-2025).	Artículos con una vigencia mayor a 5 años.
Artículos en idioma, español, portugués e inglés.	Artículos de pago.
Artículos sobre el tema de psicotrópicos anorexígenos.	Artículos que no sean sobre el tema de psicotrópicos anorexígenos.
Artículos sobre el tema de obesidad.	Artículos que no sean sobre el tema tratado.

Se usarán exclusivamente motores de búsqueda confiables que ofrezcan resultados basados en evidencia científica.	No se tomarán en cuenta resultados en los que no se pueda validar la evidencia científica.
Artículos sobre farmacología de los principales anorexígenos como la fentermina.	Artículos que no sean de anorexígenos.
Artículos sobre eficacia clínica de los psicotrópicos anorexígenos, particularmente fentermina y sus combinaciones aprobadas.	Artículos que no sean sobre eficacia clínica de los psicotrópicos anorexígenos, particularmente fentermina y sus combinaciones aprobadas.
Artículos sobre perfil de seguridad y consideraciones éticas de los psicotrópicos anorexígenos, particularmente fentermina y sus combinaciones aprobadas.	Artículos que no sean sobre perfil de seguridad y consideraciones éticas de los psicotrópicos anorexígenos, particularmente fentermina y sus combinaciones aprobadas.

Fuente: elaboración propia, 2026.

En la tabla anterior se describen de manera sistemática los criterios utilizados para la selección de los artículos científicos incluidos en la presente investigación, así como aquellos que fueron excluidos del análisis. Dichos criterios de inclusión y exclusión se establecieron con el propósito de garantizar la coherencia, pertinencia y calidad de la información recopilada. Su presentación clara y estructurada permite comprender con facilidad las condiciones bajo las cuales se realizó el proceso de filtrado de las fuentes, favoreciendo la transparencia metodológica del estudio.

De forma específica, la tabla detalla aspectos fundamentales como el idioma de publicación, la relación directa de los artículos con el objeto de estudio y su pertenencia al período temporal previamente definido. Estos elementos permitieron asegurar que los textos

seleccionados respondieran efectivamente al tema central de la investigación y cumplieran con los parámetros establecidos desde el diseño metodológico. En conjunto, la tabla cumple una función orientadora, ya que sistematiza el proceso de búsqueda y selección de la literatura científica, explicando de manera clara qué se buscó, cómo se evaluó la información y por qué determinados estudios fueron considerados relevantes para el desarrollo del trabajo, mientras que otros fueron descartados.

### **3.5 Análisis de la información**

La siguiente tabla detalla la cantidad de artículos que se analizaron en este trabajo, así como los tipos de estudio según su metodología, enumerando cuáles tipos de estudio tienen mayor porcentaje en los artículos escogidos.

La selección de los 30 artículos incluidos en el presente trabajo final se realizó mediante un proceso riguroso y sistemático de revisión de la literatura, con el objetivo de garantizar la mayor validez científica, relevancia temática y calidad metodológica posible. Aunque la búsqueda inicial arrojó un número mayor de publicaciones, únicamente estos 30 artículos cumplieron de forma estricta con los criterios previamente establecidos, se priorizaron aquellos estudios cuya temática guardaba una relación directa y específica con el objeto de estudio.

Los artículos seleccionados aportan evidencia directamente aplicable al tema investigado, evitando información inespecífica que pudiera afectar la coherencia del análisis. Se aplicaron criterios de exclusión claramente definidos, tales como artículos con una vigencia mayor a 5 años, que no sean sobre el tema de psicotrópicos anorexígenos o artículos que no sean sobre eficacia clínica de los psicotrópicos anorexígenos, particularmente fentermina y sus combinaciones aprobadas entre otros. Este proceso permitió depurar la literatura disponible y conservar únicamente aquellas fuentes que ofrecieran la evidencia más sólida y confiable.

#### **Tabla 7. Porcentaje de artículos según nivel de evidencia**

<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Cantidad según tipo de estudio</b>	<b>Cantidad según nivel de evidencia</b>	<b>Porcentaje</b>
1 <sup>a</sup>	Revisión sistemática Metaanálisis ECCA Con datos estadísticos	13	13	43.39%
2 <sup>a</sup>	Revisión sistemática interpretativa y Mezcla diseños (ensayos controlados aleatorizados, estudios retrospectivos, revisiones narrativas)	11	11	36.67%
5	Revisión narrativa integrativa	5	5	16.7%
NA	Evidencia provisional	1	1	3.30%
Total		30	30	100%

Fuente: elaboración propia, 2026.

Para el análisis de la información recopilada, se realizó una revisión detallada de los artículos seleccionados, considerando tanto el tipo de estudio como el nivel de evidencia científica que aportaban. En una primera etapa, los trabajos fueron clasificados según su diseño metodológico, incluyendo categorías como metaanálisis, revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y otros enfoques de investigación. Posteriormente, se cuantificó la cantidad de artículos correspondientes a cada categoría, lo que permitió obtener una visión general de la distribución de los distintos tipos de estudios incluidos en la revisión.

A partir de esta clasificación, fue posible valorar el peso relativo de cada grupo dentro del total de la muestra analizada y calcular el porcentaje que representaba cada nivel de evidencia. Este procedimiento facilitó no solo la identificación del tipo de literatura predominante, sino también la evaluación de la solidez científica del conjunto de estudios revisados. En consecuencia, el análisis contribuyó a comprender la fortaleza metodológica de la evidencia disponible, aspecto fundamental para interpretar con mayor rigor el alcance y la validez de las conclusiones derivadas de la investigación.

### 3.6 Clasificación de niveles de evidencia

A continuación, la tabla 8, que muestra las referencias de los artículos según su nivel de evidencia.

**Tabla 8. Cantidad de artículos según nivel de evidencia**

<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Número(s) de referencia(s)</b>
1 <sup>a</sup>	9,24,72,87,88,89,91,92,93,97,122,126,130
2 <sup>a</sup>	28,79,90,95,96,123,124,125,127,128,129
5	4,22,23,81,121
NA	94

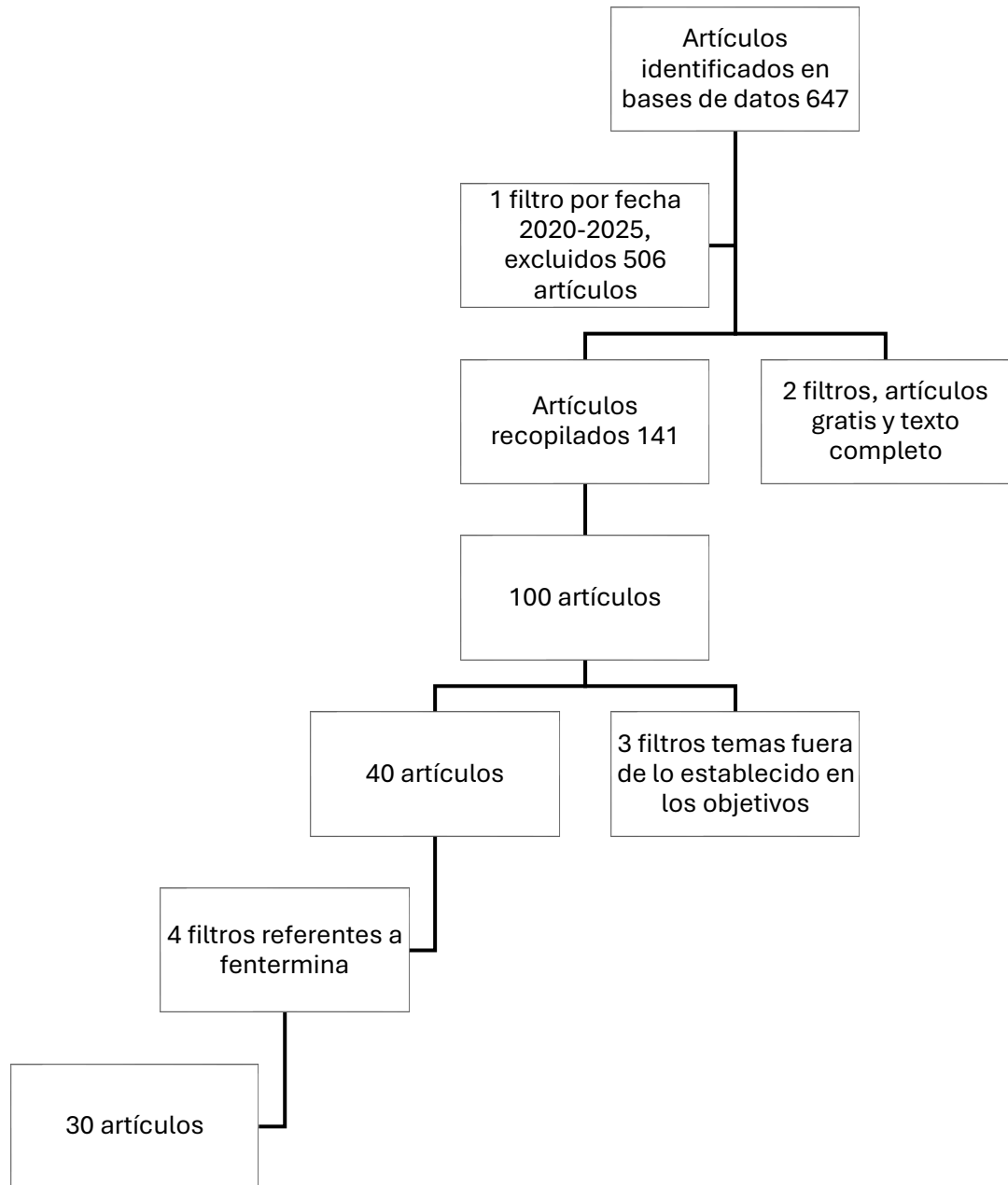
Fuente: elaboración propia, 2026.

La clasificación de los artículos según su nivel de evidencia permite visualizar, de manera ordenada, la distribución de los estudios incluidos en el análisis. En la tabla correspondiente se consigna, por un lado, el nivel de evidencia asignado a cada investigación y, por otro, los números de referencia que facilitan la identificación de los artículos dentro del listado general. Esta disposición sistemática favorece una lectura clara del conjunto de estudios y permite reconocer con precisión el aporte metodológico de cada uno.

Asimismo, esta forma de organización posibilita identificar cuántos trabajos respaldan cada nivel de evidencia y cuáles son específicamente, lo que simplifica el seguimiento de las fuentes y contribuye a valorar la consistencia de la literatura analizada. De este modo, se fortalece la comprensión de la base científica que sustenta el estudio.

A continuación, el diagrama de cómo se seleccionó la información para escoger los artículos que se analizaron en este trabajo.

**Figura 7. Proceso de selección de la información**



Fuente: elaboración propia, 2026.

La selección de la información se realizó mediante un proceso ordenado y progresivo, con el fin de asegurar que los artículos incluidos fueran pertinentes y coherentes con los objetivos del estudio. En una primera etapa, se identificaron artículos de investigación que

abordaran específicamente el tema de los anorexígenos psicotrópicos, excluyendo aquellos que trataban otros tipos de medicamentos o enfoques no relacionados con este grupo farmacológico.

Posteriormente, se aplicó un segundo criterio de selección basado en el año de publicación, considerando únicamente estudios publicados entre 2020 y 2025, con el propósito de utilizar evidencia científica actual y relevante. Como siguiente filtro, se seleccionaron únicamente artículos de acceso gratuito, lo que permitió revisar el contenido completo de cada estudio y garantizar la transparencia del proceso de análisis.

Los artículos fueron evaluados según su relación directa con los temas establecidos en los objetivos de la investigación. En esta etapa se incluyeron estudios que abordaran aspectos como la farmacología de los anorexígenos psicotrópicos, sus mecanismos de acción, farmacocinética y farmacodinámica, así como su eficacia clínica y perfil de seguridad. De este modo, se aseguró que la información analizada contribuyera de manera directa al desarrollo del trabajo y a una comprensión integral del uso de este tipo de medicamentos.

Asimismo, la selección se fundamentó en los niveles de evidencia científica propuestos por Sackett, privilegiando aquellos estudios ubicados en los niveles superiores de la jerarquía de evidencia. En este sentido, se otorgó especial énfasis a revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos controlados aleatorizados, estudios retrospectivos, al considerarse fuentes de evidencia más pura, entendida como aquella que ofrece mayor rigor científico y menor probabilidad de error.

La aplicación de esta jerarquización permitió sustentar los análisis y conclusiones en información confiable, fortaleciendo la validez científica del estudio y garantizando que los resultados se basen en la mejor evidencia disponible.

## **CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

En este capítulo se presentan los resultados derivados del análisis de la información recopilada sobre el tema central de la investigación. Los datos se exponen de manera ordenada y comprensible en las páginas siguientes, con el propósito de responder a los objetivos formulados al inicio del estudio y destacar los aspectos más relevantes que faciliten la comprensión de la problemática abordada. Se pretende que los resultados no solo describan la realidad observada, sino también sirvan de insumo para la discusión y para la toma de decisiones en diferentes contextos.

#### **4.1 Descripción de la farmacología de los principales anorexígenos (mecanismo molecular y neuronal, farmacocinética y farmacodinámica), contextualizando su base terapéutica y sus límites de uso clínico según la literatura especializada reciente.**

Los principales anorexígenos de uso clínico se caracterizan por modular los circuitos neuroquímicos implicados en la regulación del apetito, la saciedad y la recompensa, a través de sistemas como el noradrenérgico, dopaminérgico y serotoninérgico, entre otros. La revisión de su farmacocinética permite comprender cómo se absorben, distribuyen, metabolizan y eliminan, lo que condiciona su inicio de acción, potencia, duración del efecto y riesgo de acumulación o interacciones. A su vez, el análisis farmacodinámico aporta claves sobre la relación dosis–respuesta, la aparición de tolerancia, los efectos adversos, así como el potencial de abuso o dependencia. Integrar estos elementos es esencial para delimitar con claridad su base terapéutica: en qué pacientes, en qué condiciones, por cuánto tiempo y con qué monitoreo clínico pueden aportar un beneficio que supere razonablemente los riesgos.

Se debe también describir límites de uso de estos fármacos, considerando que no son soluciones aisladas frente a la complejidad del exceso de peso. Se ha insistido en la necesidad de enmarcar su prescripción dentro de estrategias integrales que incluyan cambios en el estilo de vida, abordaje psicosocial y seguimiento cercano, evitando su empleo prolongado, indiscriminado o con fines meramente estéticos. Es por eso por lo que se debe analizar, desde una perspectiva técnica, el rol de los anorexígenos en la práctica terapéutica contemporánea y sus límites de uso clínico según la evidencia reciente.

En Estados Unidos de América, donde aproximadamente el 42% de los adultos está afectado por la obesidad, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aprobado seis medicamentos para el tratamiento de la obesidad, agonistas del receptor GLP-1 (semaglutida y liraglutida), tirzepatida, fentermina-topiramato, naltrexona-bupropión y orlistat<sup>4</sup>.

La fentermina-topiramato es una combinación destacada, aprobada por la FDA para el manejo crónico del peso. La fentermina es un simpaticomimético que actúa como supresor del apetito, aumentando la liberación de norepinefrina en el hipotálamo. El topiramato, un anticonvulsivo, contribuye a la pérdida de peso a través de múltiples mecanismos, incluyendo la modulación de los canales de sodio y calcio, la potenciación del ácido gamma aminobutírico (GABA) y la inhibición de la anhidrasa carbónica, lo que puede reducir el apetito y aumentar la saciedad. Esta combinación ha demostrado una eficacia considerable en la pérdida de peso, pero requiere monitoreo debido a posibles efectos secundarios como parestesias, insomnio y alteraciones cognitivas, así como precauciones en pacientes con glaucoma<sup>4</sup>.

El mecanismo de acción de la fentermina implica inhibición de la recaptación de neurotransmisores endógenos, estimulación de la liberación de neurotransmisores endógenos, incluyendo dopamina que, al aumentar su concentración en el cerebro, proporciona una sensación de recompensa asociada con la alimentación, lo que lleva a la supresión del apetito. La neurotransmisión persistente de serotonina también suprime el apetito y la liberación de norepinefrina activa la cascada hormonal del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA); esto lleva a la liberación de dopamina, norepinefrina y epinefrina en el torrente sanguíneo y, como resultado, hay un aumento en la concentración de estos neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC), lo que produce efectos estimulantes que mejoran la descomposición del tejido graso, lo que resulta en la pérdida de peso<sup>79</sup>.

En cuanto al topiramato, un medicamento antiepiléptico, su mecanismo de acción no se conoce del todo, pero se sabe que estimula la actividad del receptor GABA, reduce la actividad del glutamato y bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, previniendo convulsiones y migrañas. Al combinar fentermina y topiramato, este último aumenta la concentración plasmática de la fentermina, lo que a su vez incrementa su eficacia; esta combinación se utiliza

para el manejo a largo plazo de la obesidad. La combinación de dosis fija fue aprobada por la FDA en 2012 y es la única instancia en la que la fentermina puede combinarse con otras preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de la obesidad<sup>79</sup>.

La fentermina y el topiramato alcanzan sus concentraciones plasmáticas máximas entre 6 y 9 horas respectivamente. La unión a proteínas plasmáticas es de 17.5% para fentermina y 15-41% para el topiramato; de igual manera, la farmacocinética de esta combinación no se alteró al administrarse con una comida rica en grasas. Así mismo, para pacientes con insuficiencia hepática leve la exposición a la fentermina puede aumentar, y para pacientes con insuficiencia renal moderada la exposición a la fentermina y al topiramato puede aumentar. La fentermina se excreta principalmente en la orina, de la cual aproximadamente el 70-80% de la dosis administrada se encuentra como fármaco inalterado, la vida media es de aproximadamente 20 horas y en condiciones de orina ácida, la vida media de eliminación es de 7-8 horas<sup>44</sup>.

El topiramato se elimina principalmente por vía renal y aproximadamente el 70-80% de la dosis eliminada se encuentra inalterada en la orina, su vida media de eliminación es de entre 19 y 23 horas, los alimentos alteran ligeramente la absorción, pero no significativamente, por lo que se puede ingerir con alimentos<sup>80</sup>.

Otro medicamento usado para la pérdida de peso es la combinación de Naltrexona-bupropión, es una combinación de fármacos aprobada por la FDA en 2014 para el manejo crónico del peso en adultos con obesidad o sobrepeso con al menos una comorbilidad relacionada con el peso. Esta combinación actúa sinérgicamente en el cerebro para suprimir el apetito. El bupropión es un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina, se cree que activa las neuronas proopiomelanocortina (POMC) en el hipotálamo, lo que lleva a una reducción del apetito y un aumento del gasto energético. En cuanto a la naltrexona, es un antagonista del receptor opioide (específicamente del receptor  $\mu$ -opioide). Su función es bloquear la autoinhibición de las neuronas POMC mediada por la  $\beta$ -endorfina, que normalmente se libera en respuesta a la activación de las neuronas POMC por el bupropión. Al bloquear esta retroalimentación negativa, la naltrexona potencia y prolonga el efecto anorexígeno (supresor del apetito) del bupropión<sup>81</sup>.

La administración de esta combinación se realiza por vía oral, con una escalada gradual de la dosis para minimizar los efectos secundarios, se inicia con 8 mg de naltrexona / 90 mg de bupropión una vez al día durante una semana. Se aumenta a dos veces al día durante la segunda semana. En la tercera semana, se toman dos tabletas por la mañana y una por la noche. La dosis máxima de naltrexona-bupropión es de dos tabletas dos veces al día (16 mg de naltrexona / 180 mg de bupropión)<sup>81</sup>.

Tras la administración oral del comprimido de liberación prolongada de naltrexona/bupropión, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las dos horas para la naltrexona y a las tres horas para el bupropión. Se ha observado que las comidas ricas en grasa incrementan de forma significativa la exposición sistémica de ambos fármacos, por lo que suele recomendarse evitar este tipo de comidas en el momento de la toma. En cuanto a la distribución, la naltrexona presenta una unión moderada a proteínas plasmáticas, cercana al 21%, y un amplio volumen de distribución, lo que indica una buena difusión en los tejidos. El bupropión, por su parte, se une en mayor proporción a proteínas plasmáticas alrededor del 84%, y también muestra una distribución tisular extensa<sup>82</sup>.

Respecto al metabolismo, la naltrexona se convierte principalmente en 6- $\beta$ -naltrexol, un metabolito activo cuya eliminación es más lenta. El bupropión se metaboliza de forma extensa en el hígado, principalmente a través de la enzima polipéptido 6 de la subfamilia IIB del citocromo P450 (CYP2B6), dando lugar a metabolitos activos como el hidroxibupropión, que presentan una vida media más prolongada y contribuyen de manera relevante al efecto terapéutico. La eliminación de la naltrexona y sus metabolitos ocurre mayoritariamente por vía renal, con un rango aproximado del 53 al 79%. En el caso del bupropión y sus metabolitos, la excreción es principalmente urinaria (alrededor del 80 al 87%), con una fracción menor eliminada por las heces. La vida media de la naltrexona es de unas 4 a 5 horas, aunque su metabolito principal, el 6- $\beta$ -naltrexol, puede alcanzar alrededor de 13 horas o más, con una ligera acumulación durante el uso crónico. El bupropión presenta una vida media cercana a las 21 horas, y la de sus metabolitos puede ser incluso mayor, lo que facilita su administración en una sola dosis diaria<sup>82</sup>.

El Orlistat se utiliza igualmente como parte del tratamiento destinado a regular el peso corporal; es un medicamento aprobado por la FDA para el manejo a largo plazo de la obesidad. Su enfoque terapéutico se distingue de otros agentes antiobesidad al actuar localmente en el tracto gastrointestinal, en lugar de a nivel sistémico o neuronal. Su mecanismo de acción es molecular y se centra en la inhibición de enzimas digestivas como las lipasas gástricas y pancreáticas, enzimas que son cruciales para la hidrólisis de los triglicéridos de la dieta en ácidos grasos libres y monoglicéridos, que son las formas absorbibles de la grasa; al inhibir estas lipasas impide la descomposición y, por lo tanto, la absorción es de aproximadamente el 30% de la grasa dietética. Esta grasa no digerida se excreta en las heces; la reducción en la absorción de calorías provenientes de las grasas crea un déficit calórico, lo que conduce a la pérdida de peso<sup>83</sup>.

Entre sus beneficios se ha observado una mejora en la presión arterial, los niveles de glucosa y el perfil lipídico. También puede ser considerado en pacientes con estreñimiento crónico, dado que la grasa no absorbida puede tener un efecto laxante. La dosis de Orlistat es de 60 mg o 120 mg, administrados tres veces al día con cada comida principal que contenga grasa<sup>23</sup>. Para minimizar los efectos adversos gastrointestinales y maximizar la eficacia, es fundamental que los pacientes sigan una dieta reducida en calorías y baja en grasas. Debido a la reducción en la absorción de grasas, puede haber una disminución en la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K); por lo tanto, es recomendable monitorear sus niveles y administrar un suplemento multivitamínico al menos dos horas antes o después de la dosis de Orlistat<sup>83</sup>.

Los medicamentos para bajar de peso pueden ser útiles, pero no son soluciones mágicas, tienen beneficios reales, aunque también riesgos y limitaciones que es importante reconocer. Por eso, analizar los estudios clínicos con una mirada objetiva y crítica resulta clave para entender qué tan efectivos son, en qué casos es conveniente su uso y cuándo no, todo esto bajo una supervisión médica. Revisar la evidencia permite aclarar cuál es su verdadero rol terapéutico, qué tipos de tratamientos cuentan con respaldo científico y en qué se diferencia cada fármaco, tanto en su mecanismo de acción como en sus ventajas y efectos adversos. Solo así es posible tomar decisiones informadas, basadas en datos y no en expectativas, y valorar

estos medicamentos como una herramienta más dentro de un enfoque integral y responsable del manejo del peso.

El Estudio de Eficacia de Medicamentos, conocido como DESI, fue una iniciativa que la FDA puso en marcha en los años sesenta, a raíz de un cambio importante en la legislación estadounidense donde se estableció, por primera vez, que no bastaba con que un medicamento fuera seguro, también tenía que demostrar que realmente funcionaba<sup>84</sup>.

La idea del programa DESI era revisar todos los medicamentos que ya estaban en el mercado antes de 1962 y decidir, con base en la evidencia disponible, si eran eficaces, si no lo eran o si hacía falta realizar más estudios para llegar a una conclusión clara. En total, se analizaron más de 3.000 medicamentos. Para 1984, la FDA ya había tomado una decisión final sobre 3.443 productos. De ellos, 2.225 demostraron ser eficaces, 1.051 no cumplieron con ese criterio y 167 quedaron pendientes de evaluación adicional<sup>84</sup>.

Bajo el proceso DESI se confirmó en los años setenta el uso de la fentermina para el manejo de la obesidad, tal y como que había sido aprobado en 1959, pero se mantuvo su restricción para un uso a corto plazo, principalmente porque no existen ensayos clínicos robustos de seguridad y eficacia más allá de 12 semanas, el riesgo-beneficio a largo plazo no está claramente establecido; y porque se busca prevenir un uso indiscriminado en poblaciones vulnerables, tal como lo indica FDA Medical Review (NDA 202088)<sup>84</sup>. Mientras que medicamentos como orlistat, naltrexona-bupropión, liraglutida, semaglutida y tirzepatida están aprobados para usos prolongados, ya que poseen estudios que los respaldan<sup>85</sup>.

En Europa la combinación fentermina-topiramato no está aprobada por la EMA, ya que se indica que la obesidad es una enfermedad que suele requerir tratamientos a largo plazo. Desde esa perspectiva, se considera que la fentermina no cuenta con evidencia suficiente que respalde su uso prolongado. Por eso no la aprueba, pues los datos disponibles no aseguran ni una eficacia sostenida en el tiempo ni una seguridad cardiovascular adecuada, y además existe preocupación por su posible potencial de abuso<sup>86</sup>.

Aunque los principales estudios sí mostraron una pérdida de peso clínicamente relevante, la EMA manifestó inquietudes importantes sobre sus efectos a largo plazo en el corazón y los vasos sanguíneos, especialmente por el componente de fentermina. A esto se suman los posibles efectos psiquiátricos a largo plazo, como depresión y ansiedad, que se reportaron en los estudios los efectos cognitivos asociados al topiramato, como problemas de memoria y de atención. Y evidencias de que el topiramato puede ser perjudicial para el feto si lo utilizan mujeres embarazadas<sup>86</sup>.

En el estudio de Sangmo et al.<sup>9</sup> se encontró que las mejoras en el metabolismo de la glucosa se asociaron estrechamente con el grado de pérdida de peso alcanzado en el grupo que tomó fentermina/topiramato. A medida que los participantes perdían peso, se observaron reducciones en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y en los niveles de glucemia en ayunas, lo que pone de relieve una relación directa entre la reducción de peso y una mejor regulación de la glucosa. Esta relación subraya la importancia de un control eficaz de la obesidad para mitigar el riesgo de enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2<sup>9</sup>.

Dentro de las limitaciones del estudio, una de las primeras que vale la pena mencionar es el número de participantes: 232 personas. Si bien esta cifra puede considerarse adecuada para un ensayo clínico, el propio estudio la califica como “relativamente pequeña”. Un tamaño de muestra así puede dificultar la detección de efectos más sutiles del tratamiento, tanto en eficacia como en seguridad. También es posible que eventos adversos poco frecuentes, o variaciones en la respuesta de ciertos subgrupos de la población, pasen desapercibidos con un grupo tan limitado. A esto se suma que la solidez estadística de los resultados podría ser menor en comparación con investigaciones de mayor escala<sup>9</sup>.

Aunque el estudio tuvo una duración de 56 semanas, una duración considerable para un ensayo clínico, no se considera un estudio a muy largo plazo. Las implicaciones de la pérdida de peso y los efectos secundarios de fentermina/topiramato más allá de este período, por ejemplo, 2-5 años o más no se abordan. La sostenibilidad de la pérdida de peso y la aparición de efectos adversos a largo plazo son cruciales para el manejo crónico de la obesidad; también las intervenciones de "asesoramiento sobre el estilo de vida" mencionadas en el estudio probablemente se adaptaron al contexto cultural y dietético coreano. La efectividad de la

combinación de fentermina/topiramato con asesoramiento sobre el estilo de vida podría variar en culturas con diferentes hábitos alimenticios y niveles de actividad física<sup>9</sup>.

Kelly et al.<sup>87</sup>, en su estudio que es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 26 centros de Estados Unidos de América, realizado entre mayo de 2019 y abril de 2021, en el que participaron 227 adolescentes (de 12 a 17 años) con obesidad, quienes no habían logrado perder peso únicamente modificando su estilo de vida, el estudio tuvo una duración de 56 semanas. Los participantes recibieron un placebo, una dosis media de fentermina/topiramato o una dosis máxima durante el tiempo del estudio, junto con la terapia de estilo de vida. El ensayo excluyó a los participantes con afecciones psiquiátricas, trastornos de la alimentación, diabetes tipo 1 y ciertas afecciones cardiovasculares<sup>87</sup>.

Ambas dosis produjeron reducciones estadísticamente significativas del IMC en comparación con el placebo en la semana 56. La dosis media logró una diferencia promedio en la reducción del IMC de 8,11 puntos porcentuales, mientras que la dosis máxima mostró una reducción mayor de 10,44 puntos porcentuales en la semana 56. Estos resultados indican una mejora dependiente de la dosis en la reducción del IMC, con un efecto más pronunciado en la dosis máxima. También se observaron mejoras metabólicas con ambas dosis como reducción en los triglicéridos y un aumento en el colesterol HDL, mientras que el grupo de dosis alta mostró una reducción en los triglicéridos y un aumento del en el colesterol HDL<sup>87</sup>.

En resumen, tanto la dosis media como la dosis máxima de fentermina/topiramato mejoran significativamente el IMC, la circunferencia de la cintura y los parámetros metabólicos en adolescentes con obesidad, mostrando la dosis máxima una mayor eficacia. Sin embargo, la principal limitación fue la deserción (tasa de abandono del 43%), ya que el ensayo se llevó a cabo durante la pandemia de COVID-19, y debido a las regulaciones locales que afectaron los sitios de estudio, no todas las evaluaciones planificadas pudieron realizarse, incluyendo la evaluación final de la semana<sup>87</sup>.

Kwon et al.<sup>88</sup> y Tronieri et al.<sup>89</sup> en sus estudios abordan la obesidad desde perspectivas distintas, especialmente en lo que respecta a la combinación de tratamientos y la forma de evaluar su eficacia. En el primer estudio, los investigadores realizaron un ensayo clínico para

comparar el uso conjunto de orlistat y fentermina frente a la administración de fentermina como monoterapia en adultos con sobrepeso u obesidad. Su interés principal fue analizar cómo estos tratamientos influían en la función de las células endoteliales vasculares, un aspecto particularmente relevante en personas con comorbilidades asociadas al peso. Los hallazgos fueron claros: la combinación orlistat/fentermina produjo una mejora significativa en la función endotelial en comparación con la fentermina sola, lo que apunta a un posible beneficio adicional en la reducción del riesgo cardiovascular<sup>88</sup>.

El segundo estudio tomó un rumbo diferente. Se propuso determinar si añadir medicación contra la obesidad a la terapia conductual podía ayudar a los pacientes que no habían respondido adecuadamente al tratamiento conductual inicial. Los resultados mostraron que quienes recibieron la combinación de terapia conductual y fármacos perdieron más peso que aquellos que solo recibieron terapia conductual más placebo. Esto sugiere que introducir medicamentos desde etapas tempranas podría ser una estrategia útil para quienes no muestran respuesta inicial<sup>89</sup>.

En cuanto a las diferencias metodológicas, el primer estudio se enfocó en medir cambios en la función endotelial mediante pruebas específicas, mientras que el segundo utilizó la pérdida de peso como su principal indicador de eficacia. Además, los perfiles de los participantes y la duración de los ensayos también variaron, lo que refleja aproximaciones distintas para abordar un mismo problema<sup>88-89</sup>.

En síntesis, el primer estudio respalda el uso combinado de orlistat y fentermina para mejorar la función endotelial en personas con sobrepeso u obesidad, mientras que el segundo destaca el valor de incorporar medicación antiobesidad en pacientes que no responden a la terapia conductual sola. Ambos trabajos aportan perspectivas complementarias y subrayan la necesidad de considerar múltiples estrategias terapéuticas en el manejo de la obesidad<sup>88-89</sup>.

Ambos estudios tuvieron también sus limitaciones, el primer estudio la duración del tratamiento fue corta, 12 semanas y se incluyó solo población coreana, lo que podría limitar la generalización de los resultados a otras etnias; además, no se incluyó un grupo de control con placebo. En cuanto al segundo estudio el tamaño de la muestra fue pequeño, la participación

fue predominantemente de mujeres, lo que puede afectar a la generalización, y se realizó durante la epidemia de COVID-19; ello hizo que se recopilaran algunos datos a distancia y que las mediciones de laboratorio y de signos vitales fueran incompletas<sup>88-89</sup>.

Ahora es importante también analizar fentermina/topiramato frente a otros medicamentos para control de peso como los GLP-1 y GIP, el Orlistat o naltrexona/bupropión. Tak et al.<sup>81</sup> proporciona una visión general de la eficacia y seguridad de los fármacos antiobesidad al hacer un metaanálisis y, según revisión de diferentes estudios, los resultados pueden observarse en la tabla 9.

**Tabla 9. Resultados de pérdida de peso en estudios específicos**

<b>Medicamento</b>	<b>Estudio</b>	<b>Pérdida de peso observada</b>
Orlistat	Estudio XENDOS (4 años)	2.4% de reducción del peso corporal total
Fentermina/Topiramato	Estudio EQUIP (1 año, 15/92 mg)	10.9% de reducción de peso vs. 1.6% con placebo
	Estudio CONQUER (1 año, 7.5/46 mg y 15/92 mg)	7.8% y 9.8% de reducción de peso vs. 1.2% con placebo
	Estudio SEQUEL (2 años, 7.5/46 mg y 15/92 mg)	Mantenimiento del 9.3% y 10.5% de pérdida de peso desde el inicio
Naltrexona/Bupropión	Estudios COR-I, COR-II, COR-BMOD (56 semanas)	6.1% a 9.3% de pérdida de peso vs. 1.3% a 5.1% con placebo
	Estudio COR-DM (56 semanas)	5.0% de pérdida de peso vs. 1.8% con placebo
Liraglutida	SCALE Obesity and Prediabetes (56 semanas, 3 mg)	8.0% de pérdida de peso vs. 2.6% con placebo
	SCALE Diabetes (56 semanas, 3 mg)	6.0% de pérdida de peso
	SCALE Maintenance (56 semanas, 3 mg)	6.2% de reducción de peso adicional vs. 0.2% con placebo

Semaglutida	Estudio de fase 2 (52 semanas, varias dosis)	6.0% (0.05 mg) a 13.8% (0.4 mg) de pérdida de peso vs. 2.3% con placebo
Tirzepatida	Ensayo de fase 2 (26 semanas, varias dosis)	-0.9 kg a -11.3 kg de pérdida de peso

Fuente: elaboración propia, 2026, con base en la referencia<sup>81</sup>.

La eficacia en la pérdida de peso de los medicamentos antiobesidad varía significativamente, reflejando directamente sus distintos mecanismos de acción y la amplitud de su impacto en el balance energético. Los resultados más sustanciales se observan con los agonistas del receptor GLP-1, especialmente semaglutida, que ha demostrado una pérdida de peso de hasta el 13.8% en estudios de fase 2, y el agonista dual GLP-1/GIP tirzepatida, con reducciones de hasta 11.3 kg. Estos fármacos logran una eficacia superior al no solo mejorar la saciedad y retrasar el vaciamiento gástrico, sino también al modular las vías centrales del apetito y la recompensa, lo que conduce a una reducción más profunda de la ingesta calórica.

En un nivel de eficacia ligeramente inferior, pero aún significativo, se encuentra la combinación de fentermina/topiramato, que puede inducir una pérdida de peso de hasta el 10.9%. Esta combinación aprovecha la supresión potente del apetito. Por su parte, liraglutida y naltrexona/bupropión ofrecen una pérdida de peso moderada pero clínicamente relevante, en estudios a largo plazo. Estos medicamentos actúan principalmente a través de la supresión del apetito y la modulación de las señales de saciedad. En contraste, orlistat muestra la eficacia más modesta. Su impacto limitado en la ingesta calórica total (ya que solo afecta las grasas) y la ausencia de supresión directa del apetito, junto con efectos secundarios gastrointestinales, contribuyen a esta menor eficacia.

Otro estudio que midió efectividad en pérdidas de peso es el realizado por Song et al.<sup>90</sup>. Este estudio retrospectivo comparó medicamentos contra la obesidad en 205 adultos de dos hospitales coreanos. El resultado principal reveló que el 64,4% logró una pérdida de peso de al menos el 5%, siendo la fentermina la que demostró la mayor eficacia a corto plazo (87,2%). Si bien todos los medicamentos para reducir el peso mostraron reducciones significativas del peso

corporal y del IMC, la fentermina y su combinación con topiramato mostraron sistemáticamente los efectos más pronunciados en la reducción de peso. En general, 132 participantes (64,4%) lograron una pérdida de peso de  $\geq 5\%$  en 6 meses. Las tasas de éxito individuales fueron: fentermina 87,2%, fentermina/topiramato 67,7%, liraglutida 58,1%, orlistat 50% y naltrexona/bupropión 35,3%<sup>90</sup>.

Los autores recomiendan el uso de fentermina a corto plazo y de fentermina/topiramato o liraglutida a largo plazo como opciones prácticas de tratamiento de la obesidad. La fentermina mostró resultados iniciales más rápidos, pero las restricciones reglamentarias limitan su uso a 12 semanas. La liraglutida demostró una eficacia a largo plazo comparable a la de la fentermina, mientras que el orlistat sigue siendo seguro para los pacientes con múltiples comorbilidades<sup>90</sup>.

Entre las principales limitaciones del estudio figuran: el período de observación relativamente corto de 6 meses; el reducido tamaño de las muestras por grupo de medicación; la falta de datos detallados sobre el cumplimiento de la dieta; y la ausencia de medicamentos como semaglutida y tirzepatida<sup>90</sup>.

El estudio de Liu et al.<sup>91</sup> es una revisión sistemática y un metaanálisis exhaustivo donde se evaluaron la seguridad y la eficacia de las farmacoterapias para bajar de peso, aprobadas por la FDA y la EMA en 112.515 personas con sobrepeso u obesidad, e incorporaron 154 ensayos controlados aleatorios (ECA), incluidos 31 estudios recientes y 11 centrados en la tirzepatida terapia aprobada en años recientes.

La tirzepatida resultó ser la más eficaz para perder peso, seguida de cerca por la semaglutida. Los tratamientos combinados, como la fentermina/topiramato y la naltrexona/bupropión, también mostraron efectos de pérdida de peso superiores a los de las monoterapias, siendo la fentermina/el topiramato más eficaz que la naltrexona/bupropión. El estudio tuvo limitaciones de heterogeneidad, si bien la mayoría de los resultados presentaron una certeza de evidencia alta a moderada, los indicadores relacionados con la eficacia mostraron niveles de evidencia más bajos debido a una heterogeneidad significativa.

En la mayoría de los estudios revisados, los medicamentos basados en GLP-1 y GLP-1/GIP suelen mostrar mejores resultados en la pérdida de peso, algo que se explica en gran parte por sus mecanismos de acción, que actúan de forma más amplia sobre el apetito, la saciedad y el metabolismo. En contraste, combinaciones como fentermina–topiramato, que también tienen buenos resultados en la pérdida de peso, tienen la limitación de uso debido a que no hay ensayos clínicos sólidos que evalúen su seguridad y eficacia más allá de 12 semanas, por lo que el balance riesgo-beneficio a largo plazo sigue siendo incierto, a diferencia de fármacos como semaglutida, tirzepatida, liraglutida, naltrexona/bupropión u orlistat, que sí están aprobados para tratamientos más prolongados.

#### **4.2 Evaluación de la eficacia clínica de los psicotrópicos anorexígenos, particularmente fentermina y sus combinaciones aprobadas, en diferentes subgrupos de pacientes adultos con obesidad exógena, analizando la magnitud de efecto, la duración del tratamiento y las diferencias entre contextos clínicos nacionales e internacionales en el periodo 2020–2025.**

La eficacia clínica de los medicamentos para control de peso varía considerablemente, lo que subraya la importancia de una selección personalizada basada en el perfil del paciente, las comorbilidades y las expectativas de pérdida de peso. La magnitud de la pérdida de peso, la duración del tratamiento y las características de los subgrupos de pacientes son factores críticos para considerar. Mientras que algunos fármacos ofrecen una pérdida de peso sustancial, otros proporcionan beneficios más modestos, pero con perfiles de seguridad distintos. La comprensión de estas diferencias es fundamental para optimizar los resultados terapéuticos y mejorar la adherencia al tratamiento a largo plazo<sup>4</sup>.

Revisar y comparar diferentes artículos científicos ayuda a tener una imagen mucho más completa de cada intervención. Al revisar diferentes estudios, se pueden reconocer no solo los beneficios, sino también los efectos adversos, la seguridad y otros aspectos importantes que, vistos en conjunto, permiten una comprensión más equilibrada. Este tipo de análisis amplía la mirada del investigador y hace posible una evaluación crítica que difícilmente se lograría basándose en un solo estudio.

Siebenhofer et al.<sup>24</sup>, en su revisión sistemática examinaron los efectos a largo plazo de los medicamentos para bajar de peso aprobados por la FDA y la EMA sobre la mortalidad, la morbilidad cardiovascular y los efectos adversos en adultos con hipertensión esencial. Los objetivos secundarios evaluaron los cambios en la presión arterial y el peso corporal. La revisión incluyó ensayos controlados aleatorios (ECA), en los que se compararon las intervenciones farmacológicas para bajar de peso con el placebo y con un seguimiento mínimo de 24 semanas. Dentro de los hallazgos clave para la combinación fentermina/topiramato, el análisis de un único subgrupo de hipertensos (1305 participantes) mostró una reducción de la presión sistólica (-6,9 mm Hg) en comparación con el placebo a las 56 semanas. Sin embargo, la EMA rechazó la autorización por motivos de seguridad cardiovascular y psiquiátrica<sup>24</sup>.

La naltrexona/bupropión en un ensayo (8.287 participantes hipertensos) se observó que no hubo cambios significativos en la presión arterial. Los efectos adversos gastrointestinales (17,2% frente al 3,4%) y del sistema nervioso (el 7,5% frente al 2,7%) se produjeron con mayor frecuencia, con tasas de abstinencia del 30,6%. Dentro de las limitaciones la revisión identificó las principales lagunas en la evidencia, ningún ensayo incluido evaluó la mortalidad o la morbilidad cardiovascular como resultados primarios. Las altas tasas de abstinencia (hasta un 94%) y la notificación incompleta de los resultados socavaron la confiabilidad<sup>24</sup>.

Prajapati et al.<sup>92</sup> realizan un metaanálisis sobre los medicamentos contra la obesidad aprobados por la FDA. Los efectos adversos gastrointestinales fueron el principal enfoque de seguridad. Por ejemplo, el orlistat tuvo las probabilidades más bajas de presentar estos efectos adversos, lo que indica el perfil más seguro. Naltrexona/bupropión y liraglutida mostraron probabilidades moderadas y la fentermina/topiramato y la semaglutida presentaron probabilidades más altas de presentar efectos secundarios gastrointestinales, lo que sugiere un aumento del riesgo. La clasificación de seguridad de este artículo fue orlistat > naltrexona/bupropión > liraglutida > fentermina/topiramato > semaglutida<sup>92</sup>.

Estos resultados sugieren que la naltrexona/bupropión ofrece la mayor eficacia para perder peso, pero conlleva un riesgo moderado de efectos secundarios gastrointestinales. Liraglutida y semaglutida ofrecen alternativas eficaces con perfiles de eficacia y seguridad algo más equilibrados. El orlistat, a pesar de su eficacia moderada, se asocia con el perfil

gastrointestinal más seguro, por lo que podría ser adecuado para pacientes sensibles a los efectos adversos. La fentermina/topiramato mostró la menor eficacia y un riesgo comparativamente mayor de efectos secundarios<sup>92</sup>.

Dentro de las limitaciones del estudio se cita el uso de datos de pacientes agregados en lugar de datos individuales, lo que puede limitar la precisión. También la variabilidad en los diseños de los ensayos, las poblaciones y las tasas de deserción. Así mismo, al centrarse en los efectos secundarios gastrointestinales, se excluyeron otros efectos adversos<sup>92</sup>.

Fourie et al.<sup>79</sup> hicieron una revisión cuantitativa retrospectiva y descriptiva de la utilización de los medicamentos utilizando los datos de las reclamaciones de una empresa sudafricana de gestión de beneficios farmacéuticos entre 2015 y 2019. La atención se centró en los pacientes que recibieron fentermina a largo plazo, es decir, las recetas que duraron más de 12 semanas consecutivas, lo que supuso un total de 889 personas. Los medicamentos recetados de forma conjunta se identificaron y analizaron para detectar posibles interacciones entre medicamentos mediante el comprobador de interacciones de Drugs.com. El fármaco recetado de forma concomitante más frecuente fue el dextrometorfano (31,72%), un supresor de la tos y un inhibidor débil de la recaptación de serotonina, lo que podría aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico cuando se combina con fentermina. Otros fármacos que se recetaron de forma conjunta con fentermina fueron, efedrina (26,10%), salbutamol (22,05%), metformina (20,81%) amitriptilina (19,91%), topiramato (7,31%), conocido por aumentar los niveles plasmáticos de fentermina que, aunque está aprobado por la FDA en otros lugares para su uso a largo plazo, no está disponible en Sudáfrica. Estas combinaciones podrían provocar efectos cardiovasculares, como taquicardia, hipertensión y arritmias, debido a la estimulación adrenérgica aditiva a los mecanismos opuestos que afectan a la glucosa en sangre y a la neurotransmisión del SNC<sup>79</sup>.

El tramadol fue el fármaco recetado de forma concomitante más prevalente en relación con los efectos graves (46,79%); esta combinación aumenta el riesgo de convulsiones debido a la reducción aditiva del umbral convulsivo. Otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como el escitalopram (11,14%), la fluoxetina (9,11%) y la sertralina (8,44%), también presentaban riesgos de padecer el síndrome serotoninérgico y la valvulopatía cardíaca.

La fenilpropanolamina fue menos frecuente (7,76%), pero se relacionó con complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales cuando se combinó con la fentermina<sup>79</sup>.

Sangmo et al.<sup>9</sup>, en el estudio de eficacia y seguridad en adultos coreanos, un ensayo de fase 4, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se evaluó la fentermina y el topiramato de liberación retardada frente a un placebo en 232 adultos coreanos con obesidad (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) durante 56 semanas. Los efectos adversos se produjeron en el 59,3% de los participantes con fentermina/topiramato frente al 37,8% de los que recibieron placebo. Los efectos adversos frecuentes fueron mareos, parestesias y sequedad de boca, con una intensidad predominantemente leve a moderada. Solo se produjeron tres reacciones adversas graves en el grupo tratado con fentermina/topiramato (fractura de tobillo, aborto fallido y quiste ovárico), y dos se consideraron relacionadas con el tratamiento. Las tasas de interrupción del tratamiento por efectos adversos fueron similares entre los grupos. Una de las limitaciones del estudio fue el tamaño relativamente pequeño de la muestra<sup>9</sup>.

De Tak et al.<sup>81</sup>, el estudio es una colección de resúmenes que ofrece una visión general completa de los medicamentos antiobesidad a largo plazo. La naltrexona/bupropión y la liraglutida difieren fundamentalmente en sus mecanismos de acción, lo que probablemente influye en sus perfiles de seguridad cardiovascular<sup>81</sup>.

Los datos específicos sobre eventos cardiovasculares adversos para la naltrexona/bupropión son limitados, y no se han reportado diferencias significativas con respecto al placebo en los estudios disponibles. Por otro lado, la liraglutida se ha estudiado ampliamente en cuanto a su seguridad y beneficios cardiovasculares. Los ensayos a largo plazo no han mostrado un aumento notable en el riesgo de pancreatitis aguda ni de carcinoma medular de tiroides, y la liraglutida ha demostrado una reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2<sup>81</sup>.

Los efectos secundarios gastrointestinales son comunes, pero generalmente controlables. Si bien no existen comparaciones directas de las tasas de eventos adversos cardiovasculares entre naltrexona/bupropión y liraglutida, los efectos metabólicos directos de la liraglutida y sus beneficios cardiovasculares demostrados sugieren un perfil de seguridad cardiovascular más

favorable. El mecanismo de naltrexona/bupropión, mediado por el sistema nervioso central, puede mejorar indirectamente los factores de riesgo cardiovascular mediante la pérdida de peso y las mejoras metabólicas, pero carece de los efectos protectores cardiovasculares directos observados con la liraglutida. Ambos fármacos requieren una cuidadosa selección de pacientes, especialmente considerando contraindicaciones como la hipertensión no controlada o las convulsiones para naltrexona/bupropión y el riesgo de carcinoma medular de tiroides para liraglutida. Ciertas poblaciones de pacientes pueden beneficiarse más de un fármaco que de otro en función de la seguridad cardiovascular<sup>81</sup>.

Por ejemplo, la fentermina/topiramato, otro fármaco antiobesidad, ha demostrado una seguridad cardiovascular favorable en pacientes con apnea obstructiva del sueño de moderada a grave, lo que destaca la importancia de la terapia individualizada. Aunque no está directamente relacionada con la naltrexona/bupropión ni con la liraglutida, esto subraya la necesidad de planes de tratamiento personalizados. Los beneficios cardiovasculares demostrados de la liraglutida en pacientes con diabetes tipo 2 la hacen especialmente adecuada para quienes presentan enfermedades metabólicas concomitantes, mientras que la naltrexona/bupropión puede ser la opción preferida en pacientes sin comorbilidades cardiovasculares significativas, pero con contraindicaciones para los agonistas del receptor de GLP-1<sup>81</sup>.

Los datos actuales de los ensayos clínicos presentan limitaciones, incluyendo lagunas en la seguridad cardiovascular a largo plazo y en las evaluaciones del riesgo de cáncer. Los datos sobre la seguridad cardiovascular de la naltrexona/bupropión siguen siendo poco exhaustivos, por lo que se requieren más estudios a gran escala para aclarar su impacto a largo plazo<sup>81</sup>.

De Song et al.<sup>90</sup>, su trabajo es una colección de resúmenes que detalla un estudio práctico que evaluó la eficacia de medicamentos antiobesidad en una cohorte de 205 participantes con obesidad mórbida durante seis meses. Las consideraciones de seguridad son cruciales al seleccionar medicamentos antidiabéticos orales para terapia prolongada. La liraglutida tiene un perfil de seguridad y tolerabilidad bien establecido durante períodos de tratamiento prolongados, con estudios que confirman su seguridad hasta por dos años de uso. La fentermina/topiramato también demuestra eficacia y seguridad en el uso a largo plazo; sin

embargo, los efectos cardiovasculares de la fentermina, como el aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, requieren una monitorización cuidadosa durante el tratamiento<sup>90</sup>.

Si bien los datos de seguridad comparativos directos entre liraglutida y fentermina/topiramato son limitados, el favorable perfil de seguridad cardiovascular de la liraglutida a menudo la convierte en la opción preferida para pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Ambos medicamentos son relativamente caros en muchos entornos sanitarios, incluida Corea, lugar del estudio, lo que puede reducir su coste-efectividad debido a una menor adherencia y mayores tasas de abandono<sup>90</sup>.

El artículo de Kelly et al.<sup>87</sup> es un estudio en el que participaron 227 adolescentes (de 12 a 17 años) con obesidad que no habían logrado perder peso únicamente modificando su estilo de vida. La pérdida de peso con fentermina/topiramato redujo significativamente la circunferencia de la cintura en comparación con el placebo. Las mejoras cardiometabólicas secundarias incluyeron una reducción de los triglicéridos y un aumento del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. Cabe destacar que la combinación fentermina/topiramato es el único medicamento contra la obesidad para adolescentes que presenta cambios favorables en el perfil lipídico junto con la pérdida de peso<sup>87</sup>.

La incidencia general de eventos adversos fue similar en todos los grupos de tratamiento, solo se produjeron tres efectos adversos graves (cálculos en las vías biliares, depresión e ideas suicidas), notificados en dos de los participantes que recibieron la dosis más alta, y un participante solo recibió la dosis media. Cuatro participantes (el 7,4%) del grupo con la dosis media y 10 (el 8,8%) del grupo con la dosis más alta experimentaron efectos relacionados con la psiquiatría, frente a uno (el 1,8%) que recibió el placebo. La principal limitación fue la deserción (tasa de abandono del 43%), atribuible en parte a las restricciones impuestas por la pandemia de la COVID-19 durante el período de estudio<sup>72</sup>.

Para Bays et al.<sup>93</sup>, en su ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, en una población de 565 adultos con un IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> y al menos una comorbilidad relacionada con el peso (por ejemplo, hipertensión, diabetes tipo 2, dislipidemia), sus estudios demuestran consistentemente que fentermina/topiramato produce una pérdida de peso

significativa y, lo que es más importante, demuestra un efecto favorable o no inferior en la presión arterial en comparación con placebo o fentermina sola, según la evaluación mediante monitoreo ambulatorio de 24 horas<sup>93</sup>.

Esta reducción fue consistente tanto en participantes hipertensos como no hipertensos, lo que destaca el potencial de fentermina/topiramato para mitigar el riesgo cardiovascular mediante el control de la presión arterial. La fentermina/topiramato provocó un ligero aumento de la frecuencia cardíaca media de 2,6 latidos por minuto, sustancialmente menor que el aumento de 6,2 latidos por minuto observado con la monoterapia con fentermina monoterapia<sup>93</sup>.

Por el contrario, el tratamiento con placebo produjo una ligera disminución de la frecuencia cardíaca de 1,0 latido por minuto. Esta menor elevación de la frecuencia cardíaca con fentermina/topiramato sugiere un perfil autonómico más favorable, lo que podría reducir el riesgo de eventos cardiovasculares relacionados con la taquicardia en comparación con dosis más altas de fentermina sola. Ambos grupos de tratamiento experimentaron una mayor incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento en comparación con placebo, con un 41,1% en el grupo de fentermina/topiramato y un 40,3% en el grupo de fentermina<sup>93</sup>.

La mayoría de los eventos adversos fueron leves a moderados, incluyendo sequedad bucal, náuseas, mareos y cefalea. Cabe destacar que los eventos adversos cardiovasculares graves fueron poco frecuentes. Las evaluaciones de laboratorio revelaron cambios más frecuentes en el bicarbonato sérico y la creatinina con fentermina/topiramato, en consonancia con los efectos conocidos del topiramato, pero no se reportaron anomalías cardiovasculares clínicamente significativas en los análisis de laboratorio. La combinación de dosis bajas de fentermina con topiramato puede contribuir a una mejoría en el perfil cardiovascular. La inhibición de la anhidrasa carbónica por parte del topiramato puede provocar reducciones de la presión arterial, lo que podría contrarrestar los efectos simpaticomiméticos de la fentermina, que tienden a aumentar la frecuencia cardíaca y la presión arterial a dosis más altas<sup>93</sup>.

Esta sinergia farmacológica probablemente sustenta las reducciones observadas en la presión arterial y el menor aumento de la frecuencia cardíaca con fentermina/topiramato en comparación con la monoterapia con fentermina. En resumen, la combinación

fentermina/topiramato ofrece un perfil de seguridad cardiovascular más favorable que la monoterapia con fentermina en adultos con sobrepeso u obesidad, caracterizado por reducciones significativas en la presión arterial sistólica ambulatoria de 24 horas y menores aumentos de la frecuencia cardíaca. Estos hallazgos respaldan a esta terapia como eficaz para el control de peso, con efectos cardiovasculares beneficiosos y riesgos de seguridad manejables durante un período de tratamiento de ocho semanas. Sin embargo, se requieren estudios a más largo plazo para confirmar los beneficios cardiovasculares y la seguridad sostenidos<sup>93</sup>.

El metaanálisis de Xiang-Guo et al.<sup>94</sup>, que es evidencia provisional, indica entre sus resultados que la fentermina/topiramato es un tratamiento eficaz para la pérdida de peso en adultos con sobrepeso y obesidad. Además de la reducción de peso, el tratamiento también señala beneficios en la mejora de indicadores de salud cardiovascular y metabólica, como el perfil lipídico, la presión arterial y la glucemia<sup>94</sup>.

Entre los efectos adversos comunes incluyen síntomas neurológicos como parestesia, disgeusia y sequedad bucal. El análisis destaca la necesidad de realizar más investigaciones sobre la seguridad a largo plazo, la dosificación óptima y los efectos en diversas poblaciones, reconociendo las limitaciones actuales de un pequeño número de estudios realizados principalmente en EE. UU.<sup>94</sup>.

Se analizaron otros beneficios como circunferencia de la cintura, donde se observó una disminución de 6,16 cm. En la presión arterial se observó una reducción promedio de 2,92 mmHg. Los niveles de glucosa en ayunas disminuyeron un promedio de 0,17 mmol/L, y la insulina en ayunas disminuyó un promedio de 4,21  $\mu$ UI/mL, la HbA1c también tuvo una reducción del 0,14%, el colesterol total se redujo significativamente un promedio del 2,30%, los triglicéridos tuvieron una reducción significativa en un promedio del 13,38%, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) tuvo un marcado aumento del 4,62% (IC del 95%: 3,43; 5,81), y para la adiponectina se observó un aumento de 1,48  $\mu$ g/mL. Estas mejoras en la circunferencia de la cintura, la presión arterial, la glucemia y los niveles de lípidos en sangre indican un efecto protector sobre el sistema cardiovascular<sup>94</sup>.

Gasoyan et al.<sup>95</sup> realizaron un estudio de cohorte retrospectivo que tuvo como objetivo evaluar las tasas de persistencia de los pacientes que reciben los primeros medicamentos contra la obesidad a los 3, 6 y 12 meses, e identificar los factores que influyen en la persistencia a los 12 meses. El 44% de los pacientes persistía a los tres meses, el 33% a los seis meses y solo el 19% al año. La semaglutida tuvo la tasa de persistencia más alta a un año (40%), mientras que la naltrexona-bupropión tuvo la más baja (10%)<sup>95</sup>.

Dentro de los factores que influyen se indica que la semaglutida se asoció con probabilidades más altas de persistencia durante un año, mientras que la naltrexona-bupropión tuvo probabilidades más bajas, así que una mayor pérdida de peso a los seis meses se relacionó con un aumento de las probabilidades de persistencia durante un año. Las compañías de seguros entre los asegurados privados también influyeron en las tasas de persistencia, ya que estos medicamentos son caros<sup>95</sup>.

Si bien la persistencia a los medicamentos de control de peso sigue siendo un desafío, aquellos que logran una pérdida de peso sustancial tienen más probabilidades de persistir. Comprender los factores que influyen en la persistencia, incluidos el tipo de medicación y la cobertura del seguro, puede ayudar a mejorar la adherencia a largo plazo a los medicamentos contra la obesidad. En conclusión, este estudio arroja luz sobre las complejidades de la persistencia de los pacientes, y hace hincapié en la importancia de las intervenciones personalizadas y de las consideraciones relacionadas con el seguro para apoyar el uso continuo de los medicamentos contra la obesidad<sup>95</sup>.

Acosta et al.<sup>96</sup> se centran en predecir las respuestas a las intervenciones contra la obesidad mediante la identificación de los fenotipos de la obesidad. En el estudio participaron 450 participantes con obesidad, y se adoptaron diversas medidas para clasificar los fenotipos de la obesidad. Se llevó a cabo un ensayo de 12 meses, en el que se comparó el tratamiento guiado por el fenotipo con el tratamiento no guiado por el fenotipo con medicamentos específicos contra la obesidad<sup>96</sup>.

Los participantes se sometieron a pruebas para evaluar la composición corporal, el gasto energético y la conducta alimentaria, entre otras cosas, para clasificar los fenotipos de obesidad.

Luego, a los pacientes se les asignó un tratamiento guiado por el fenotipo o un tratamiento no guiado por el fenotipo con medicamentos contra la obesidad (fentermina, fentermina/topiramato, bupropión/naltrexona, lorcaserina y liraglutida). Se identificaron cuatro fenotipos de obesidad: cerebro hambriento, hambre emocional, intestino hambriento y combustión lenta. El enfoque guiado por el fenotipo dio como resultado una pérdida de peso 1,75 veces mayor después de 12 meses en comparación con el enfoque no guiado por el fenotipo<sup>96</sup>.

Esta investigación destaca los importantes beneficios de un enfoque guiado por fenotipos para el tratamiento de la obesidad, demostrando mejores resultados en la pérdida de peso en comparación con la atención estándar. Al clasificar a los pacientes en distintos fenotipos, la farmacoterapia personalizada puede adaptarse a los mecanismos subyacentes. Este enfoque aborda la heterogeneidad de la obesidad, mejorando la eficacia del tratamiento y avanzando en la medicina de precisión en su manejo<sup>96</sup>.

Los cuatro fenotipos identificados y sus características clave son: el primero es cerebro hambriento (saciedad anormal), este fenotipo se identificó en el 32% (143 de 450) de los participantes. Cuando fue el único fenotipo identificado, representó el 16% de los pacientes, para este fenotipo se utilizó fentermina-topiramato de liberación prolongada<sup>96</sup>.

El segundo es hambre emocional (alimentación hedónica), este fenotipo se identificó en el 21% (96 de 450) de los participantes. Cuando fue el único fenotipo identificado, representó el 12% de los pacientes. Los individuos reportaron niveles más altos de síntomas de ansiedad, depresión, restricción y alimentación emocionales, se utilizó naltrexona/bupropión oral de liberación prolongada<sup>96</sup>.

El tercero es saciedad intestinal (saciedad normal, este fenotipo se identificó en el 32% (144 de 450) de los participantes. Cuando era el único fenotipo identificado, representaba el 18% de los pacientes, las personas con este fenotipo vaciaron el contenido gástrico un 31% más rápido. Medicamento de acción específica: Liraglutida<sup>96</sup>.

El cuarto es la combustión lenta (disminución de la tasa metabólica), este fenotipo se identificó en el 21% (82 de 400) de los participantes. Cuando fue el único fenotipo identificado, representó el 12% de los pacientes que presentaron un gasto energético en reposo previsto un 12% menor. Medicación dirigida: fentermina más aumento del entrenamiento de resistencia<sup>96</sup>.

La obesidad se considera una enfermedad crónica grave que causa varios problemas de salud, y su tratamiento adecuado es crucial según De Carvalho et al.<sup>28</sup>. En este contexto, el uso indiscriminado de medicamentos para bajar de peso ha sido motivo de preocupación debido a los riesgos y efectos adversos asociados. Se realizó una revisión sistemática, seleccionando 14 artículos de un total de 80.600 analizados, centrándose en los medicamentos utilizados para tratar el sobrepeso y la obesidad y sus efectos adversos<sup>28</sup>.

El uso indiscriminado de anorexígenos puede provocar efectos adversos graves, como insomnio, taquicardia, ansiedad y otros. Muchos medicamentos para adelgazar se usan fuera de línea, lo que conlleva riesgos para la salud a causa de los efectos adversos imprevistos. Los medios de comunicación desempeñan un papel crucial en la aceptación de la delgadez como un estándar de belleza, lo que lleva al uso indiscriminado de medicamentos adelgazantes. La falta de información adecuada a los pacientes sobre los riesgos de los medicamentos contribuye a un uso inadecuado<sup>28</sup>.

El estudio destaca la importancia de la orientación profesional en el uso de medicamentos para perder peso. Destaca la necesidad de prestar mayor atención a los efectos adversos y los riesgos asociados a los anorexígenos; así mismo, la importancia de realizar más estudios para ampliar el conocimiento sobre los impactos del uso indiscriminado de estos fármacos. En resumen, el uso indiscriminado de medicamentos para bajar de peso puede plantear graves riesgos para la salud, por lo que es esencial un control médico adecuado y una conciencia sobre los posibles efectos adversos de estas sustancias. La búsqueda de un peso saludable debe realizarse de manera consciente y responsable, evitando los riesgos que puede conllevar el uso indiscriminado de estos medicamentos<sup>28</sup>.

Todas las características de los medicamentos para control de obesidad se pueden explicar debido a sus mecanismos de acción, ya que cada medicamento tiene sus propias

particularidades. El tratamiento farmacológico de la obesidad ha cambiado de forma notable gracias a la aparición de terapias que actúan sobre procesos metabólicos más complejos que simplemente reducir el apetito. En este panorama, los agonistas del receptor GLP-1 y los agonistas duales GLP-1/GIP han mostrado una eficacia mayor y un perfil de seguridad más favorable que los simpaticomiméticos clásicos, usados durante mucho tiempo como anorexígenos de acción central. Estas diferencias se deben tanto a cómo actúa cada grupo de fármacos como a la calidad y consistencia de la evidencia clínica que los respalda.

Los agonistas GLP-1, como liraglutida y semaglutida, y los agonistas duales GLP-1/GIP, como tirzepatida, actúan imitando a las incretinas, unas hormonas clave en la regulación de la saciedad, el vaciamiento gástrico y el control de la glucosa. Al activarse, influyen en distintas vías metabólicas tanto periféricas como centrales, lo que termina reflejándose en una disminución sostenida de la ingesta calórica y en mejoras claras en varios parámetros cardiometabólicos. De hecho, ensayos clínicos como los indicados anteriormente muestran reducciones de peso altas y resultados muy superiores a los que ofrecen los fármacos tradicionales. A esto se suma que cuentan con estudios de seguridad a largo plazo y que han demostrado beneficios adicionales.

En contraste, los simpaticomiméticos clásicos como la fentermina actúan estimulando la liberación de noradrenalina en el sistema nervioso central, lo que provoca una disminución rápida del apetito, aunque su efecto suele ser limitado. Su acción se enfoca casi exclusivamente en suprimir la sensación de hambre y no modifica de forma relevante los procesos metabólicos que sostienen la pérdida de peso a largo plazo. Si bien pueden generar reducciones de peso en pocas semanas, su uso está restringido porque no existen ensayos clínicos sólidos que respalden su seguridad más allá de tres meses. A esto se suman los riesgos cardiovasculares, el potencial de dependencia y la falta de evidencia robusta sobre su seguridad prolongada, factores que han motivado regulaciones estrictas, como la de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) que prohíbe la fentermina en Europa, lo que limita aún más su disponibilidad y su continuidad como opción terapéutica.

Los medicamentos usados para tratar la obesidad también pueden agruparse según el lugar donde actúan, unos lo hacen en el sistema nervioso central y otros trabajan a nivel

periférico. Esta diferencia ayuda a entender mejor cómo funcionan, qué tan eficaces son y qué tan seguros resultan en el tiempo.

Los anorexígenos centrales actúan directamente en el sistema nervioso central y modifican neurotransmisores como la noradrenalina, la dopamina o la serotonina. Dentro de este grupo se encuentran los simpaticomiméticos y combinaciones como naltrexona/bupropión y fentermina/topiramato. Su efecto principal es reducir el apetito, pero este mecanismo suele venir acompañado de efectos adversos neuropsiquiátricos y cardiovasculares, lo que limita su uso por periodos prolongados. Además, su eficacia depende mucho de la constancia del paciente: cuando el tratamiento se suspende, la pérdida de peso suele revertirse con facilidad.

Por otro lado, los anorexígenos periféricos actúan fuera del sistema nervioso central. Algunos lo hacen bloqueando la absorción de nutrientes, como es el caso de orlistat y otros regulan señales hormonales y metabólicas, como ocurre con los agonistas GLP-1 y GLP-1/GIP. En general, estos fármacos tienden a ser mejor tolerados y ofrecen efectos más duraderos porque actúan sobre procesos fisiológicos que controlan el metabolismo energético, la saciedad y la regulación de la glucosa. Esta combinación de acciones, que involucra vías periféricas y también centrales, pero sin estimular directamente el sistema adrenérgico, explica por qué cuentan con un perfil de seguridad más favorable y están aprobados para tratamientos a largo plazo.

Diferenciar entre anorexígenos centrales y periféricos ayuda a entender por qué los tratamientos basados en incretinas se han convertido en la opción favorita de muchas guías clínicas actuales. Esta preferencia es aún más clara en pacientes con obesidad y comorbilidades cardiometabólicas, donde su perfil de eficacia y seguridad marca una diferencia importante.

### **4.3 Caracterización del perfil de seguridad y las consideraciones éticas y regulatorias asociadas al uso de estos fármacos, identificando efectos adversos, riesgos de abuso o abstinencia y criterios de uso responsable conforme a las guías regulatorias y éticas vigentes en los países analizados.**

Los psicotrópicos anorexígenos son medicamentos que actúan directamente en el cerebro y ayudan a reducir la sensación de hambre. En algunos casos, pueden utilizarse como apoyo en el tratamiento del sobrepeso u obesidad, siempre por períodos cortos y con supervisión médica. La fentermina es uno de los más conocidos dentro de este grupo. Su función es ayudar a que la persona disminuya la ingesta de alimentos y, cuando se combina con una mejor alimentación y más actividad física, puede contribuir a la reducción de peso corporal.

#### **4.3.1.1 Naltrexona-bupropión**

La combinación naltrexona-bupropión, aprobada para el control de peso en adultos con obesidad o sobrepeso y comorbilidades, presenta un perfil de seguridad caracterizado por efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, estreñimiento), síntomas del sistema nervioso central (mareos, insomnio, ansiedad, temblor) y un modesto aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. También se han reportado, con menor frecuencia, eventos psiquiátricos como ansiedad, irritabilidad y convulsiones, lo que condiciona precauciones específicas en su uso clínico.

Estos efectos se explican por los mecanismos farmacodinámicos de ambos fármacos. La bupropión puede favorecer insomnio, ansiedad, cefalea, incremento de la presión arterial y, en dosis elevadas o en pacientes susceptibles, disminuir el umbral convulsivo. Por su parte, la naltrexona se asocia con náuseas, emesis y malestar abdominal; en cuanto a datos específicos sobre eventos cardiovasculares adversos para la naltrexona/bupropión, estos son limitados<sup>4</sup>.

En consecuencia, ambos fármacos requieren una cuidadosa selección de pacientes, especialmente considerando contraindicaciones como la hipertensión no controlada o las convulsiones, los trastornos psiquiátricos y la enfermedad cardiovascular, y la monitorización estrecha de síntomas neurológicos, psiquiátricos y cardiovasculares durante el tratamiento.

Los estudios analizados en esta investigación no han reportado casos de abuso o dependencia física con naltrexona-bupropión, aunque el bupropión, como inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina, puede inducir síntomas de abstinencia en suspensión brusca en pacientes con uso prolongado.

#### **4.3.1.2 Fentermina-topiramato**

La combinación fentermina-topiramato, no comercializada en todos los países analizados, es eficaz en la reducción de peso, pero su uso está limitado por el potencial de efectos adversos cardiovasculares como taquicardia e hipertensión, alteraciones psiquiátricas (ansiedad, insomnio, depresión, ideación suicida) y riesgos teratogénicos asociados a topiramato. La fentermina, un simpaticomimético, puede inducir tolerancia, insomnio, palpitaciones y, en casos raros, dependencia psicológica, aunque la evidencia clínica de abuso o síndrome de abstinencia es limitada en contextos de prescripción controlada.

La fentermina aumenta la liberación de noradrenalina, lo que reduce el apetito, pero también puede generar sensación de alerta, dificultad para dormir, palpitaciones o ligero aumento de la presión arterial, ya que su efecto es similar al de otras sustancias estimulantes. También puede generar boca seca y estreñimiento, síntomas que se relacionan con el efecto simpaticomimético<sup>4</sup>.

En cuanto al topiramato, al modular canales iónicos y neurotransmisores como GABA y glutamato puede alterar temporalmente la conducción nerviosa periférica generando hormigueo especialmente al inicio del tratamiento, también sensación de lentitud, dificultad para encontrar palabras o somnolencia; al afectar vías neuronales relacionadas con la percepción sensorial podría generar alteraciones del gusto<sup>4</sup>.

En cuanto al riesgo de abuso, una preocupación con la fentermina podría aumentar en contextos de automedicación, uso recreativo o en individuos con antecedentes de trastornos por uso de sustancias. El topiramato, por su perfil neuromodulador, no se asocia a dependencia física, pero puede inducir síntomas neuropsiquiátricos al suspenderse abruptamente.

**Tabla 10. Tabla comparativa de reacciones adversas al medicamento (RAM)**

<b>Fármaco</b>	<b>RAM frecuentes</b>	<b>RAM graves</b>	<b>Abuso</b>	<b>Nivel de riesgo</b>
Naltrexona-bupropión <sup>4-97</sup>	Mareo, dolor de cabeza, aumento del riesgo de palpitaciones, aumento de presión arterial	Asociado con menor riesgo de depresión	Riesgo de abuso y dependencia bajo	Mayor eficacia entre los evaluados, buena seguridad
Fentermina-Topiramato <sup>4-94-81</sup>	Disgeusia, parestesia, irritabilidad, xerostomía, alteración de la atención	No significativo en eventos adversos graves	Contraindicado en trastornos por uso de sustancias	Contraindicado en hipertensión no controlada, enfermedad cardiovascular, glaucoma, trastornos por uso de sustancias
Orlistat <sup>81</sup>	Esteatorrea, flatulencia con descarga, deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E, K)	No significativo en eventos adversos graves	NA	Muy buena seguridad

Fuente: elaboración propia, 2026, con base en las referencias<sup>4,81,94,9</sup>.

### **4.3.2 Regulación aplicable en la región**

En la siguiente sección se analizará el marco regulatorio de varios países de la región.

#### **4.3.2.1 Costa Rica**

En Costa Rica, los medicamentos clasificados como psicotrópicos, incluidos los anorexígenos de acción central como la fentermina, están sujetos a un régimen de control especial debido a su potencial de abuso y a los riesgos asociados a su uso inadecuado. La rectoría del sistema recae en el Ministerio de Salud, el cual ejerce funciones de regulación, fiscalización y control a través de la Dirección de Drogas y Estupefacientes<sup>98</sup>.

El fundamento legal de este control se establece en la Ley N.º 8204, que regula la prescripción, dispensación, comercialización y vigilancia de sustancias psicotrópicas y estupefacientes, en concordancia con convenios internacionales ratificados por el país<sup>98</sup>. Esta ley reconoce el uso médico legítimo de estas sustancias, pero enfatiza la necesidad de mecanismos estrictos para prevenir su desvío y uso indebido.

La fentermina se encuentra oficialmente incluida dentro del listado nacional de principios activos psicotrópicos controlados, junto con otros anorexígenos y estimulantes del sistema nervioso central<sup>100</sup>. Como consecuencia de esta clasificación, su manejo clínico está sujeto a requisitos específicos en cuanto a prescripción, dosis y seguimiento.

El marco regulatorio vigente está contenido en el Reglamento para el control de drogas, estupefacientes y psicotrópicos, aprobado mediante el Decreto Ejecutivo N.º 45161-S (2025), el cual actualiza disposiciones anteriores y refuerza los mecanismos de control sanitario y administrativo sobre este tipo de medicamentos<sup>101</sup>. Desde la perspectiva farmacéutica, esta clasificación implica que la fentermina no debe considerarse un fármaco de uso común para el manejo del peso, sino una sustancia regulada cuyo uso debe limitarse a indicaciones clínicas bien definidas y bajo estricta supervisión profesional.

La normativa costarricense establece que la fentermina solo puede ser prescrita mediante receta oficial, emitida por un profesional de la salud debidamente incorporado y habilitado ante su respectivo colegio profesional. El prescriptor asume responsabilidad legal directa sobre la indicación, la dosis y la duración del tratamiento<sup>101</sup>. Este requisito busca garantizar: la justificación clínica del tratamiento, la prevención de la automedicación y la reducción del riesgo de dependencia y uso prolongado inapropiado, para el profesional en Farmacia, este marco implica la obligación de verificar la validez de la prescripción y de asegurar que la dispensación cumpla con los requisitos legales vigentes.

Como parte de la modernización del control de medicamentos sensibles, el Ministerio de Salud implementó el Sistema automatizado de receta digital para psicótrópos y estupefacientes, regulado por el Decreto Ejecutivo N.º 39984-S<sup>101</sup>. Este sistema sustituye la receta física por una prescripción electrónica oficial, emitida a través de la plataforma nacional [recetadigital.go.cr](http://recetadigital.go.cr)<sup>103</sup>.

La receta digital constituye actualmente el mecanismo obligatorio para la prescripción y dispensación de medicamentos psicotrópicos, incluida la fentermina, permitiendo un control más estricto y transparente del ciclo del medicamento. El Ministerio de Salud ha señalado que este sistema busca mejorar la seguridad del paciente y reforzar el control de medicamentos de uso delicado, sin limitar el acceso a tratamientos médicamente justificados. Adicionalmente, el sistema permite consultar en línea la disponibilidad nacional de medicamentos psicotrópicos, lo que favorece la continuidad terapéutica y optimiza la gestión farmacéutica<sup>104</sup>.

En términos generales este marco normativo incide directamente en el grupo de medicamentos psicotrópicos, al fortalecer los mecanismos de control, disminuyendo así las probabilidades de desvío y reafirmando su condición de fármacos que conllevan riesgos significativos cuando no se utilizan bajo una supervisión profesional adecuada. El marco legal responde a riesgos clínicos y de seguridad, reforzando principios éticos fundamentales en la práctica médica y farmacéutica orientados a la protección del paciente y de la salud pública.

Tienen una restricción para el acceso indiscriminado al exigir receta prescrita por un profesional de la salud y únicamente en situaciones con justificación clínica documentada. El

marco normativo asigna responsabilidad directa al prescriptor sobre la indicación, dosis y duración del tratamiento, y al profesional en Farmacia sobre la verificación y dispensación conforme a la ley.

Desde un punto de vista regulatorio y farmacéutico la fentermina, explícitamente, deja de manejarse como un medicamento habitual para el manejo del peso y se posiciona como un medicamento cuyo uso debe ser excepcional, controlado y temporal.

La implementación del sistema automatizado de receta digital fortalece el control administrativo y sanitario durante todo el ciclo del medicamento, desde la prescripción hasta la dispensación.

El marco normativo genera importantes implicaciones éticas para los profesionales de la salud, ya que deben asegurar que la fentermina se utilice cuando los beneficios clínicos superen los riesgos y existe una obligación ética de evitar la prescripción con fines no terapéuticos, estéticos o por presión del paciente.

De igual manera el profesional farmacéutico debe actuar como un garante del cumplimiento legal y sanitario, verificando la validez de la receta digital; así se refuerza el rol del profesional en Farmacia en la prevención del uso indebido, la automedicación y la dependencia.

La dependencia y uso prolongado inapropiado, el uso inadecuado o sin indicación clínica clara y la automedicación justifican su control estricto, evitando también el desvío de medicamentos controlados.

En resumen, el sistema de control sobre la fentermina busca equilibrar la protección de la salud pública y el acceso a tratamientos legítimos, promoviendo una práctica ética basada en la responsabilidad compartida entre las instituciones de control, el prescriptor y el farmacéutico.

#### 4.3.2.2 Estados Unidos de América

En Estados Unidos de América, los medicamentos con efectos sobre el sistema nervioso central se regulan bajo un sistema federal bastante estructurado, cuyo objetivo es claro: permitir el uso médico legítimo y, al mismo tiempo, reducir el riesgo de abuso y desvío. El eje central de esta regulación es la Ley de Sustancias Controladas (CSA), una ley federal vigente desde 1970 que establece las reglas del juego para la fabricación, la prescripción, la dispensación y el control de estas sustancias<sup>105</sup>.

La CSA clasifica los medicamentos controlados en cinco categorías, conocidas como listas I a V, según tres criterios principales: si tienen uso médico aceptado, su potencial de abuso, y el riesgo de dependencia. Los psicotrópicos que sí tienen uso clínico aprobado se ubican generalmente entre las listas II a V, siendo la lista II de un alto potencial de abuso (por ejemplo, algunos estimulantes), y la lista IV y V de un menor riesgo, pero aún sujetos a control. Esta clasificación no es solo teórica, sino que también define qué tan estrictas son las reglas de prescripción, los controles de inventario y las sanciones en caso de incumplimiento<sup>105</sup>.

La Administración para el Control de Drogas (DEA) es la agencia encargada de hacer cumplir la CSA, supervisa a médicos, farmacias, distribuidores y fabricantes, y mantiene el sistema cerrado de control de sustancias. La Food and Drug Administration (FDA), por su parte, se encarga de la evaluación científica y médica, a través un equipo especializado se evalúa el potencial de abuso y dependencia de un medicamento y sirve como base para recomendar su clasificación a la DEA.

La fentermina está clasificada en Estados Unidos de América como sustancia controlada de lista IV. Esto significa que tiene uso médico aceptado, su potencial de abuso es considerado menor que el de estimulantes clásicos, pero no es un medicamento de libre prescripción. Por esta razón, solo puede dispensarse con receta médica y está sujeta a límites específicos en cuanto a prescripción<sup>107</sup>.

Desde 2010, Estados Unidos de América permite la prescripción electrónica de medicamentos controlados mediante el sistema conocido como Electronic recetas electrónicas

para sustancias controladas (EPCS). Este sistema fue reforzado con actualizaciones recientes que amplían su uso para sustancias de las listas II a V, buscando así reducir la falsificación de recetas y mejorar la trazabilidad, sin obstaculizar el acceso del paciente al tratamiento<sup>108</sup>.

#### **4.3.2.3 España**

En España, los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central están sometidos a un control específico y bastante estricto. La idea que guía toda la normativa es sencilla: garantizar el uso médico legítimo y evitar riesgos como el abuso, la dependencia o el tráfico ilegal. La autoridad que coordina este control es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

La Ley 17/1967, de estupefacientes, y el Real Decreto 2829/1977 regulan específicamente las sustancias y preparados medicinales psicotrópicos, así como su fabricación, distribución, prescripción y dispensación. Las sustancias se agrupan en listas, según su utilidad terapéutica y su potencial de riesgo. Estas listas no son estáticas, se actualizan periódicamente mediante órdenes ministeriales publicadas en el Boletín Oficial del Estado (BOE), siguiendo las decisiones de Naciones Unidas y las recomendaciones de la OMS<sup>109</sup>.

La fentermina no está autorizada en España ni en la Unión Europea. No cuenta con autorización de comercialización y, por tanto, no puede prescribirse legalmente ni dispensarse en farmacias. Esta situación se debe a que, tras evaluaciones de seguridad y eficacia, las autoridades europeas concluyeron que sus riesgos, especialmente cardiovasculares y de dependencia, no compensan los posibles beneficios. Por ello, su uso quedó fuera del mercado europeo y cualquier venta se considera ilegal.

En España específicamente los estupefacientes requieren una receta oficial especial, regulada por el Real Decreto 1675/2012, con requisitos más estrictos. En cambio, la mayoría de los psicotrópicos autorizados se dispensan con receta médica normal, aunque con limitaciones adicionales frente a otros medicamentos. En ambos casos, el sistema español refuerza el papel del farmacéutico como agente activo de control, no solo como dispensador<sup>109</sup>.

#### 4.3.2.4 Corea del Sur

Corea del Sur tiene un sistema estricto de control de medicamentos psicotrópicos, el enfoque es claramente preventivo, prioriza la salud pública y la seguridad por encima del acceso amplio a este tipo de fármacos. El marco legal principal es la Narcotics Control Act, una ley nacional que regula de forma conjunta los narcóticos, las sustancias psicotrópicas y el cannabis. Esta ley define qué sustancias están controladas, cómo pueden utilizarse con fines médicos y qué sanciones se aplican cuando se usan fuera de ese marco<sup>111</sup>.

La autoridad encargada de aplicar y supervisar esta normativa es el Ministerio de Seguridad Alimentaria y Farmacéutica (MFDS), equivalente funcional a una combinación de agencia reguladora sanitaria y organismo de control de drogas. Se clasifican los psicotrópicos en diferentes categorías, dependiendo de su riesgo y de si tienen o no un uso médico reconocido. Las listas se actualizan periódicamente mediante decretos y resoluciones del MFDS, muchas veces alineadas con decisiones de Naciones Unidas<sup>111</sup>.

La fentermina sí está reconocida como medicamento en Corea del Sur, pero con un control muy estricto. Está clasificada como sustancia psicotrópica controlada bajo la Narcotics Control Act y solo puede usarse bajo prescripción médica para indicaciones concretas, como el tratamiento de la obesidad, se prescribe por períodos cortos y bajo supervisión médica, y su uso está estrechamente vigilado por las autoridades sanitarias<sup>111</sup>.

Diversos países de América Latina como México, Chile y Brasil han desarrollado marcos regulatorios sólidos y sistemáticos para el control de los medicamentos psicotrópicos caracterizados por un enfoque integral que abarca su fabricación, importación, prescripción, dispensación, almacenamiento y fiscalización. Estas regulaciones se encuentran alineadas con los lineamientos y recomendaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), así como con los compromisos internacionales asumidos en el marco de la Convención sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971 de las Naciones Unidas, cuyo objetivo principal es garantizar el uso médico y científico de dichas sustancias, al tiempo que se previene su desvío, abuso y tráfico ilícito.

La inclusión de la experiencia regulatoria de estos países resulta de especial relevancia, dado que han logrado implementar sistemas de control que conjugan el acceso seguro y racional a los medicamentos psicotrópicos con mecanismos estrictos de vigilancia sanitaria y cumplimiento normativo. El análisis comparado de sus modelos regulatorios permite identificar buenas prácticas, fortalezas institucionales y estrategias efectivas de fiscalización que constituyen referentes valiosos en el ámbito regional.

#### **4.3.2.5 Brasil**

En Brasil, el control de los medicamentos psicotrópicos es centralizado, técnico y muy normado. La autoridad responsable es la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), que regula desde la clasificación de las sustancias hasta su prescripción, dispensación, fabricación e importación. Es regulado por la Portaria SVS/MS N.º 344, de 12 de mayo de 1998, que aprueba la normalización técnica sobre sustancias y medicamentos sujetos a control especial<sup>112</sup>.

La Ley SVS/MS N.º 344 establece listas oficiales, tipos de receta exigidos, las reglas para fabricación, manipulación, dispensación e importación y los deberes de médicos, farmacéuticos y establecimientos de salud. Estas listas se actualizan constantemente mediante resoluciones de la dirección colegiada (RDC) de la ANVISA.

La fentermina es considerada en Brasil una sustancia psicotrópica anorexígena, figura en el Anexo I de la Ley 344/1998, dentro de la Lista B2, que agrupa psicotrópicos de control especial. Esto significa que no es una sustancia prohibida, pero su uso está estrictamente regulado. Por estar en la Lista B2, cualquier medicamento que contenga fentermina solo puede dispensarse con notificación de receta B2 (receta azul), que requiere identificación del paciente y del prescriptor y debe ser registrada y archivada por la farmacia. Además, la ANVISA fija límites de dosis diaria y exige la notificación de eventos adversos a través del sistema<sup>112</sup>.

Aunque la fentermina como sustancia esté listada, actualmente no existe medicamento con fentermina registrado y aprobado por la ANVISA. En la práctica, esto convierte a la fentermina en un psicotrópico legalmente listado, pero clínicamente no disponible, ya que su

eficacia terapéutica aún no haya sido evaluada por ANVISA según se dispone en el artículo 5 de la Resolución RDC N.º 204/2006<sup>113</sup>.

#### **4.3.2.6 Chile**

El Ministerio de Salud es el encargado del control de los psicotrópicos y su fiscalización recae en el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), a través de la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED). La regulación básica está contenida en el Decreto Supremo N.º 405 de 1983, denominado Reglamento de Productos Psicotrópicos, que establece el control sobre importación, exportación, producción, fabricación, distribución, expendio, prescripción, tenencia y uso<sup>114</sup>.

Todo producto que contenga una sustancia incluida en las listas I a IV de psicotrópicos queda sometido al decreto antes indicado. El ISP señala explícitamente que la dispensación de psicotrópicos se realiza mediante receta médica retenida o receta cheque, documento usado para medicamentos de venta restringida o controlada, y que estos movimientos deben informarse mensualmente al ISP<sup>115</sup>.

En el caso de la Fentermina, este medicamento no es de venta libre en Chile, se considera un psicotrópico registrado ante el ISP y sujeta al Decreto Supremo N.º 405 de 1983. Se vende exclusivamente con receta médica retenida o receta cheque bajo prescripción médica estricta debido a su potencial de abuso, dependencia y efectos adversos<sup>116</sup>.

#### **4.3.2.7 México**

En México, las sustancias psicotrópicas están reguladas principalmente por la Ley General de Salud (LGS), dentro del Título Décimo Segundo Capítulo VI Substancias Psicotrópicas Artículos 244 a 256. La versión vigente de la Ley General de Salud establece que el control sanitario de los psicotrópicos es una materia de salubridad general, aplicable en todo el país<sup>117</sup>.

El artículo 245 de la LGS clasifica las sustancias psicotrópicas en cinco grupos (I a V), de acuerdo con: el valor terapéutico, el riesgo de abuso y el impacto en la salud pública. Esta clasificación es la base para determinar el grado de control, prescripción y vigilancia sanitaria de cada sustancia<sup>117</sup>.

La autoridad sanitaria competente es la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), órgano desconcentrado de la Secretaría de Salud, y se encarga del Control sanitario de estupefacientes y psicotrópicos, otorga registros sanitarios, emite alertas sanitarias, supervisa los recetas controlados, entre otros<sup>118</sup>.

La fentermina no es de venta libre en México, se encuentra en la lista III de productos controlados, por lo que requiere receta médica ordinaria, verificación de la cédula profesional de quien prescribe y el establecimiento farmacéutico debe registrar la venta. Los productos de la lista III, donde se ubica la Fentermina, tienen valor terapéutico reconocido, presentan riesgo moderado de abuso, requieren receta para su venta y están sujetos a vigilancia sanitaria<sup>118</sup>. En México se utilizan recetas electrónicos, pero solamente para sustancias de la fracción o lista I<sup>120</sup>.

**Tabla 11. Regulación de anorexígenos por país**

<b>País</b>	<b>Clasificación</b>	<b>Tipo de receta</b>	<b>Sistema digital</b>	<b>Autoridad sanitaria</b>	<b>Restricciones principales</b>
Costa Rica	Psicotrópico controlado	Receta oficial para psicotrópicos	Sí	Ministerio de Salud	Uso excepcional y temporal; justificación clínica documentada; responsabilidad legal del prescriptor y del farmacéutico;

					prohibido uso estético o sin indicación médica
Estados Unidos de América	Sustancia controlada Lista IV (CSA)	Receta médica controlada	Sí (EPCS)	DEA / FDA	No es de libre prescripción; límites en cantidad y duración; control federal y trazabilidad obligatoria
España	No autorizada	No aplica	No aplica	AEMPS	Prohibida la prescripción y comercialización; cualquier venta es ilegal
Corea del Sur	Sustancia psicotrópica controlada	Receta médica estricta	No	MFDS	Uso solo para indicaciones concretas; períodos cortos; vigilancia estrecha por autoridades
Brasil	Psicotrópico Lista B2	Receta B2 (receta azul)	No	ANVISA	Listado legalmente, pero sin medicamentos registrados; no

					disponible clínicamente; límites de dosis y notificación de eventos adversos
Chile	Psicotrópico regulado (DS N.º 405)	Receta médica retenida / receta cheque	No	ISP / ANAMED	No es de venta libre; control estricto; obligación de reporte periódico
México	Psicotrópico Lista III	Receta médica ordinaria	Parcial (solo Lista I)	COFEPRIS	Requiere receta y registro; verificación de cédula profesional; vigilancia sanitaria

Fuente: elaboración propia, 2026, con base en las referencias<sup>98-120</sup>.

### 4.3.3 Consideraciones éticas

La prescripción de anorexígenos debe regirse sobre consentimiento informado y educación sobre beneficios, riesgos y alternativas. Consentimiento informado implica ofrecer información clara, obtener un consentimiento informado real y tomar en cuenta las preferencias del paciente, evitando caer en la medicalización de la imagen corporal o en la presión social por la delgadez. La beneficencia y la educación sobre beneficios exigen elegir la opción más segura y eficaz, reducir al mínimo los riesgos y vigilar de cerca los efectos adversos. También es importante garantizar un acceso equitativo, evitar cualquier forma de discriminación y

priorizar a quienes realmente pueden beneficiarse, en especial considerando el costo y la disponibilidad limitada de estos tratamientos.

El acceso a anorexígenos está limitado por el alto costo, la cobertura restringida en algunos países y la inequidad en la distribución, lo que puede exacerbar desigualdades en salud. La demanda creciente ha favorecido la proliferación de medicamentos falsificados y la promoción en redes sociales, con riesgos de toxicidad, ineficacia y eventos adversos graves.

El tratamiento farmacológico de la obesidad no puede verse aislado: necesita apoyarse en un marco ético, regulatorio y clínico sólido, uno que realmente ponga en primer plano la seguridad del paciente, la equidad y el respeto por su autonomía. La prescripción por sí sola no es suficiente para el control de estas sustancias; es necesario, además, la vigilancia epidemiológica de su consumo y la actualización sobre nuevos usos, esto garantiza el uso responsable y seguro en la práctica clínica, teniendo un efecto directo en las políticas de salud pública.

El uso de anorexígenos como semaglutida, liraglutida, tirzepatida, naltrexona-bupropión, fentermina-topiramato y orlistat ha marcado un avance importante en el tratamiento de la obesidad. No solo ayudan a reducir peso corporal, sino que también mejoran el control metabólico, entre otros. Aun así, su seguridad exige una mirada cuidadosa, pueden generar efectos gastrointestinales, cardiovasculares, psiquiátricos, e incluso riesgos de uso indebido. Por eso es fundamental seguir criterios estrictos de prescripción responsable y respetar los marcos regulatorios vigentes.

Desde una perspectiva ética, el uso de fentermina u otros anorexígenos psicotrópicos exigen la obtención de un consentimiento informado, claro, específico y debidamente documentado. Dado que se trata de un medicamento controlado, el paciente debe recibir información comprensible sobre los beneficios esperados, los potenciales riesgos, incluidos los efectos adversos cardiovasculares y psiquiátricos, la duración limitada del tratamiento y otras alternativas terapéuticas disponibles si las hay según criterio médico. El consentimiento informado no debe ser solo un trámite administrativo, sino un proceso de comunicación ética que garantice una decisión verdaderamente informada.

Otro criterio ético fundamental es que la indicación de la fentermina se base en criterios clínicos objetivos, como el índice de masa corporal (IMC) y la presencia de comorbilidades asociadas a la obesidad. En la gran parte de los marcos regulatorios, su uso se justifica únicamente en pacientes con obesidad o sobrepeso acompañado de factores de riesgo metabólico o cardiovascular. Así se ayuda a prevenir un uso inapropiado de recursos sanitarios y a reducir la exposición innecesaria a riesgos farmacológicos.

La fentermina actúa sobre el sistema nervioso central, por lo que la evaluación del estado de salud mental previa al inicio del tratamiento constituye un criterio ético relevante. Es fundamental identificar antecedentes de trastornos psiquiátricos, consumo de sustancias o condiciones que puedan aumentar el riesgo de efectos adversos o dependencia.

El control clínico periódico constituye un componente ético fundamental en la prescripción de fentermina, especialmente cuando se utiliza como parte del tratamiento para la reducción de peso. Este seguimiento, que suele realizarse frecuentemente de forma mensual, permite una supervisión cercana del paciente y del curso del tratamiento, favoreciendo una toma de decisiones clínicas informada y responsable.

A través de estas evaluaciones continuas es posible valorar la respuesta terapéutica, realizar ajustes oportunos en la dosificación y detectar de manera temprana la aparición de efectos adversos. Asimismo, el seguimiento clínico facilita determinar con criterio cuándo la relación riesgo-beneficio deja de ser favorable, permitiendo la suspensión del fármaco en el momento adecuado y priorizando siempre la seguridad y el bienestar del paciente.

Desde el punto de vista ético, el seguimiento continuo del tratamiento evidencia la responsabilidad del profesional de la salud de velar por que la intervención genere un beneficio clínico claro para el paciente. Este acompañamiento permite asegurar que el uso del fármaco se mantenga justificado en función de los resultados obtenidos y evita prolongar la terapia más allá de lo razonable desde una perspectiva clínica.

Asimismo, la supervisión constante contribuye a prevenir la utilización prolongada e inadecuada de estos medicamentos, situación que representa una de las principales

preocupaciones asociadas al empleo de psicotrópicos anorexígenos. De este modo, el control periódico se convierte en una herramienta clave para promover un uso racional, seguro y éticamente sustentado de este tipo de tratamientos.

Por último, la farmacovigilancia activa constituye un pilar ético fundamental en el uso de la fentermina. La notificación de sospechas de reacciones adversas y el monitoreo sistemático de su seguridad permiten fortalecer el conocimiento sobre su perfil de riesgo en condiciones reales de uso. Este enfoque no solo protege al paciente, sino que contribuye a la responsabilidad colectiva del sistema de salud, al generar evidencia que respalda decisiones regulatorias futuras. Desde la ética, la farmacovigilancia forma parte del compromiso profesional de contribuir a la seguridad del medicamento más allá del acto individual de prescripción o dispensación.

## **CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

En este capítulo se presentan las conclusiones derivadas del análisis de los resultados, dando respuesta directa a la pregunta de investigación que guio este estudio. Asimismo, se proponen recomendaciones orientadas a futuras investigaciones y a fortalecer el desarrollo de este campo de estudio. La relevancia de este capítulo radica en que sintetiza de manera clara los principales hallazgos obtenidos a lo largo de la investigación. Tanto las conclusiones como las recomendaciones se sustentan en la evidencia analizada y discutida en los capítulos anteriores.

## **5.1 Conclusiones**

**5.1.1 Describir la farmacología de los principales anorexígenos (mecanismo molecular y neuronal, farmacocinética y farmacodinámica), contextualizando su base terapéutica y sus límites de uso clínico según la literatura especializada reciente.**

En correspondencia al primer objetivo de la presente investigación, la revisión de la literatura permitió identificar que los anorexígenos de acción central, en particular la fentermina y su combinación con topiramato, ejercen su efecto terapéutico mediante la modulación de neurotransmisores involucrados en el control del apetito, principalmente noradrenalina, dopamina y ácido gamma-aminobutírico (GABA).

La fentermina actúa como agente simpaticomimético, produciendo una supresión rápida del hambre. Por su parte, el topiramato contribuye con mecanismos complementarios asociados a la modulación de los sistemas glutamatérgico y gabaérgico, lo que favorece un aumento de la saciedad y contribuye al mantenimiento de la reducción ponderal.

Desde una perspectiva farmacocinética y farmacodinámica, la combinación de ambos fármacos evidencia un efecto sinérgico que permite alcanzar mayor eficacia terapéutica con dosis inferiores a las utilizadas en monoterapia. No obstante, esta ventaja terapéutica se acompaña de un perfil de seguridad más complejo, especialmente en relación con efectos neurocognitivos, manifestaciones psiquiátricas y riesgo teratogénico.

En consecuencia, la evidencia científica posiciona a la fentermina y sus combinaciones como opciones farmacológicas eficaces dentro de un abordaje integral de la obesidad; sin embargo, su uso debe limitarse a contextos clínicos bien definidos, con duración controlada y bajo supervisión médica estricta.

**5.1.2 Evaluar la eficacia clínica de los psicotrópicos anorexígenos, particularmente fentermina y sus combinaciones aprobadas, en diferentes subgrupos de pacientes adultos con obesidad exógena, analizando la magnitud de efecto, la duración del tratamiento y las diferencias entre contextos clínicos nacionales e internacionales en el periodo 2020–2025.**

De igual forma, de acuerdo con el segundo objetivo específico planteado, el análisis de estudios clínicos publicados entre 2020 y 2025 indica que la fentermina, así como la combinación fentermina–topiramato, se asocian con reducciones de peso clínicamente significativas, superiores al placebo y a intervenciones conductuales aisladas. Los resultados reportan disminuciones promedio del 7% al 11% del peso corporal en tratamientos con duración de hasta 56 semanas.

No obstante, se observó una marcada variabilidad en la respuesta terapéutica, lo que sugiere que la eficacia depende de factores clínicos, metabólicos y conductuales individuales. En este sentido, los enfoques basados en prescripción personalizada o guiada por fenotipo mostraron mejores desenlaces en comparación con estrategias uniformes, respaldando la importancia de individualizar el tratamiento.

Asimismo, la literatura analizada presenta limitaciones metodológicas relevantes, entre ellas tamaños muestrales reducidos, elevadas tasas de abandono y periodos de seguimiento insuficientes para evaluar la seguridad cardiovascular a largo plazo. Por lo tanto, aunque la eficacia a corto y mediano plazo cuenta con respaldo empírico, la evidencia sobre seguridad prolongada continúa siendo limitada, lo que justifica un uso preferentemente temporal o escalonado de estos fármacos.

### **5.1.3 Caracterizar el perfil de seguridad y las consideraciones éticas y regulatorias asociadas al uso de estos fármacos, identificando efectos adversos, riesgos de abuso o abstinencia y criterios de uso responsable conforme a las guías regulatorias y éticas vigentes en los países analizados.**

Los anorexígenos con acción psicotrópica presentan un perfil de seguridad condicionado por su efecto sobre el sistema nervioso central, lo que se asocia con riesgos cardiovasculares, alteraciones neuropsiquiátricas y posible desarrollo de tolerancia farmacológica.

En particular, la fentermina se ha vinculado con insomnio, taquicardia, ansiedad y potencial riesgo de uso inapropiado en ausencia de supervisión clínica. El topiramato, por su parte, se asocia con alteraciones cognitivas y riesgo teratogénico. En cuanto a la combinación naltrexona–bupropión, aunque no presenta un potencial adictivo significativo, se han descrito efectos adversos de naturaleza psiquiátrica y cardiovascular que limitan su indicación en determinados pacientes.

Las diferencias regulatorias observadas entre distintos contextos geográficos evidencian diversos enfoques en el balance beneficio–riesgo, desde modelos más restrictivos en Europa, hasta esquemas de control y vigilancia en países como Costa Rica y Corea del Sur, y modelos relativamente más permisivos con monitoreo en Estados Unidos de América.

La conclusión general, de acuerdo con la pregunta principal, es que las sustancias psicotrópicas anorexígenos puede contribuir al manejo de la obesidad siempre y cuando se tomen en cuenta los criterios de seguridad y las consideraciones éticas en su prescripción, ya que se requiere: indicación médica justificada, consentimiento informado y regulación adecuada que prevenga su uso con fines meramente estéticos o indebidos.

## **5.2 Recomendaciones**

### **5.2.1 Recomendaciones para la práctica clínica**

Se recomienda que la fentermina y sus combinaciones farmacológicas sean indicadas exclusivamente en pacientes con diagnóstico de obesidad o sobrepeso, específicamente con un  $IMC \geq 30$  kg, independientemente de la presencia de comorbilidades, o un  $IMC \geq 27$  kg en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el exceso de peso, como por ejemplo: diabetes mellitus tipo 2 o prediabetes, hipertensión arterial controlada, dislipidemia, síndrome metabólico, apnea obstructiva del sueño, una historia clínica completa, con énfasis en antecedentes cardiovasculares, psiquiátricos y de abuso de sustancias siempre dentro de un abordaje integral que contemple intervención nutricional, modificación conductual y seguimiento interdisciplinario.

La recomendación de la FDA de limitar el uso de la Fentermina a 12 semanas está alineada a la evidencia científica disponible, particularmente ante la ausencia de estudios robusto de largo plazo. Este tratamiento limitado debe ir acompañado de monitoreo periódico, con especial atención a parámetros cardiovasculares y manifestaciones neuropsiquiátricas. Debe evitarse su prescripción con fines meramente estéticos o en ausencia de una indicación médica claramente establecida.

El seguimiento regular es fundamental para garantizar eficacia y seguridad realizando controles cada cuatro semanas durante el periodo de uso, donde se debe evaluar peso corporal y evolución del IMC, presión arterial y frecuencia cardíaca, presencia de efectos adversos y adherencia a las indicaciones nutricionales y conductuales.

### **5.2.2 Recomendaciones para profesionales farmacéuticos**

El profesional farmacéutico debe garantizar el cumplimiento estricto de la normativa vigente aplicable a medicamentos controlados, como una función esencial de protección de la salud pública; en este caso la notificación oportuna de reacciones adversas al medicamento incluso aquellas leves o esperables, como una responsabilidad sanitaria, ética y técnica fundamental, directamente vinculada al ejercicio de la farmacovigilancia reportando dichas reacciones a la autoridad sanitaria.

La vigilancia de patrones de dispensación que puedan sugerir uso inadecuado o irregularidades, como la duplicidad terapéutica especialmente con otros anorexígenos, supresores del apetito o simpaticomiméticos de acción central.

Además, resulta fundamental que el profesional en Farmacia refuerce la educación al paciente acerca de expectativas terapéuticas realistas, la naturaleza temporal del tratamiento y los posibles efectos adversos asociados. La orientación al paciente debe trascender la dispensación del medicamento y enmarcarse en un enfoque técnico, integral y centrado en la persona, coherente con el rol sanitario del farmacéutico dentro del equipo de salud.

### **5.2.3 Recomendaciones para investigación futura**

Se sugiere el desarrollo de ensayos clínicos con mayor duración, superior a dos años, que permitan evaluar con mayor solidez la seguridad cardiovascular y psiquiátrica a largo plazo.

Es importante incorporar poblaciones latinoamericanas en los estudios, con el fin de mejorar la validez externa y la aplicabilidad regional de los resultados.

Asimismo, se recomienda explorar estrategias de medicina personalizada basadas en fenotipos metabólicos y conductuales que permitan optimizar la selección terapéutica.

### **5.2.4 Recomendaciones para políticas regulatorias**

Se propone fortalecer los sistemas de trazabilidad y farmacovigilancia para garantizar un control más efectivo del uso de estos medicamentos.

También resulta necesario regular la promoción en redes sociales y combatir la comercialización ilegal.

Desde la salud pública es muy importante trascender el uso clínico de estos medicamentos y apuntar a la población más afectada (adolescencia y mujeres) en cuanto a imagen corporal y

reforzar aún más el paradigma de la importancia de hábitos alimenticios y de actividad física para, de esta manera, buscar alternativas no medicalizadas para una salud integral.

Finalmente, las políticas sanitarias deben priorizar indicaciones fundamentadas en criterios de salud pública y evidencia científica, evitando su utilización con fines exclusivamente cosméticos.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Diario La Gaceta. Decreto N.º 44780-D Declaratoria de la obesidad como enfermedad crónica de importancia de salud pública y oficialización de la Norma Nacional para la atención integral del sobrepeso y obesidad. 2024. Disponible en: <https://share.google/mlugiQ1VSYSPUVhWo>
2. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Obesidad y sobrepeso. Washington DC: OMS; 2025 [consultado el 19 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Balasundaram P, Daley S. Considerations regarding obesity. StatPearls [Internet]. 2025 [citado el 22 de septiembre 2025]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK572122/>
4. Elmaleh-Sachs A, Schwartz JL, Bramante CT, Nicklas JM, Gudzone KA, Jay M. Obesity management in adults: a review. JAMA. 2023;330(20):2000–2015. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2812316>
5. Global Obesity Observatory [Internet]. Atlas de la obesidad 2025. Portugal. 2025 [consultado el 19 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=23>
6. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Terapia farmacológica. Maryland. 2025 [consultado el 24 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/terapia-farmacologica>
7. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Medicamentos recetados para tratar el sobrepeso y la obesidad [Internet]. Maryland. 2025 [consultado el 24 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/control-de-peso/medicamentos-recetados-tratar-sobrepeso-obesidad>
8. Johnson DB, Quick J. Topiramate and Phentermine. StatPearls [Internet]. 2023. Treasure Island (FL). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482165/>
9. Sangmo H, Won K, Eun K, In J, Chong K, Ki L, et al. Evaluation of the efficacy and safety of controlled-release phentermine/topiramate in adults with obesity in Korea: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial (QUEEN's study). Rev Dia,

- Obe y Met. [Internet]. 2024 [consultado el 19 de septiembre de 2025]; 27(3):1242-1250. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dom.16119>
10. Ministerio de Salud Costa Rica [Internet]. Protocolo Fentermina. San José. 2025 [consultado el 24 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/regulacion-de-la-salud/junta-de-vigilancia-de-drogas/jvd-protocolos/1188-fentermina/file>
  11. Hidalgo M, Rodríguez A, Vargas-Jiménez A, Gómez-Corrales A, Quesada-Rojas A. Perfil de consumo de psicotrópicos de uso médico en Costa Rica durante el período 2018–2021. San José: Instituto Costarricense sobre Drogas (ICD); 2022 [consultado el 19 de agosto de 2025]. Disponible en: [https://www.icd.go.cr/portalicd/images/docs/uid/investigaciones/Perfil de consumo\\_2018-2021\\_final.pdf](https://www.icd.go.cr/portalicd/images/docs/uid/investigaciones/Perfil_de_consumo_2018-2021_final.pdf)
  12. Ministerio de Salud Costa Rica [Internet]. Alertas sanitarias. San José. 2025 [consultado el 24 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/alertas-sanitarias/alertas-por-productos-en-el-mercado/2025-advertencias-por-productos-en-el-mercado/9846-28-de-octubre-del-2025-advertencia-sanitaria-n-20-sobre-promocion-y-aplicacion-de-medicamentos-inyectables-para-bajar-de-peso-en-clinicas-de-nutricion/file>
  13. Ferreira-Hermosillo A, Salame-Khoury L, Cuenca-Abruch D. Tratamiento farmacológico de la obesidad. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2018;56(4):395–409 [consultado el 22 de septiembre 2025] Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457758020013>
  14. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. Am J Clin Nutr [Internet]. 2012;95(2):297–308 [consultado el 22 de septiembre 2025] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.024927>

15. Murray RS, Sánchez MA, Casávola C, Schimpf PL, Cascú AL, Donofrio FA, et al. Revisión de los fármacos más usados en obesidad a nivel mundial | Review of most worldwide used drugs for obesity [Internet]. Bvsalud.org. 2010 [consultado el 22 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/z55pu>
16. Londoño-Lemos M. Tratamiento farmacológico contra la obesidad. Rev Colomb Cienc Quím Farm [Internet]. 2012;41(2):217–61 [consultado el 26 de septiembre de 2025]. Disponible en: <http://ref.scielo.org/f6yxrv>
17. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. JAMA [Internet]. 2016;315(22):2424–34 [consultado el 26 de septiembre de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.7602>
18. Kiortsis DN. A review of the metabolic effects of controlled-release Phentermine/Topiramate. Hormones (Athens) [Internet]. 2013;12(4):507–16 [consultado el 15 de septiembre de 2025] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14310/horm.2002.1438>
19. Jordan J, Astrup A, Engeli S, Narkiewicz K, Day WW, Finer N. Cardiovascular effects of phentermine and topiramate: a new drug combination for the treatment of obesity. J Hypertens [Internet]. 2014;32(6):1178–88 [consultado el 18 de septiembre de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.000000000000145>
20. Navarro-Falcón M, Jáuregui-Lobera I. Tratamiento farmacológico de la obesidad. J Negat No Posit Results [Internet]. 2020 [consultado el 19 de septiembre de 2025];5(12):1464–9. Disponible en: <https://revistas.proeditio.com/jonnpr/article/view/3636>
21. Da Silva Valladares EJ, Baiense ASR. Uso indiscriminado de medicamentos para emagrecimiento. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação [Internet]. 2023;9(4):1907–21 [consultado el 22 de septiembre de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.51891/rease.v9i4.9624>
22. Strnadová V, Pačesová A, Charvát V, Šmotková Z, Železná B, Kuneš J, et al. Anorexigenic neuropeptides as anti-obesity and neuroprotective agents: exploring the

- neuroprotective effects of anorexigenic neuropeptides. *Biosci Rep* [Internet]. 2024;44(4) [consultado el 08 de octubre de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1042/BSR20231385>
23. Sagredo Pérez J, Allo Miguel G. Tratamiento farmacológico de la obesidad. Situación actual y nuevos tratamientos. *Aten Primaria* [Internet]. 2025;57(1):103074 [consultado el 08 de octubre de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2024.103074>
24. Siebenhofer A, Winterholer S, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Krenn C, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021;1(1):CD007654 [consultado el 08 de octubre de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007654.pub5>
25. Thomas EA, Mcnair B, Bechtell JL, Ferland A, Cornier M-A, Eckel RH. Greater hunger and less restraint predict weight loss success with phentermine treatment: hunger predicts response to phentermine. *Obesity. Silver Spring* [Internet]. 2016;24(1):37–43 [consultado el 16 de marzo de 2026]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/oby.21244>
26. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. *Cancer.gov*. 2011 [consultado el 26 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/medicamento>
27. U.S Food & Drug [Internet]. Cómo encontrar y aprender de los efectos secundarios. 2025 [consultado el 03 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/find-information-about-drug/finding-and-learning-about-side-effects-adverse-reactions>
28. De Carvalho Porto G, Camões Vieito Padilha H, Bitencourt Santos G. Riscos causados pelo uso indiscriminado de medicamentos para emagrecer. *RSD* [Internet]. 2021 [consultado el 04 de octubre de 2025].10(10):e535101019147. Disponible en: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/19147>
29. Habeb B, Demirag N, Retzloff J. Prolonged amphetamine-dextroamphetamine use: an unrecognized cause of cardiomyopathy. *Cureus* [Internet]. 2025 [consultado el 16 de abril de 2026];17(3):e80553. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.80553>

30. Vasan S, Murray BP, Olango GJ. Amphetamine toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]. 2026 [consultado el 16 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK470276/>
31. Serra M, Simola N, Pollack AE, Costa G. Brain dysfunctions and neurotoxicity induced by psychostimulants in experimental models and humans: an overview of recent findings. *Neural Regen Res* [Internet]. 2024 [consultado el 16 de abril de 2026];19(9):1908–18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.390971>
32. Berman SM, Kuczenski R, McCracken JT, London ED. Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2009 [consultado el 16 de abril de 2026];14(2):123–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2008.90>
33. Martin D, Le JK. Amphetamine. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls [Internet]. 2009 [consultado el 16 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556103/>
34. Lynch SS. Evaluación de la eficacia y seguridad del fármaco [Internet]. Manual Merck versión para profesionales. Manuales Merck; 2025 [consultado el 04 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/conceptos-farmacoterap%C3%A9uticos/evaluaci%C3%B3n-de-la-eficacia-y-seguridad-del-f%C3%A1rmaco?mredirectid=4813>
35. Farinde A. Acción de los fármacos [Internet]. Manual MSD versión para público general. Manuales MSD; 2023 [consultado el 05 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/f%C3%A1rmacos-o-sustancias/farmacodin%C3%A1mica/acci%C3%B3n-de-los-f%C3%A1rmacos>
36. Farinde A. Acción de los fármacos [Internet]. Manual MSD versión para público general. Manuales MSD; 2023 [consultado el 06 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/f%C3%A1rmacos-o-sustancias/farmacodin%C3%A1mica/acci%C3%B3n-de-los-f%C3%A1rmacos>
37. Hook M. Significance and its characteristics of pharmacodynamics. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy* [Internet]. 2023 [consultado el 06 de octubre de 2025];14(5).

- Disponible en: <https://www.jbclinpharm.org/articles/significance-and-its-characteristics-of-pharmacodynamics-12567.html>
38. Trejo-Rodríguez MÁ, García Martínez JR, Pedraza Vázquez E. Capítulo de estudio: Farmacodinamia. Taller de farmacometría. (Study Chapter: Pharmacodynamics. Pharmacometry workshop [Internet]. 2020 [consultado el 08 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://ssrn.com/abstract=3572348>
  39. Ángeles G, Segovia M, Carrasco O, Martínez R. Anfetaminas. Breve historia, mecanismo de acción y usos. Farmacología [Internet]. 2024 [consultado el 03 de octubre de 2025];3(01):12-19. Disponible en: [https://farma.facmed.unam.mx/docs/revista/rev\\_5/revista.pdf](https://farma.facmed.unam.mx/docs/revista/rev_5/revista.pdf)
  40. Organización de Naciones Unidas. ONU. Convención única de 1961 sobre estupefacientes enmendada por el protocolo de 1972 de modificación de la Convención única de 1961 sobre estupefacientes. New York. 1961. Disponible en: [https://www.unodc.org/pdf/convention\\_1961\\_es.pdf](https://www.unodc.org/pdf/convention_1961_es.pdf)
  41. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12a ed. México D.F. McGraw-Hill. 2012. Capítulo 12, Agonistas y antagonistas adrenérgicos; 297-299.
  42. Robledo P. Las anfetaminas. Trastornos adictivos [Internet]. 2008 [consultado el 03 de octubre de 2025];10(3):166-174. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-las-anfetaminas-13128591>
  43. Utrilla P. Aspectos farmacológicos de las anfetaminas. Pharmaceutica [Internet]. 2000. Granda (España). Disponible en: <https://www.ugr.es/~ars/abstract/41-67-00.pdf>
  44. Drug Bank [Internet]. Fentermina. 2025 [consultado el 03 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00191>
  45. Cejudo Illescas RC. Distorsión terapéutica y medicalización estética: análisis documental del uso off-label de semaglutida y liraglutida en personas sin patologías metabólicas. Ciencia Latina [Internet]. 2025;9(3):2974–98 [consultado el 09 de diciembre de 2025]. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v9i3.17920](http://dx.doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i3.17920)
  46. Rodríguez AF. Tirzepatida y la medicalización de la obesidad: una revisión crítica desde la perspectiva clínica, ética y sociocultural. Med Int Mex [Internet]. 2025.41(07):418–23 [consultado el 15 de diciembre de 2025]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=121295>

47. Souza MA de, Costa G de S, Franco JVV, Varela GG, Nestor ICN, Andrade ÍD de, et al. Riscos da automedicação com fármacos anorexígenos para o tratamento da obesidade: revisão integrativa. Res Soc Dev [Internet]. 2022;11(12):e133111234459 [consultado el 12 de noviembre de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i12.34459>
48. Cunha TM de M da, Sestito VMB, Campanha IO, Moreira KL, Pereira GJV. Riscos e efeitos colaterais do uso de anorexígenos em mulheres no estado de São Paulo. Res Soc Dev [Internet]. 2021 [consultado el 11 de octubre de 2025];10(13):e62101321005. Disponible en: <https://rsdjournal.org/rsd/article/view/21005>
49. Nunes P da S, De Santana Pereira TM, Oliveira KBV de. Os riscos do uso indiscriminado de inibidores de apetite: uma revisão de literatura. Braz J Implantol Health Sci [Internet]. 2024 [citado el 11 de octubre de 2025];6(11):2672–86. Disponible en: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/4417>
50. Drugbank.com. Fentermina [consultado el 11 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00191>
51. PubChem. Fentermina [consultado el 16 de abril de 2026]. Disponible en: [Phentermine | C10H15N | CID 4771 - PubChem](#)
52. Drugbank.com. Clobenzorex [consultado el 11 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13561>
53. PubChem. Clobenzorex [consultado el 16 de abril de 2026]. Disponible en: [Clobenzorex | C16H18ClN | CID 735998 - PubChem](#)
54. Drugbank.com. Mazindol [consultado el 11 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00579>
55. PubChem. Mazindol [consultado el 16 de abril de 2026]. Disponible en: [Mazindol | C16H13ClN2O | CID 4020 - PubChem](#)
56. Fentermina en vademécum IQB [Internet]. Iqb.es. [consultado el 17 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f075.htm>
57. Mazindol en vademécum [Internet]. Iqb.es. [consultado el 17 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m074.htm>
58. Medicamentos PLM [Internet]. Medicamentosplm.com. [consultado el 17 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://www.medicamentosplm.com/home/productos/obeclox-capsulas/139/101/9041/14>

59. The importance of pharmacovigilance [Internet]. Who.int. World Health Organization; 2002 [Consultado el 22 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493>
60. FDA. Base de datos del Sistema de notificación de eventos adversos de la FDA (FAERS) [consultado el 17 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-adverse-event-reporting-system-faers-database>
61. FDA. Informar de un problema a la FDA [consultado el 17 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.fda.gov/safety/report-problem-fda>
62. AEMPS. Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [consultado el 17 de abril de 2026]. Disponible en: [Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano | AEMPS](#)
63. Gobierno de España. Real Decreto 577/2013, del 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [consultado el 17 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2013/07/26/577/con>
64. AEMPS. Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [consultado el 17 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/>
65. Ministry of Food and Drug Safety. MFDS Pharmaceutical regulations drug registration in South Korea: a complete regulatory guide [consultado el 17 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.mavenrs.com/MFDS-Pharmaceutical-Regulations--Drug-Registration-in-South-Korea-A-Complete-Regulatory-Guide>
66. Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. Reporte de eventos adversos en niños [consultado el 17 de abril de 2026]. Disponible en: [Reporting Adverse Event - KIDS](#)
67. Ministerio de Salud. 2026 [consultado el 17 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php?view=article&layout=edit&id=51>
68. Ministerio de Salud. 2026 [consultado el 17 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php?view=article&id=59:marco-normativo-de-farmacovigilancia&catid=20>

69. Sistema Costarricense de Información Jurídica. Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia N.º 39417-. 2026 [consultado el 17 de abril de 2026]. Disponible en: [https://pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm\\_texto\\_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=80995&nValor3=103117&strTipM=TC](https://pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=80995&nValor3=103117&strTipM=TC)
70. Ministerio de Salud. 2022 [consultado el 17 de abril de 2026]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/regulacion-de-la-salud/farmacovogilancia/formularios-de-notificacion-rams>
71. Sue Y. Anorexiant: mechanisms, efficacy, and clinical applications in weight management. [Internet]. 2024. Disponible en: <https://share.google/kwiDzED2RtvdHWg7G>
72. Kolli RT, Aoutla S, Jyothi N, Mohamed Kalifa MRH, Raju A, Cheenikkal Muralidharan K. Rebound or retention: a meta-analysis of weight regain after the discontinuation of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and other anti-obesity drugs. *Cureus* [Internet]. 2025;17(10):e94926. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.94926>
73. Wu H, Yang W, Guo T, Cai X, Ji L. Trajectory of the body weight after drug discontinuation in the treatment of anti-obesity medications. *BMC Med* [Internet]. 2025;23(1):398. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-025-04200-0>
74. Busetto L, Bettini S, Makaronidis J, Roberts CA, Halford JCG, Batterham RL. Mechanisms of weight regain. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2021;93:3–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2021.01.002>
75. Tzang C-C, Wu P-H, Luo C-A, Chen Z-T, Lee Y-T, Huang ES, et al. Metabolic rebound after GLP-1 receptor agonist discontinuation: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2025;90(103680):103680. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103680>
76. Horn DB, Linetzky B, Davies MJ, Laffin LJ, Wang H, Murphy MA, et al. Cardiometabolic parameter change by weight regain on tirzepatide withdrawal in adults with obesity: a post hoc analysis of the SURMOUNT-4 trial: a post hoc analysis of the SURMOUNT-4 trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2026;186(2):157–67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2025.6112>

77. West S, Scragg J, Aveyard P, Oke JL, Willis L, Haffner SJP, et al. Weight regain after cessation of medication for weight management: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2026;392:e085304. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2025-085304>
78. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 6a ed. McGraw-Hill Education; 2014.
79. Fourie A, Julyan M, Mostert CS, du Plessis JM. Potential drug-drug interactions with phentermine among long-term phentermine consumers: a retrospective analysis. *SAMJ, S. Afr. Med. J.* [Internet]. agosto de 2023 [consultado el 27 de octubre de 2025]; 113(8):1311-1316. Disponible en: [http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0256-95742023001000012&lng=en](http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0256-95742023001000012&lng=en). <https://doi.org/10.7196/samj.2023.v113i8.428>
80. Drugbank.com. [consultado el 26 de enero de 2026]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00273>
81. Tak YJ, Lee SY. Long-term efficacy and safety of anti-obesity treatment: where do we stand? *Curr Obes Rep* [Internet]. 2021;10(1):14–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13679-020-00422-w>
82. Sherman MM, Ungureanu S, Rey JA. Naltrexone/bupropion ER (Contrave): newly approved treatment option for chronic weight management in obese adults. *P T.* 2016;41(3):164–72 [consultado el 25 de enero de 2025]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4771085/>
83. Bansal AB, Patel P, Al Khalili Y. Orlistat. En: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025* [consultado el 25 de enero de 2026]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542202/>
84. U.S Food & Drug [Internet]. Drug efficacy study implementation (DESI). 2026 [consultado el 25 de enero de 2026]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/enforcement-activities-fda/drug-efficacy-study-implementation-desi>
85. U.S Food & Drug. [Internet]. 202088 medical review 2026 [consultado el 25 de enero 2026]. Disponible en: <https://share.google/9XF6qagg6iMSU9tiT>
86. European Medicines Agency [Internet]. Qsiva. 2026 [consultado el 25 de enero de 2026]. Disponible en: [Qsiva | European Medicines Agency \(EMA\)](#)
87. Kelly AS, Bensignor MO, Hsia DS, Shoemaker AH, Shih W, Peterson C, et al. Phentermine/topiramate for the treatment of adolescent obesity. *NEJM Evid* [Internet].

- 2022;1(6) [consultado el 13 de noviembre de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/evidoa2200014>
88. Kwon Y-J, Lee H, Nam CM, Chang H-J, Yoon Y-R, Lee HS, et al. Effects of orlistat/phentermine versus phentermine on vascular endothelial cell function in obese and overweight adults: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2021; 14:941–50 [consultado el 28 de octubre de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S300342>
89. Tronieri JS, Ghanbari E, Chevinsky J, LaFata EM, Minnick AM, Rajpal S, et al. Anti-obesity medication for weight loss in early nonresponders to behavioral treatment: a randomized controlled trial. *Nat Med* [Internet]. 2025;31(5):1653–60 [consultado el 29 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-025-03556-3>
90. Song J-E, Ko H-J, Kim A-S. Comparison of the efficacy of anti-obesity medications in real-world practice. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2024; 18:845–58 [consultado el 28 de octubre de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S445415>
91. Liu L, Li Z, Ye W, Peng P, Wang Y, Wan L, et al. Safety and effects of anti-obesity medications on weight loss, cardiometabolic, and psychological outcomes in people living with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2025;79(103020):103020 [consultado el 30 de octubre de 2025] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103020>
92. Prajapati NB, Mehta YD, Bhavesh SK, Malhotra SD, Sayiri S, Ch SL, et al. Efficacy of anti-obesity agents: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. 2023 [Internet]. *Org.in.* [consultado el 30 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://pimr.org.in/article/efficacy-of-anti-obesity-agents-a-systematic-review-and-network-meta-analysis-of-randomized-controlled-trials/>
93. Bays HE, Hsia DS, Nguyen LT, Peterson CA, Varghese ST. Effects of phentermine / topiramate extended-release, phentermine, and placebo on ambulatory blood pressure monitoring in adults with overweight or obesity: a randomized, multicenter, double-blind study. *Obes Pillars* [Internet]. 2024;9(100099):100099 [consultado el 10 de noviembre de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.obpill.2024.100099>

94. Xiang-Guo L, Chen L, Ziyi S, Xi Y. Efficacy and safety of phentermine/topiramate in adults with overweight or obesity: a meta-analysis and systematic review medRxiv [Internet] [consultado el 27 de octubre de 2025]; 2020.10.26.20215475; doi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.26.20215475v1>
95. Gasoyan H, Pfoh E, Schulte R, Le P, Rothberg M. Early- and later-stage persistence with antiobesity medications: a retrospective cohort study [Internet]. 2023. Obesity. 32. 486-493. 10.1002/oby.23952 [consultado el 30 de octubre de 2025]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/376264140\\_Early-\\_and\\_later\\_stage\\_persistence\\_with\\_antiobesity\\_medications\\_A\\_retrospective\\_cohort\\_study](https://www.researchgate.net/publication/376264140_Early-_and_later_stage_persistence_with_antiobesity_medications_A_retrospective_cohort_study)
96. Acosta A, Camilleri M, Abu Dayyeh B, Calderon G, Gonzalez D, McRae A, et al. Selection of antiobesity medications based on phenotypes enhances weight loss: a pragmatic trial in an obesity clinic. Obesity (Silver Spring) [Internet]. 2021;29(4):662–71 [consultado el 27 de octubre de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/oby.23120>
97. McGowan B, Ciudin A, Baker JL, Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of pharmacological treatments for obesity in adults. Nat Med [Internet]. 2025 [Consultado el 30 de octubre de 2025];31(10):3317–29. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-025-03978-z>
98. Junta de Vigilancia de Drogas Estupefacientes [Internet]. Ministerio de Salud Costa Rica. Ministerio de Salud Costa Rica; 2026 [consultado el 11 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/decretos-y-directrices-institucionales/55-junta-de-vigilancia-de-drogas-estupefacientes?layout=edit>
99. Marco Jurídico Aplicable [Internet]. Nosotros. Icd.go.cr. Sitio del Instituto Costarricense sobre Drogas; 2026 [consultado el 11 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.icd.go.cr/portalicd/index.php/icd-nosotros/marco-juridico-icd>
100. Protocolos para la Prescripción de los Medicamentos Psicotrópicos y Estupefacientes [Internet]. Ministeriodesalud.go.cr. 2019 [consultado el 11 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de->

[archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/regulacion-de-la-salud/junta-de-vigilancia-de-drogas/jvd-protocolos](#)

101. Alcance N.º 14 a La Gaceta N.º 66 [Internet]. Imprentanacional.go.cr. 2025 [consultado el 11 de febrero de 2026]. Disponible en: [https://www.imprentanacional.go.cr/pub/2025/09/05/ALCA114\\_05\\_09\\_2025.pdf](https://www.imprentanacional.go.cr/pub/2025/09/05/ALCA114_05_09_2025.pdf)
102. Pgrweb.go.cr. [consultado el 11 de febrero de 2026]. Disponible en: [https://pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm\\_articulo.aspx?param1= NRA&nValor1=1&nValor2=72642&nValor3=147505&nValor5=68](https://pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_articulo.aspx?param1= NRA&nValor1=1&nValor2=72642&nValor3=147505&nValor5=68)
103. Receta digital [Internet]. Recetadigital.go.cr. [consultado el 11 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://recetadigital.go.cr/>
104. Ministerio de Salud de Costa Rica. Ahora puede buscar la disponibilidad de medicamentos psicotrópicos y estupefacientes en línea. 2025 [consultado el 11 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/prensa/62-noticias-2025/2115-ahora-puede-buscar-la-disponibilidad-de-medicamentos-psicotropicos-y-estupefacientes-en-linea>
105. Congress.gov. [consultado el 12 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.congress.gov/crs-product/R45948>
106. Dea.gov. [consultado el 12 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.dea.gov/drug-information/drug-scheduling>
107. Usdoj.gov. [consultado el 12 de febrero de 2026]. Disponible en: [https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/c\\_cs\\_alpha.pdf](https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/c_cs_alpha.pdf)
108. Diversion Control Division [Internet]. Usdoj.gov. [consultado el 12 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.deadiversion.usdoj.gov/ecommm/ecommm.html>
109. BOE-A-1977-27160 Real Decreto 2829/1977, de 6 de octubre por el que se regulan las sustancias y preparados medicinales psicotrópicos, así como la fiscalización e inspección de su fabricación, distribución, prescripción y dispensación [Internet]. 1977. Boe.es. [consultado el 12 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1977-27160>
110. BOE-A-2012-15711 Real Decreto 1675/2012, de 14 de diciembre, por el que se regulan las recetas oficiales y los requisitos especiales de prescripción y dispensación

- de estupefacientes para uso humano y veterinario [Internet]. Boe.es. 2012 [consultado 12 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2012-15711>
111. Statutes of the Republic of Korea [Internet]. Klri.re.kr. [citado el 15 de febrero de 2026]. Disponible en: [https://elaw.klri.re.kr/eng\\_mobile/viewer.do?hseq=53985&type=sogan&key=31](https://elaw.klri.re.kr/eng_mobile/viewer.do?hseq=53985&type=sogan&key=31)
112. Gov.br. [consultado el 12 de febrero de 2026]. Disponible en: [https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/PRT\\_SVS\\_344\\_1998\\_COMP.pdf/a3ee82d3-315c-43b1-87cf-c812ba856144?version=1.0](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/PRT_SVS_344_1998_COMP.pdf/a3ee82d3-315c-43b1-87cf-c812ba856144?version=1.0)
113. Ministerio da Saude [Internet]. Gov.br. 2006 [consultado el 12 de febrero de 2026]. Disponible en: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2006/res0204\\_14\\_11\\_2006.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2006/res0204_14_11_2006.html)
114. Reglamento de Productos Psicotrópicos Ministerio de Salud [Internet] [consultado el 12 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://share.google/c8I8rE91wAI74Ux1T>
115. Instituto de Salud Pública de Chile [Internet]. Gob.cl. 2025 [consultado el 12 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/anamed/medicamentos/estupefacientes-y-psicotropicos/distribucion-y-ventas/>
116. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. 1984 [consultado el 15 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=13066&idParte=>
117. Justia.com. 1987 [consultado el 13 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://mexico.justia.com/federales/leyes/ley-general-de-salud/titulo-decimo-segundo/capitulo-vi/>
118. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Estupefacientes, psicotrópicos y sustancias químicas [Internet]. gov.mx. 2016 [consultado el 13 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/documentos/estupefacientes-psicotropicos-y-sustancias-quimicas>

119. Justia.com. 1987 [consultado el 13 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://mexico.justia.com/federales/leyes/ley-general-de-salud/titulo-decimo-segundo/capitulo-vi/#articulo-245>
120. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Sistema de recetas electrónicos para medicamentos de Fracción I [Internet]. gob.mx. 2021 [consultado el 13 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/sistema-de-recetas-electronicos-para-medicamentos-de-fraccion-i>
121. Déo Malaquini LL, Rocha de Souza LF, Ebani Parada L, Gonçalves Grasso J, Hala Nunes NA. Risk-benefit of tirzepatide, semaglutide, and bariatric surgery in obesity. *Interamerican Journal of Health Sciences* [Internet]. 2025 [consultado el 09 de octubre de 2025]; 5:277. Disponible en: <https://ijhsc.uai.edu.ar/index.php/ijhsc/article/view/277>
122. Grilo CM, Lydecker JA, Fineberg SK, Moreno JO, Ivezaj V, Gueorguieva R. Naltrexone-bupropion and behavior therapy, alone and combined, for binge-eating disorder: randomized double-blind placebo-controlled trial. *The American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2022;179(12):927–937. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220267>
123. Lee M, Lauren BN, Zhan T, Choi J, Klebanoff M, Abu Dayyeh B, et al. The cost-effectiveness of pharmacotherapy and lifestyle intervention in the treatment of obesity. *Obes Sci Pract* [Internet]. 2020;6(2):162–70 [consultado el 15 de octubre de 2025] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/osp4.390>
124. Pérez-Cruz E, Guevara-Cruz M, Ortiz-Gutiérrez S, Luna-Camacho Y, Guzmán-Aguilar R, Briceño-Sáenz G, et al. Effect of phentermine on hepatic steatosis in bariatric surgery: a pilot study. *Med Princ Pract* [Internet]. 2022;31(3):254–61 [consultado el 28 de octubre de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000524805>
125. Patel JP, Hardaswani D, Patel J, Saiyed F, Goswami RJ, Saiyed TI, et al. Comparative effectiveness of semaglutide, liraglutide, orlistat, and phentermine for weight loss in obese individuals: a systematic review. *Cureus* [Internet]. 2025;17(3):e80321 [consultado el 30 de octubre de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.80321>

126. Silverii G, Monami M, Rotella F, Luca M, Viozzi T, Barazzoni R, et al. Weight-reducing treatments are associated with an improvement in depression, functional health status, and quality of life: a meta-analysis of randomized controlled trials [Internet]. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 10.1111/dom.70202 [consultado el 30 de octubre de 2025]. 2025. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/396854246\\_Weight-reducing\\_treatments\\_are\\_associated\\_with\\_an\\_improvement\\_in\\_depression\\_functional\\_health\\_status\\_and\\_quality\\_of\\_life\\_A\\_meta-analysis\\_of\\_randomized\\_controlled\\_trials](https://www.researchgate.net/publication/396854246_Weight-reducing_treatments_are_associated_with_an_improvement_in_depression_functional_health_status_and_quality_of_life_A_meta-analysis_of_randomized_controlled_trials)
127. Su P-H, Huang Y-N, Chen J-C, Li P-H, Hsu M-Y, Cheng C-W, et al. A 2-years comparative analysis of Tirzepatide, Semaglutide, Qsymia, Contrave, and Phentermine on ocular health in individuals with obesity: a propensity-score matched cohort study [Internet]. *Research Square*. 2025 [consultado el 30 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-5493930/v1>
128. Zhang Y-Q, Min HK, Hong E, Yu E, Gu SM, Yoon SS, et al. Abused drug-induced intracranial self-stimulation is correlated with the alteration of dopamine transporter availability in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of mice. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2023;169(115860):115860 [consultado el 10 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075333222301658X?via%3Dihub>
129. Davidson A, Inteso C, Rossman N, Larson T, Dudzinski K. Efficacy of GLP-1 agonists vs. other weight management medications in obese and overweight patients. *JAPhA Pract Innov* [Internet]. 2025;(100046):100046 [Consultado el 10 de noviembre de 2025]. Disponible en: [https://www.japha-innovations.org/article/S2949-9690\(25\)00021-1/fulltext](https://www.japha-innovations.org/article/S2949-9690(25)00021-1/fulltext)
130. Garcia L, Rivas H, Morton J. Utilization of low-dose phentermine for weight loss prior to metabolic and bariatric surgery: a prospective, randomized, and placebo-controlled trial. *Obes Sci Pract* [Internet]. 2025;11(1):e70043 [consultado el 14 de noviembre de 2025]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/osp4.70043>

## **ANEXO**

**Anexo 1. Clasificación según nivel de evidencia**

**Tabla 12. Clasificación según nivel de evidencia**

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Elmaleh-Sachs A, Schwartz JL, Bramante CT, Nicklas JM, Gudzone KA, Jay M. / Jama Network/ 2023	4	Obesity management in adults: a review	Revisión narrativa.	5	NA	Revisión bibliográfica	La obesidad afecta aproximadamente al 42% de los adultos en EE. UU. Los cambios de hábitos pueden lograr una pérdida de peso de entre el 5% y el 10%. Los agonistas del GLP-1 y los agonistas del receptor del GLP-1/polipéptido insulínico dependiente de la glucosa pueden lograr una pérdida de peso de entre el 8% y el 21%, y la cirugía bariátrica puede lograr una pérdida de peso de entre el 25% y el 30%. El tratamiento integral y basado en la evidencia para la obesidad combina intervenciones conductuales, nutrición, actividad física, farmacoterapia y procedimientos metabólicos/bariátricos según sea adecuado para cada paciente.

Strnadová V, Pecsová A/ Bioscience Reports/2024	22	Anorexigenic neuropeptides as anti-obesity and neuroprotective agents: exploring the neuroprotective effects of anorexigenic neuropeptides	Revisión narrativa.	5	NA	Revisión bibliográfica	Este artículo de revisión explora el potencial terapéutico de los neuropéptidos anorexigénicos péptidos cerebrales que reducen la ingesta de alimentos como agentes duales para combatir tanto la obesidad como las enfermedades neurodegenerativas. La investigación propone que la modulación de estos sistemas de péptidos centrales representa una estrategia prometedora para desarrollar fármacos que aborden simultáneamente las patologías metabólicas y cerebrales.
Sagredo Pérez J, Allo Miguel G / Atención primaria / 2023	23	Tratamiento farmacológico de la obesidad. Situación actual y nuevos tratamientos	Revisión narrativa.	5	NA	Revisión bibliográfica	En este artículo se hace una revisión de los medicamentos aprobados en España para el tratamiento de la obesidad, los cuales son: Orlistat 120 mg, Liraglutida 3,0 mg, Semaglutida 2,4 mg y Naltrexona/bupropión 16/180 mg. Se indican sus posologías, presentaciones y efectos secundarios, así como porcentajes de reducción de peso; por último, se indica cuáles son los nuevos fármacos que están en estudio para esta patología.
Siebenhofer A, Winterholer S, Jeitler K, Horvath K, Berghold A,	24	Long-term effects of weight-reducing drugs in people	Metaanálisis.	1	Adultos con tratamiento para obesidad y presión	Ensayos controlados aleatorios de al menos 24 semanas de	En personas con presión arterial elevada, orlistat, fentermina/topiramato y naltrexona/bupropión redujeron el peso corporal; la magnitud del efecto fue mayor con fentermina/topiramato. En los mismos

Krenn, C, Semlitsch, T / The Cochrane Database of Systematic Reviews / 2021.		with hypertension.			arterial elevada.	duración en adultos con hipertensión que compararon medicamentos aprobados para la pérdida de peso a largo plazo con placebo.	ensayos, orlistat y fentermina/topiramato, pero no naltrexona/bupropión, redujeron la presión arterial. Un ECA de naltrexona/bupropión versus placebo no mostró diferencias en la mortalidad por cualquier causa o la mortalidad o morbilidad cardiovascular después de dos años. Este estudio es una actualización y se incluyeron seis nuevos estudios (12724 participantes en total): cuatro ECA que comparaban orlistat con placebo, con un total de 3132 participantes con hipertensión arterial y una edad media de 46 a 55 años; un ensayo clínico que comparaba fentermina/topiramato con placebo, con 1305 participantes con hipertensión arterial y una edad media de 53 años; y un ensayo clínico que comparaba naltrexona/bupropión con placebo, con 8283 participantes con hipertensión y una edad media de 62 años.
Déo Malaquini LL, Rocha de Souza LF, Ebani Parada L, Gonçalves Grasso J, Hala Nunes NA / Interamerican Journal of	121	Risk-benefit of tirzepatide, semaglutide, and bariatric surgery in obesity.	Revisión integrativa.	5	Adultos	Revisión integrativa compuesta por las siguientes etapas: 1. formulación de la pregunta guía; 2. búsqueda bibliográfica; 3.	Los resultados de la revisión demostraron que la tirzepatida es superior a la semaglutida en la reducción del índice de masa corporal (IMC), la circunferencia abdominal y el porcentaje de peso. Ambos tratamientos se asociaron principalmente con efectos adversos gastrointestinales. Se ofrece un análisis comparativo detallado de las terapias con tirzepatida y

Health Sciences /2025						recolección de datos; 4. análisis crítico de los artículos; 5. discusión de los resultados; 6. presentación de la revisión integrativa. Se consultaron las bases de datos PubMed, BIREME y SciELO. Los criterios de inclusión fueron artículos disponibles en su totalidad, publicados en los últimos 5 años (2020 - 2024), en inglés o portugués.	semaglutida, demostrando la superioridad de la tirzepatida en términos de eficacia en la reducción de peso y mejoras cardiometabólicas. Los hallazgos tienen implicaciones significativas para la práctica clínica y la formulación de políticas de salud pública, ofreciendo una nueva perspectiva para el manejo de la obesidad en adultos.
Sangmo H, Won K, Eun K, In J, Chong K, Ki L, et al. Rev Dia, Obe y Met. [Internet]. 2024	9	Evaluation of the efficacy and safety of controlled-release phentermine/	Ensayo clínico controlado.	1	232 participantes , adultos (19-70 años) con IMC $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> ).	Ensayo de fase 4, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 56 semanas de	Los adultos con obesidad demostraron una reducción significativa en el peso corporal con fentermina/topiramato en comparación con el placebo, junto con modificaciones en el estilo de vida, más de dos tercios de los participantes lograron una reducción de

		<p>topiramate in adults with obesity in Korea: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial (QUEEN's study).</p>			<p>Corea del Sur.</p>	<p>duración, incluyó a adultos (de 19 a 70 años) con obesidad (IMC <math>\geq</math> 25 kg/m<sup>2</sup>) en ocho lugares de Corea del Sur. Después de un programa de cambio de estilo de vida de 12 semanas, los participantes fueron asignados en una proporción 1:1 para recibir fentermina/topiramato o placebo. Se inició con 3,75 mg/23 mg diarios durante 14 días y se aumentó a 7,5 mg/46 mg. diariamente, y a 15 mg/92 mg si no se logró una pérdida de peso</p>	<p>al menos el 5% en su peso corporal con respecto al valor inicial. En el grupo que consumió fentermina/topiramato, la reducción del peso corporal fue acompañada de reducciones en la grasa visceral, el porcentaje de grasa corporal y mejora en el metabolismo de la glucosa. En el grupo que consumió fentermina/topiramato fue más común observar mareos, parestesias y sequedad bucal, aunque la mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados.</p>
--	--	---	--	--	-----------------------	---	---

						del 3% después de 12 semanas. Los resultados primarios fueron el cambio porcentual en el peso corporal desde el inicio hasta la semana 56.	
De Carvalho Porto G, Camões Vieito Padilha H, Bitencourt Santos G. / Research, Society and Development / 2021	28	Riscos causados pelo uso indiscriminado de medicamentos para emagrecer.	Revisión sistemática/ integrativa.	2a	NA	Revisión sistemática de 14 artículos, basada en estudios sobre la obesidad y su tratamiento centrándose en efectos adversos.	Los riesgos y efectos adversos a menudo no se revelan a los pacientes, lo que lleva a muchas personas, en su gran mayoría mujeres, a que crean en que hay una fórmula mágica para perder peso rápidamente usando medicamentos como solución. Se indican en esta revisión varios efectos secundarios a los que todo paciente está sujeto cuando usa los medicamentos para perder peso.
Grilo CM, Lydecker JA, Fineberg SK, Moreno JO, Ivezaj V, Gueorguieva R / The American Journal of	122	Naltrexone-Naltrexone-bupropion and behavior therapy, alone and combined, for binge-eating disorder: randomized	Ensayo clínico.	1	136 pacientes.	En un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado entre febrero de 2017 y febrero de 2021 con un	Los hallazgos respaldan la eficacia potencial de la naltrexona/bupropión para pacientes con trastorno alimentario compulsivo. En cuanto a la pérdida de peso, la naltrexona/bupropión no mostró diferencias significativas con respecto al placebo, y la pérdida de peso observada del 2,1% fue menor que la del 6,1%

Psychiatry / 2022		double-blind placebo- controlled trial.			<p>diseño factorial balanceado 2×2, 136 pacientes con trastorno alimentario compulsivo (trastorno por atracón) (81,6% mujeres; edad media: 46,5 años; IMC medio: 37,1) fueron asignados aleatoriamente a uno de cuatro tratamientos de 16 semanas: placebo (n=34), naltrexona-bupropión (n=32), pérdida de peso corporal + placebo (n=35) o pérdida de peso corporal + naltrexona-bupropión (n=35). En total, el 81,7% de los participantes</p>	reportada para la obesidad sin trastorno alimentario compulsivo.
----------------------	--	---	--	--	---	--

						completaron evaluaciones independientes posteriores al tratamiento.	
Lee M, Lauren BN, Zhan T, Choi J, Klebanoff M, Abu Dayyeh B, et al. / <i>Obes Sci Pract</i> / 2020	123	The cost-effectiveness of pharmacotherapy and lifestyle intervention in the treatment of obesity.	Modelización económica.	2	100 000 pacientes, de quienes el 75% eran mujeres y tenían una edad inicial de 40 años.	Se desarrolló un modelo de microsimulación para evaluar el costo-efectividad de siete farmacoterapias, además de la ausencia de tratamiento: intervención intensiva en el estilo de vida fentermina/topiramato (7,5/46 mg diarios), liraglutida (3,0 mg diarios), semaglutida (0,4 mg diarios), orlistat (120 mg tres veces al día), lorcaserina (10 mg dos veces al día) y fentermina	La fentermina resultó ser la más eficaz en la pérdida de peso en el primer año y fue el fármaco menos costoso. Tras el primer año, en comparación con otras terapias, la semaglutida se convirtió en la estrategia más eficaz de 3 a 5 años. La pérdida de peso con semaglutida solo fue superada por la fentermina en el estudio. A pesar de su eficacia, la semaglutida no logró una buena relación costo-eficacia debido a su elevado costo.

						(37,5 mg diarios).	
Kolli RT, Aoutla S, Jyothi N, Mohamed Kalifa MRH, Raju A, Cheenikkal Muralidharan K	72	Rebound or retention: a meta-analysis of weight regain after the discontinuation of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and other anti-obesity drugs.	Meta-análisis.	1	36 estudios	adultos con sobrepeso u obesidad, incluyendo subgrupos con factores de riesgo metabólicos, diabetes tipo 2, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) o recuperación de peso post-bariátrica.	El estudio revela que la magnitud de la recuperación de peso se correlaciona con la pérdida de peso inicial lograda, observándose el mayor efecto rebote tras el tratamiento con semaglutida. Adaptaciones biológicas como los cambios hormonales y la reducción del gasto energético impulsan este rebote, lo que subraya que la obesidad es una afección crónica que requiere un manejo continuo.
Acosta A, Camilleri M, Abu Dayyeh B, Calderon G, Gonzalez D, McRae A, et al. / Obesity (Silver Spring) / 2021	96	Selection of antiobesity medications based on phenotypes enhances weight loss: a pragmatic trial in an obesity clinic.	Ensayo pragmático no aleatorizado.	2	450 pacientes con obesidad.	Se estudiaron dos cohortes separadas: 1) caracterización y clasificación del fenotipo de obesidad (n=450 participantes); y 2) ensayo prospectivo y	Los fenotipos biológicos y conductuales esclarecen la heterogeneidad de la obesidad humana y pueden ser objeto de intervenciones farmacológicas para potenciar la pérdida de peso.

						pragmático de intervenciones farmacológicas adaptativas (AOM) guiado por fenotipo (n=84 casos y 228 controles).	
Fourie A, Julyan M, Mostert CS, du Plessis JM / SAMJ, S. Afr. Med. J. / 2023	79	Potential drug-drug interactions with phentermine among long-term phentermine consumers: a retrospective analysis.	Cohorte retrospectiva.	2	889 pacientes que recibieron fentermina LT entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2019. Se enumeraron los 20 fármacos que con mayor frecuencia pueden causar interacciones farmacológicas.	Se utilizó un diseño de estudio descriptivo, retrospectivo y cuantitativo de la revisión de la utilización de medicamentos.	Los pacientes que reciben terapia a largo plazo con fentermina en el sector privado de salud de Sudáfrica corren el riesgo de experimentar interacciones farmacológicas de moderadas a graves. Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) que pueden derivarse de estas interacciones farmacológicas son bastante serias y pueden ser perjudiciales para los pacientes afectados. Los médicos deben extremar la precaución al prescribir fentermina junto con otros fármacos que puedan causar interacciones farmacológicas.

					gicas y que se prescriben a pacientes que reciben fentermina a largo plazo.		
Xiang-Guo L, Chen L, Ziyi S, Xi Y / medRxiv / 2020	94	Efficacy and safety of phentermine/topiramate in adults with overweight or obesity: a meta-analysis and systematic review.	Preprint/E-videncia provisional.	No aplicable/provisional.	Adultos con problemas de sobrepeso u obesidad.	Revisión sistémica donde se seleccionaron términos MeSH (Medical Subject Headings) y términos de texto libre relacionados con fentermina/topiramato para buscar ensayos elegibles en PubMed, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y EMBASE hasta el 18 de abril de 2020.	La combinación de fentermina y topiramato redujo el peso corporal y fue bien tolerada. Sin embargo, aumentó el riesgo de efectos adversos relacionados con el sistema nervioso hasta cierto punto, aunque los síntomas no son graves. Se necesitan estudios clínicos y farmacológicos a largo plazo para comprender la eficacia y seguridad a largo plazo de la combinación de fentermina y topiramato.

Tak YJ, Lee SY / Curr Obes Rep / 2021	81	Long-term efficacy and safety of anti-obesity treatment: where do we stand?	Revisión narrativa.	5	NA	Revisión sistemática de medicamentos utilizados para el sobrepeso.	Se analizaron medicamentos de uso prolongado que reducen el peso. Dado que la morbilidad y mortalidad por obesidad han aumentado significativamente, el tratamiento farmacológico debe ser considerado como parte de una estrategia integral para el tratamiento de pacientes con sobrepeso u obesidad.
Song J-E, Ko H-J, Kim A-S / Drug Des Devel Ther / 2024	90	Comparison of the efficacy of anti-obesity medications in real-world practice.	Cohortes.	2	205 adultos de 19 a 65 años que tenían obesidad o sobrepeso con comorbilidades relacionadas con la obesidad.	Se revisaron retrospectivamente los historiales médicos de pacientes a quienes se les administró un único medicamento antiobesidad durante al menos seis meses, y se les realizó una medición de peso y un análisis completo de la composición corporal durante su primera visita. Se recopilaron datos clínicos a	Se comparó la eficacia de seis medicamentos antiobesidad (fentermina, fentermina/topiramato, liraglutida, naltrexona/bupropión, lorcaserina y orlistat), y se observó que todos ellos indujeron una pérdida de peso sustancial, sin cambios significativos en la masa muscular, durante un período de seis meses. El uso a corto plazo de fentermina y el uso a largo plazo de fentermina/topiramato o liraglutida resultaron ser terapias complementarias prácticas para la obesidad.

						los dos meses, cuatro meses y seis meses durante la administración de los medicamentos.	
Pérez-Cruz E, Guevara-Cruz M, Ortiz-Gutiérrez S, Luna-Camacho Y, Guzmán-Aguilar R, Briceño-Sáenz G, et al. / Med Princ Pract / 2022	124	Effect of phentermine on hepatic steatosis in bariatric surgery: a pilot study.	ECA-piloto.	2	64 adultos con un IMC >35 kg/m <sup>2</sup> seleccionados para cirugía bariátrica.	Ensayo piloto aleatorizado, controlado, doble ciego con 64 personas asignadas aleatoriamente a un grupo de fentermina (15 mg una vez al día) o a un grupo placebo durante ocho semanas. Ambos grupos siguieron una dieta hipocalórica (500 calorías/día) y un programa de ejercicio individualizado.	La fentermina disminuyó la proporción de individuos con esteatosis hepática en un 19%, y promovió una pérdida de masa grasa más significativa en kilogramos entre los candidatos a cirugía bariátrica.

<p>Kwon Y-J, Lee H, Nam CM, Chang H-J, Yoon Y-R, Lee HS, et al. / Metab Syndr Obes / 2021</p>	<p>88</p>	<p>Effects of orlistat/phentermine versus phentermine on vascular endothelial cell function in obese and overweight adults: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial.</p>	<p>Ensayo clínico.</p>	<p>1</p>	<p>114 pacientes con un índice de masa corporal <math>\geq 30</math> (obesidad) o <math>\geq 27</math> (sobrepeso) y comorbilidades relacionadas con el peso.</p>	<p>Ensayo clínico de 12 semanas, doble ciego y controlado con placebo. Se asignó aleatoriamente a los pacientes en una proporción 1:1 a recibir orlistat (120 mg) tres veces al día y fentermina (37,5 mg) una vez al día, o placebo tres veces al día y fentermina (37,5 mg) una vez al día.</p>	<p>La combinación de orlistat y fentermina mejoró significativamente la función de las células endoteliales vasculares en comparación con la fentermina sola. El orlistat podría tener efectos beneficiosos en la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular, especialmente en pacientes con sobrepeso y obesidad que presentan comorbilidades.</p>
<p>Tronieri JS, Ghanbari E, Chevinsky J, LaFata EM, Minnick AM, Rajpal S, et al. / Nat Med / 2025</p>	<p>89</p>	<p>Anti-obesity medication for weight loss in early nonresponders to behavioral treatment: a randomized controlled trial.</p>	<p>Ensayo clínico.</p>	<p>1</p>	<p>147 adultos con un índice de masa corporal <math>\geq 31</math> <math>\text{kg m}^{-2}</math> (<math>\geq 28</math> <math>\text{kg m}^{-2}</math> con comorbilidad)</p>	<p>Ensayo aleatorizado de 24 semanas.</p>	<p>Desde la semana 0 hasta la semana 24, los pacientes que no respondieron tempranamente y que fueron asignados a terapia conductual + medicamentos para obesidad tuvieron una reducción porcentual media (<math>\pm</math> error estándar) significativamente mayor en el peso corporal de aleatorización de <math>5,9 \pm 0,7</math> % en comparación con la reducción de <math>2,8 \pm</math></p>

					relacionada con la obesidad).		0,7 % en aquellos asignados a terapia conductual + placebo.
McGowan B, Ciudin A, Baker JL, Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, et al. / Nat Med / 2025	97	A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of pharmacological treatments for obesity in adults.	Meta-análisis.	1	Adultos mayores de 18 años con obesidad o sobrepeso, con tratamiento de al menos 48 semanas.	Se incluyendo ensayos controlados aleatorizados con una duración mínima de 48 semanas. para comparar la eficacia y la seguridad de los tratamientos en diversos subgrupos de pacientes.	Los hallazgos sugieren que, si bien todos los medicamentos para el control de obesidad causaron una pérdida de peso significativamente mayor que el placebo, los medicamentos más recientes, como la semaglutida y la tirzepatida, mostraron una pérdida de peso superior al 10% y ofrecieron beneficios adicionales específicos para ciertas comorbilidades. En última instancia, el análisis subraya la necesidad de individualizar la selección de medicamentos para el control de obesidad basándose en los objetivos del paciente y sus complicaciones de salud específicas.
Patel JP, Hardaswani D, Patel J, Saiyed F, Goswami RJ, Saiyed TI, et al. / Cureus /2025	125	Comparative effectiveness of semaglutide, liraglutide, orlistat, and phentermine for weight loss in obese individuals: A	Mezcla diseños (ensayos controlados aleatorizados, estudios retrospectivos, revisiones narrativas).	2a	NA	Estudio de artículos publicados en revistas revisadas por pares, estudios con participantes adultos con sobrepeso u obesidad, ensayos que	La semaglutida demuestra una eficacia superior en la pérdida de peso, logrando el mayor porcentaje de reducción de peso y beneficios cardiometabólicos adicionales. La liraglutida es eficaz, pero menos potente y requiere administración diaria. La fentermina ofrece beneficios a corto plazo, pero genera preocupación por la dependencia y los riesgos cardiovasculares. El orlistat proporciona una pérdida de peso

		systematic review.				evaluaban la pérdida de peso, las mejoras metabólicas y los perfiles de seguridad, así como ensayos clínicos y artículos de revisión publicados entre 2000 y 2024.	modesta, pero tiene efectos secundarios gastrointestinales que pueden afectar la adherencia al tratamiento.
Liu L, Li Z, Ye W, Peng P, Wang Y, Wan L, et al. / EClinicalMedicine / 2025	91	Safety and effects of anti-obesity medications on weight loss, cardiometabolic, and psychological outcomes in people living with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis.	Meta-análisis.	1	112515 participantes con sobrepeso u obesidad.	Ensayos controlados aleatorizados que evaluaban farmacoterapias para la pérdida de peso aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el	Con una evidencia de certeza moderada se sugiere que la tirzepatida es el fármaco más eficaz para la pérdida de peso, seguida de la semaglutida. Osumili también reportó reducciones significativamente mayores en el peso corporal con tirzepatida en comparación con la semaglutida. Además, el estudio indicó que las terapias combinadas con naltrexona/bupropión y fentermina/topiramato fueron más eficaces para la reducción de peso que las monoterapias, siendo la fentermina/topiramato más eficaz que la naltrexona/bupropión.

						tratamiento del sobrepeso o la obesidad.	
Silverii G, Monami M, Rotella F, Luca M, Viozzi T, Barazzoni R, et al. / Diabetes, Obesity and Metabolism. / 2025	126	Weight-reducing treatments are associated with an improvement in depression, functional health status, and quality of life: a meta-analysis of randomized controlled trials.	Meta-análisis.	1	NA	Metaanálisis de ensayos aleatorizados realizados para la pérdida de peso, en los que la pérdida de peso al final del estudio fue superior al 5% en el grupo de intervención e inferior al 5% en el grupo de control, obtenida mediante cualquier intervención quirúrgica, endoscópica o farmacológica aprobada por la EMA. Los criterios de valoración fueron la	La pérdida de peso se asoció con un menor riesgo de depresión mayor y de depresión general; en los análisis de subgrupos, una pérdida de peso superior al 10% se asoció con una menor incidencia de depresión que una pérdida de peso menor. No se detectó diferencia en la incidencia de ansiedad de eventos adversos psiquiátricos graves y generales ideas suicidas o suicidio.

						incidencia de eventos adversos psiquiátricos generales y específicos.	
Gasoyan H, Pfoh E, Schulte R, Le P, Rothberg M. / Obesity / 2023	95	Early- and later-stage persistence with antiobesity medications: a retrospective cohort study.	Estudio de cohorte retrospectivo.	2	1911 pacientes mayores de 18 años con obesidad, de los estados de Ohio y Florida.	Los datos se obtuvieron de los registros electrónicos de salud de la Clínica Cleveland en sus sedes de Ohio y Florida, desde el 1 de enero de 2015 hasta el 28 de julio de 2023.	Este estudio indica uno de los efectos secundarios de algunos medicamentos para tratar la obesidad como lo son semaglutida, naltrexona-bupropión y fenterminatopiramato. En este caso se estudia la persistencia de otitis media aguda al tomar estos medicamentos.
Su P-H, Huang Y-N, Chen J-C, Li P-H, Hsu M-Y, Cheng C-W, et al. / Research Square / 2025	127	A 2-years comparative analysis of Tirzepatide, Semaglutide, Qsymia, Contrave, and Phentermine on ocular health in individuals with obesity: a propensity-score	Estudio de cohorte retrospectivo.	2	Casi cinco millones de personas no diabéticas con obesidad.	Se utilizo la Red Colaborativa TriNetX de EE. UU., una base de datos integral que contiene registros electrónicos de salud anonimizados de más de 66 organizaciones	El estudio proporciona evidencia de que los nuevos medicamentos contra la obesidad, en particular la tirzepatida y la semaglutida ofrecen una protección ocular superior en comparación con tratamientos establecidos como Qsymia, Contrave y Fentermina en individuos con obesidad, pero sin diabetes.

		matched cohort study.				de atención médica en todo Estados Unidos de América. Esta base de datos abarca a más de 100 millones de pacientes y proporciona información exhaustiva sobre datos demográficos.	
Prajapati NB, Mehta YD, Bhavesh SK, Malhotra SD, Sayiri S, Ch SL, et al. / Org.in. / 2023	92	Efficacy of anti-obesity agents: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials	Meta-análisis.	1	NA	28 estudios que incluyen ensayos controlados aleatorios centrados en pacientes obesos que reciben bupropión/naltrexona o Liraglutide u Orlistat o Fentermina/ Topiramato o Semaglutida versus placebo.	Se obtiene información sobre la eficacia, La buprenorfina/ naltrexona, la Liraglutide y la Semaglutida pueden considerarse opciones de tratamiento eficaces para la reducción de peso, pero deben considerarse cuidadosamente los perfiles de seguridad y los posibles efectos secundarios de estos medicamentos al tomar decisiones de tratamiento.

<p>Bays HE, Hsia DS, Nguyen LT, Peterson CA, Varghese ST / Obes Pillars / 2024</p>	<p>93</p>	<p>Effects of phentermine / topiramate extended-release, phentermine, and placebo on ambulatory blood pressure monitoring in adults with overweight or obesity: a randomized, multicenter, double-blind study.</p>	<p>Estudio clínico aleatorio, multicéntrico y doble ciego.</p>	<p>1</p>	<p>565 adultos con sobrepeso u obesidad.</p>	<p>Estudio controlado con placebo y con comparador activo, que evaluó el efecto de Fent/TPM (15 mg de fentermina y 92 mg de topiramato), 30 mg de fentermina y placebo (en una proporción de aleatorización 1:1:1) sobre las lecturas de presión arterial mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial. Los tratamientos del estudio se administraron por vía oral una vez al día (por la</p>	<p>El tratamiento con PHEN/TPM redujo la presión arterial sistólica media desde el inicio hasta la semana ocho, medida mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 horas, en comparación tanto con placebo como con la monoterapia con fentermina 30 mg.</p>
--	-----------	--	--	----------	--	---	---

						mañana) durante ocho semanas.	
Zhang Y-Q, Min HK, Hong E, Yu E, Gu SM, Yoon SS, et al. / Biomed Pharmacother / 2023	128	Abused drug-induced intracranial self-stimulation is correlated with the alteration of dopamine transporter availability in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of mice.	Estudio preclínico.	2	Ratones C57BL/6N de siete semanas de edad.	Se realizaron experimentos de autoestimulación intracraneal (ICSS), con varias sustancias como la fentermina y luego se obtuvieron imágenes ex vivo.	En este estudio se evaluó el potencial de dependencia de diversas drogas, entre ellas la fentermina, mediante el modelo de autoestimulación intracraneal (ICSS). Se exploró la relación entre el modelo ICSS, la disponibilidad del transportador de dopamina (DAT) y los niveles extracelulares de dopamina. Se reveló que la fentermina presentó baja actividad en la inducción de la conducta de búsqueda de recompensa.
Davidson A, Inteso C, Rossman N, Larson T, Dudzinski K / JAPhA Pract Innov / 2025	129	Efficacy of GLP-1 agonists vs. other weight management medications in obese and overweight patients.	Estudio de cohorte retrospectivo.	2	112 adultos (de 18 a 65 años)	Pacientes adultos (de 18 a 65 años) que recibieron un medicamento para el control de peso prescrito por un farmacéutico de atención	Se encontró que 50,9% de los adultos tratados con un agonista del GLP-1 lograron una pérdida de peso del 5% en comparación con el 30,9% en aquellos tratados con un fármaco distinto de GLP-1 como fentermina/topiramato

						primaria entre el 1 de junio de 2022 y el 1 de junio de 2023 en Corewell Health Medical Group en el oeste de Michigan.	
Kelly AS, Bensignor MO, Hsia DS, Shoemaker AH, Shih W, Peterson C, et al. / NEJM Evid / 2022	87	Phentermine/topiramate for the treatment of adolescent obesity.	Estudio clínico aleatorizado, doble ciego.	1	325 participantes.	El estudio se realizó del 2 de mayo de 2019 al 16 de abril de 2021, con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de dos dosis de PHEN/TPM (7,5 mg/46 mg y 15 mg/92 mg) administradas por vía oral una vez al día durante 56 semanas, como complemento a la terapia de modificación del estilo de vida,	La combinación de fentermina/topiramato tanto en dosis medias como altas, produjo una reducción estadísticamente significativa del IMC y tuvo un impacto favorable en los niveles de triglicéridos y colesterol HDL en adolescentes con obesidad.

						para el control del peso en adolescentes con obesidad.	
Garcia L, Rivas H, Morton J / Obes Sci Pract / 2025	130	Utilization of low-dose phentermine for weight loss prior to metabolic and bariatric surgery: a prospective, randomized, and placebo-controlled trial.	Ensayo aleatorio prospectivo.	1	53 participantes.	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, controlado y doble ciego, realizado en un centro médico académico. Los pacientes fueron sometidos a bypass gástrico laparoscópico en manga. Se recopilaron datos antropométricos y serológicos durante la consulta inicial y en dos visitas de seguimiento. Lomaira es una formulación de	Este estudio investigó el impacto de una dosis baja de fentermina (Lomaira) sobre la pérdida de peso preoperatoria de pacientes sometidos a cirugía metabólica y bariátrica. Los resultados de este estudio sugieren que los pacientes asignados a un tratamiento de 14 semanas con Lomaira lograron una mayor pérdida de peso en comparación con los pacientes que tomaron un placebo.

						fentermina de baja dosis. Los pacientes tomaron comprimidos de 8 mg tres veces al día durante 14 semanas.	
--	--	--	--	--	--	--	--

Fuente: elaboración propia, 2026

