



UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES - U.D.C.A.

VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIONES

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

TRABAJO DE GRADO

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE EVENTOS ADVERSOS CON ORLISTAT
REPORTADOS AL PROGRAMA MUNDIAL DE FARMACOVIGILANCIA DE
UPPSALA 1994-2018**

Angie Carolina Marín Espinosa

Julieth Paola Rodríguez Bohórquez

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES - U.D.C.A

VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIONES

PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

PROYECTO DE TRABAJO DE GRADO

BOGOTÁ D.C, COLOMBIA

2018



**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE EVENTOS ADVERSOS CON ORLISTAT
REPORTADOS AL PROGRAMA MUNDIAL DE FARMACOVIGILANCIA DE
UPPSALA 1994-2018**

**Angie Carolina Marín Espinosa
Julieth Paola Rodríguez Bohórquez**

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de:
Químico Farmacéutico**

**Director trabajo de grado: Juan Sebastián Sabogal Carmona
Químico Farmacéutico
Magister en Toxicología**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES - U.D.C.A
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIONES
PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA
PROYECTO DE TRABAJO DE GRADO
BOGOTÁ D.C, COLOMBIA
2018**

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Dios por permitirme culminar con mi carrera profesional, por ser mi guía en los momentos más difíciles; a mis padres y hermana por brindarme su apoyo incondicional siempre, a nuestro director de tesis Juan Sebastián Sabogal y a cada uno de los docentes que de una u otra manera me ayudaron a formarme como profesional.

Angie Carolina Marín Espinosa

En primera instancia agradezco a Dios por brindarme la oportunidad de estudiar la carrera que siempre quise, por estar presente en mi vida en cada aspecto de ella; a mi familia, entre ellos principalmente mis padres y hermano quienes han sido mi impulso para lograr cada meta propuesta; a cada docente que hizo parte de mi formación como profesional y especialmente a nuestro director de tesis Juan Sebastián Sabogal por ser nuestra guía, por su dedicación y tiempo para poder llevar a cabo nuestro trabajo de grado. Por último, agradezco a Juan Manuel Blanco por ser más que mi pareja, el apoyo y motivación en cada paso de mi vida, y especialmente a mi hija Emily Blanco Rodríguez por ser el motor e inspiración de cada proyecto.

Julieth Paola Rodríguez Bohórquez

ABREVIATURAS

DCI	Denominación común internacional
EAM	Eventos adversos a medicamentos
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IMC	Índice de masa corporal
OMS	Organización Mundial de la Salud
PRM	Problemas relacionados con medicamentos
RAM	Reacción adversa a medicamento
TG	Triglicéridos

Tabla de contenido

ABREVIATURAS	4
LISTA DE TABLAS	7
LISTA DE FIGURAS	7
LISTA DE GRÁFICAS	7
GLOSARIO	8
1 INTRODUCCIÓN	12
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo general.....	15
2.2 Objetivos específicos	15
3 MARCO TEÓRICO	16
3.1 ANATOMÍA DEL SISTEMA DIGESTIVO	16
3.1.1 Jugo pancreático y enzimas digestivas.....	17
3.1.2 Digestión y absorción de los lípidos	17
3.1.3 Tejido adiposo.....	18
3.1.3.1 Tejido adiposo multilocular o pardo.....	19
3.1.3.2 Tejido adiposo unilocular	19
3.2 SOBREPESO Y OBESIDAD.....	20
3.2.1 SOBREPESO Y OBESIDAD EN NIÑOS	21
3.2.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD Y EL SOBREPESO	21
3.2.3 PREVALENCIA DE OBESIDAD Y SOBREPESO MUNDIAL	23
3.2.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD Y EL SOBREPESO.....	24
3.2.5 CLASIFICACIÓN DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD	25
3.2.6 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL SOBREPESO Y OBESIDAD...	26
3.3 ORLISTAT	26
3.3.1 GENERALIDADES.....	26
3.3.1.1 Propiedades fisicoquímicas.....	26
3.3.1.2 Historia.....	27
3.3.2 FARMACOCINÉTICA	28
3.3.2.1 Absorción.....	28
3.3.2.2 Distribución	29
3.3.2.3 Biotransformación	29
3.3.2.4 Eliminación.....	29
3.3.3 FARMACODINAMIA	29
3.3.3.1 Mecanismo de acción.....	29
3.3.3.2 Interacciones	32
3.3.3.3 Indicaciones	33
3.3.3.4 Precauciones y advertencias	33
3.3.3.5 Contraindicaciones.....	33
3.3.3.6 Sobredosificación.....	34

3.3.3.7	Eventos adversos.....	34
3.4	FARMACOVIGILANCIA	36
3.4.1	FALLO TERAPÉUTICO.....	37
3.4.3	PROGRAMA DE MONITORIZACIÓN INTERNACIONAL DE MEDICAMENTOS	37
3.4.4	DESCRITORES DE EVENTOS ADVERSOS WHOART	39
3.4.5	FARMACOVIGILANCIA EN AMÉRICA LATINA.....	40
3.4.6	FARMACOVIGILANCIA EN COLOMBIA	40
4	MATERIALES Y MÉTODOS	42
4.1	Tipo de estudio.....	42
4.2	Diseño de investigación	42
4.3	Muestra	42
4.4	Variables	42
4.5	Procesamiento de la muestra.....	42
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	43
5.1	Número de reportes anuales.....	43
5.2	Número de reportes por sexo	44
5.3	Número de reportes por grupo de edad.....	46
5.4	Número de reportes por distribución geográfica	48
5.5	Clasificación de los reportes	51
5.6	Reportes de eventos adversos por Whoart	53
6	CONCLUSIONES	59
7	RECOMENDACIONES.....	60
8	IMPACTO ESPERADO.....	61
9	BIBLIOGRAFÍA	62
10	ANEXOS	69
11	REFERENCIAS	138

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA OBESIDAD POR IMC SEGÚN LA OMS	25
TABLA 2. EVENTOS ADVERSOS DOCUMENTADOS.....	35
TABLA 3. CLASE SISTEMA/ÓRGANO WHOART.....	39
TABLA 4. REPORTE DE LOS PRIMEROS 20 EVENTOS ADVERSOS CON MAYOR NÚMERO DE REPORTE PARA ORLISTAT, ENTRE LOS AÑOS DE 1994 A 30 DE MARZO DE 2018	51
TABLA 5. REPORTE POR WHOART DE EVENTOS ADVERSOS CON ORLISTAT, A NIVEL MUNDIAL, EN LOS AÑOS DE 1994 – 2018.....	54

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. PROCESO DE DIGESTIÓN DE LÍPIDOS	18
FIGURA 2. TEJIDO ADIPOSEO MULTILOCULAR (PARDO) SUBDIVIDIDO EN LOBULILLOS (MONO RHESUS). TABIQUE DE TEJIDO CONJUNTIVO. MÉTODO DE GOLDNER; 250 X.....	19
FIGURA 3. ADIPOCITOS UNILOCULARES CON SU INCLUSIÓN LIPÍDICA. (MESENTERIO HUMANO). TINCIÓN DE ROJO CON EL COLORANTE SUDÁN.....	19
FIGURA 4. VALORES DE ÍNDICE DE MASA CORPORAL DE ACUERDO CON EL ESTADO DE LA PERSONA	20
FIGURA 5. TENDENCIAS MEDIAS DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) ENTRE LOS ADULTOS	22
FIGURA 6. PREVALENCIA DE OBESIDAD A NIVEL MUNDIAL	23
FIGURA 7. PREVALENCIA DE SOBREPESO A NIVEL MUNDIAL	24
FIGURA 8. ESTRUCTURA QUÍMICA LIPSTATINA.....	27
FIGURA 9. ESTRUCTURA QUÍMICA TETRAHIDROLIPSTATINA (ORLISTAT)	27
FIGURA 10. PROCESO GENERAL DE ACCIÓN DEL ORLISTAT	30

LISTA DE GRÁFICAS

GRÁFICA 1. NÚMERO DE EVENTOS ADVERSOS ANUALES DE ORLISTAT A NIVEL MUNDIAL EN LOS AÑOS DE 1994- A 30 DE MARZO DE 2018	43
GRÁFICA 2. NÚMERO DE EVENTOS ADVERSOS POR SEXO DE ORLISTAT A NIVEL MUNDIAL EN LOS AÑOS DE 1994 – 2018.....	45
GRÁFICA 3. NÚMERO DE EVENTOS ADVERSOS POR EDAD DE ORLISTAT A NIVEL MUNDIAL EN LOS AÑOS 1994 – A 30 DE MARZO DE 2018.....	47
GRÁFICA 4. NÚMERO DE EVENTOS ADVERSOS POR DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA A NIVEL MUNDIAL EN LOS AÑOS DE 1994 – 2018.....	48
GRÁFICA 5. CLASIFICACIÓN DE LOS PRIMEROS 20 EVENTOS ADVERSOS CON MAYOR NÚMERO DE REPORTE PARA ORLISTAT, ENTRE LOS AÑOS DE 1994 A 30 DE MARZO DE 2018	52
GRÁFICA 6. CLASIFICACIÓN SUB- WHOART. ALTERACIONES DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL	55
GRÁFICA 7. CLASIFICACIÓN SUB- WHOART. ALTERACIONES GENERALES.....	56

GLOSARIO

Ácidos grasos: Son ácidos orgánicos monoenoicos, que se encuentran presentes en las grasas, raramente libres, son generalmente de cadena lineal y tienen un número par de átomos de carbono, tienen en un extremo de la cadena un grupo carboxilo. Los ácidos grasos como tales (ácidos grasos libres) son poco frecuentes en los alimentos, y además son generalmente producto de la alteración lipolítica. Sin embargo, son constituyentes fundamentales de la gran mayoría de los lípidos (Calvo, 2018).

Ácidos grasos saturados: Son cadenas lineales hidrocarbonadas que presentan enlace simple entre los átomos de carbono. Los ácidos grasos saturados más comunes son los de 14, 16 y 18 átomos de carbono. Dada su estructura, los ácidos grasos saturados son sustancias extremadamente estables desde el punto de vista químico (Calvo, 2018).

Ácidos grasos insaturados: Los ácidos grasos insaturados tienen en la cadena dobles enlaces, en un número que va de 1 a 6. En los ácidos grasos habituales, es decir, en la inmensa mayoría de los procedentes del metabolismo eucariota que no han sufrido un procesamiento o alteración químicos, los dobles enlaces están siempre en la configuración cis (Calvo, 2018).

Base de datos de Farmacovigilancia: Sistema informático que permite registrar notificaciones de sospechas de reacciones adversas, una vez evaluadas y codificadas, y generar alertas o señales (ANMAT, 2012).

Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC): Sistema de codificación de los principios activos, según el órgano o sistema en el que actúan y sus propiedades terapéuticas, farmacológicas y químicas. Las drogas se clasifican en grupos en cinco niveles diferentes. El primer nivel incluye 14 grandes grupos de sistemas/órganos. Cada uno de estos grupos (primer nivel) está subdividido hasta cuatro niveles más; el segundo y el tercer nivel forman subgrupos farmacológicos y terapéuticos; el cuarto determina subgrupos terapéutico/farmacológico/químicos, y el quinto designa cada fármaco (ANMAT, 2012).

Dieta hipocalórica: Un tipo de dieta que se basa en limitar y restringir el consumo diario de calorías, de forma que no se alcance el mínimo recomendado para la persona. En este sentido, la dieta hipocalórica debe cumplir una serie de requerimientos como son composición equilibrada, en donde se cumple las necesidades básicas de nutrición y ser económica. (Escofet, 1994)

Efecto secundario. Efecto que no surge como consecuencia de la acción farmacológica primaria de un medicamento, sino que constituye una consecuencia eventual de esta acción, por ejemplo, la diarrea asociada con la alteración del equilibrio de la flora bacteriana normal que es producto de un tratamiento antibiótico. En sentido estricto, este término no debe emplearse como sinónimo de efecto colateral (ANMAT, 2012).

Efecto colateral: Cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que se produzca con dosis normales utilizadas en el hombre, y que esté relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento. Los elementos esenciales en esta definición son la naturaleza farmacológica del efecto, que el fenómeno no es intencionado y que no existe sobredosis evidente (ANMAT, 2012).

Enzimas pancreáticas: Las enzimas pancreáticas son químicos naturales que ayudan a descomponer grasas, proteínas y carbohidratos. El páncreas secreta diariamente cerca de 8 tazas de jugo pancreático en el duodeno, la parte del intestino delgado que se conecta con el estómago. Este fluido contiene las enzimas pancreáticas y también ayuda a neutralizar el ácido producido por el estómago en el momento en que entra en el intestino delgado. (The Pancreatic Cancer Action Network, 2018).

Evento adverso: Cualquier suceso médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con dicho tratamiento. En este caso ocurre la coincidencia en el tiempo sin ninguna sospecha de una relación causal (ANMAT, 2012).

Esteatorrea: Presencia de materia grasa en las heces a consecuencia de una mala digestión (déficit de lipasa) o de una malabsorción intestinal, debida a una alteración de la pared intestinal o a un sobrecrecimiento bacteriano intestinal (Clínica Universidad de Navarra, 2015).

Erupción: Alteración en la coloración y la textura de la piel. Si este cambio en la piel es repentino la erupción cutánea se denomina exantema. Los exantemas pueden tener muchas causas, ser muy diferentes y aparecer en diferentes zonas del cuerpo (Rodelgo, 2016).

Fármaco: Cualquier sustancia administrada para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para modificar una o más funciones fisiológicas (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).

Farmacoepidemiología: Es el estudio del uso y efecto de los medicamentos en un número elevado de personas, empleando los conocimientos, métodos y razonamientos de la epidemiología, teniendo como componentes los estudios de utilización de medicamentos y la farmacovigilancia (Ministerio de la protección social, 2005).

Farmacovigilancia: Es la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos (Ministerio de la protección social, 2005).

Fármacos anorexígenos: Son fármacos que reducen el apetito. Se encuentran dos tipos de fármacos para reducir el apetito según el neurotransmisor cerebral sobre el que ejercen su acción: los noradrenérgicos y los serotoninérgicos (Martín & Antón, 2002).

Índice de masa corporal (IMC): Indicador de la relación entre peso y talla que permite identificar casos de sobrepeso y obesidad en adultos; este se calcula dividiendo el peso de la persona en kilogramos por el cuadrado de su talla en metros (Kg/m^2). En el caso de niños, se identifica por medio de patrones establecidos, en donde se identifica las desviaciones por encima del patrón. (Reporte Obesidad y Sobrepeso. OMS. 2017)

Jugo pancreático: El jugo pancreático es la secreción exocrina del páncreas, secretada por los ácidos pancreáticos y vertido mediante el conducto pancreático en el colédoco y de ahí a la segunda porción del duodeno. La composición química del jugo pancreático se compone de agua, sales minerales, bicarbonato de sodio y diversas enzimas (García Girón, 2014)

Lípidos: Sustancias insolubles en agua y solubles en solventes orgánicos, constituidas especialmente por ésteres de los ácidos grasos. Este término incluye triglicéridos, fosfolípidos, glicolípidos, ceras y esteroides (Ministerio de la Protección Social, 2011).

Lipasa pancreática: La lipasa es una enzima digestiva producida por el páncreas. Desempeña un papel esencial en la digestión de las grasas mediante la transformación de triglicéridos en glicerol y en ácidos grasos. Un aumento excesivo de los niveles de lipasa puede indicar pancreatitis (Hirsch, 2017).

Medicamento: Es aquel preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares presentado bajo forma farmacéutica, que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).

Notificación: La comunicación de una sospecha de reacción adversa a un medicamento, a un centro de farmacovigilancia procurando los medios necesarios en cada caso para mantener la confidencialidad de los datos (ANMAT, 2012).

Obesidad: La obesidad es un trastorno crónico caracterizado por un exceso de tejido adiposo, que se debe a una ingesta calórica que excede de forma mantenida las necesidades metabólicas normales del organismo (COFGRANADA, 2010).

Obesidad androide: Es aquel tipo de obesidad donde predomina la grasa en el abdomen, central o troncular, más frecuente en varones. (COFGRANADA, 2010)

Obesidad ginoide: O también llamada periférica, es más frecuente en mujeres, la grasa se acumula en caderas y muslos. (COFGRANADA, 2010)

Quimo: El quimo es una masa de consistencia semisólida generada por el bolo alimenticio en el estómago, mediante la acción de los jugos gástricos y los movimientos de contracción realizada por las paredes musculares del estómago. El quimo se aloja en el estómago. La utilidad del quimo en la digestión es que posee las proteínas ingeridas en la alimentación y los jugos gástricos combinados, que más tarde pasan al intestino delgado (Lama Panigua, 2017).

Reacción adversa a Medicamentos (RAM): Según la OMS, “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”. Respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en los seres humanos. En esta descripción es importante ver que se involucra la respuesta del paciente, que los factores individuales pueden tener un papel importante y que el fenómeno es nocivo (una respuesta terapéutica inesperada, por ejemplo, puede ser un efecto colateral pero no ser una reacción adversa) (ANMAT, 2012).

Seguridad: Característica de un medicamento que puede usarse con una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos injustificables. La seguridad de un medicamento es, por lo tanto, una característica relativa, y en farmacología clínica su medición es problemática por la falta de definiciones operativas y por razones éticas y legales (ANMAT, 2012).

Sobrepeso: Es la condición en la que una persona pesa más de lo considerado normal para su altura, edad y sexo. Se considera que una persona tiene sobrepeso cuando su IMC se encuentra entre 25 y 29,9 (Moreno, 2012).

Triacilgliceroles: Son una importante reserva energética para el organismo. Se almacenan especialmente en las células del tejido graso, los adipocitos, en forma insoluble. Allí están sujetas a un continuo proceso de digestión y biosíntesis (Koolman & Röhm, 2004).

Triglicéridos: Un triglicérido está compuesto de tres ácidos grasos esterificados unidos a una molécula de glicerol; éstos pueden variar en la longitud de la cadena y en el grado de saturación. (Velásquez, 2006)

Uppsala Monitoring Centre (UMC): Centro Internacional de Monitoreo de Medicamentos de Uppsala dependiente de la OMS (ANMAT, 2012).

WHO-ART (WHO Adverse Reaction Terminology): Diccionario de terminología que contiene un sistema de codificación de eventos adversos de medicamentos (ANMAT, 2012).

1 INTRODUCCIÓN

La obesidad según Escalante, C. & Setién, A. (1996) es un “Trastorno crónico caracterizado por un exceso de tejido adiposo, que se debe a una ingesta calórica que excede de forma mantenida las necesidades metabólicas normales del organismo”; es la alteración nutricional más frecuente en los países occidentales; según un reporte de la OMS en 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos, el 39% de los adultos de 18 o más años (un 39% de los hombres y un 40% de las mujeres) tenían sobrepeso y en general, alrededor del 13% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesos (Reporte Obesidad y Sobrepeso. OMS. 2017).

Si bien el sobrepeso y la obesidad se consideraban antes un problema propio de los países de ingresos altos, actualmente ambos trastornos aumentan en los países de ingresos bajos y medianos, en particular en los entornos urbanos. La prevalencia del sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes (de 5 a 19 años) ha aumentado de manera alarmante, del 4% en 1975 a más del 18% en 2016. En África, el número de menores de 5 años con sobrepeso ha aumentado cerca de un 50% desde el año 2000. En 2016, cerca de la mitad de los niños menores de cinco años con sobrepeso u obesidad vivían en Asia. En 2016 había más de 340 millones de niños y adolescentes (de 5 a 19 años) con sobrepeso u obesidad (Reporte Obesidad y Sobrepeso. OMS. 2017).

Es por ello considerado como uno de los problemas de salud pública más importantes, ya que aparte del estigma social que impone, es un factor de riesgo de diversas enfermedades como hipertensión, diabetes mellitus, colelitiasis, dislipemias, enfermedades coronarias entre otras (Escalante, C. & Setién, A. 1996).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) los costos de la enfermedad en diferentes países considerados en desarrollo o industrializados, representan entre el 2 y el 7% del presupuesto total de la salud pública; relacionado en gran parte a que los individuos con sobrepeso requieren mayores dosis de medicación, mayor número de consultas y más días de seguimiento que personas consideradas no obesas, incluso con patologías no relacionadas con la obesidad. Los mayores gastos incluyen costos de medicamentos para las patologías asociadas a la obesidad y costos de internación. En conclusión, la obesidad, especialmente la severa y mórbida, tiene un efecto muy significativo en el aumento en los costos en salud y en el ausentismo laboral por efecto directo (Bellini, A. & otros. 2012).

Una alternativa para el tratamiento de la obesidad se plantea en el uso de fármacos que actúan en la supresión del apetito o disminuyendo en un porcentaje la absorción de grasa para el tratamiento de la obesidad, ya que puede ser eficaz en el mantenimiento de estos objetivos al disminuir parcialmente la hiperfagia o la compulsión que caracterizan a muchos de los pacientes obesos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el uso de estos fármacos está reservado para pacientes considerados obesos o con sobrepeso, con índices de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² (obesidad), o mayor de 27 kg/m² (sobrepeso) si existe además algún otro factor de riesgo vascular asociado. (Cuatrecasas & Formiguera 2000)

Un ejemplo de fármaco, que actúa disminuyendo la absorción de grasa, es el Orlistat (tetrahidrolipstatina), un derivado hidrogenado de la lipstatina que es producida por la bacteria *Streptococcus toxytricini*; es un inhibidor específico de la lipasa pancreática, enzima clave en la digestión de los triglicéridos provenientes de la alimentación. (Guerrero, D. 2006) En condiciones fisiológicas normales, la totalidad de los triglicéridos aportados por la alimentación son hidrolizados por una enzima, la lipasa pancreática que posteriormente se convierte a 2-monoacilglicerol (2-MAG) y ácidos grasos libres, estos penetran libremente al enterocito y son sintetizados nuevamente a triglicéridos para incorporarse a los quilomicrones e ir al interior del organismo. La administración de Orlistat a la dosis terapéutica común (120mg), inhibe la digestión del 30% de los triglicéridos de la alimentación, lo que genera la ausencia de hidrólisis y por lo tanto la imposibilidad de que sean absorbidos, estos triglicéridos no se absorben y son eliminados en las heces fecales, reduciendo de manera importante el aporte calórico de la alimentación. En cuanto al tratamiento farmacológico para esta enfermedad se debe apoyar en el cumplimiento de una dieta baja en calorías, aumento de la actividad física y modificación de la conducta alimentaria del paciente. Sin embargo, en muchos casos, suele ser ineficaz a largo plazo por diversas razones (Guerrero, D. 2006).

A través de diversos estudios se ha demostrado que el Orlistat presenta una eficacia significativa para el tratamiento de esta enfermedad, no obstante, presenta un gran número de eventos adversos. El medicamento Orlistat no se absorbe en circulación sistémica, y su mecanismo de acción es enteramente luminal, absorbiéndose menos del 1% del fármaco, lo que genera que sus efectos secundarios se presenten en su gran mayoría, a nivel gastrointestinal (Guerrero, D. 2006).

La eficacia de este fármaco fue demostrada con los resultados publicados del Orlistat Multicentre Study (Rissanen, L., Andersen, A., Boldrin, T., Golay, M., et al. 1998), en donde también se observaron los efectos secundarios más frecuentes de Orlistat; entre estos se destaca: heces oleosas, urgencia fecal y en algunos pacientes meteorismo, relacionados precisamente con su mecanismo de acción. Aunque usualmente ceden después del primer mes a dos meses de tratamiento, y se asocian al consumo elevado de grasas; es por ello que la terapia con Orlistat se constituye también en un tratamiento adyuvante para conseguir que el paciente se adhiera a su plan dietoterápico. Otra reacción adversa muy importante se relaciona con impedir la absorción de las vitaminas liposolubles, es por ello que se recomienda administrar preparados multivitamínicos (Mendivila, C. 2005).

Los eventos adversos reportados por el uso de Orlistat presentan un mayor número de reportes a nivel internacional que nacional, por eso se hace necesario la consulta en el Programa mundial de Farmacovigilancia Uppsala.

Teniendo en cuenta que muchos pacientes usan este medicamento en el mundo, se quiere realizar el trabajo investigativo con el fin de describir los eventos adversos reportados en el programa mundial de farmacovigilancia de Uppsala entre los años de 1994 a 30 de marzo de 2018, relacionados con el uso de Orlistat como tratamiento farmacológico para el sobrepeso



o la obesidad. De igual forma, se describen las variables de persona, tiempo, lugar y las propias de los eventos adversos para los casos reportados, generando así información para promover el uso racional y seguro de los medicamentos en beneficio de la comunidad.

2 OBJETIVOS

2.1 *Objetivo general*

Describir los eventos adversos con Orlistat reportados al Programa mundial de Farmacovigilancia de Uppsala durante los años 1994 a 30 de marzo de 2018.

2.2 *Objetivos específicos*

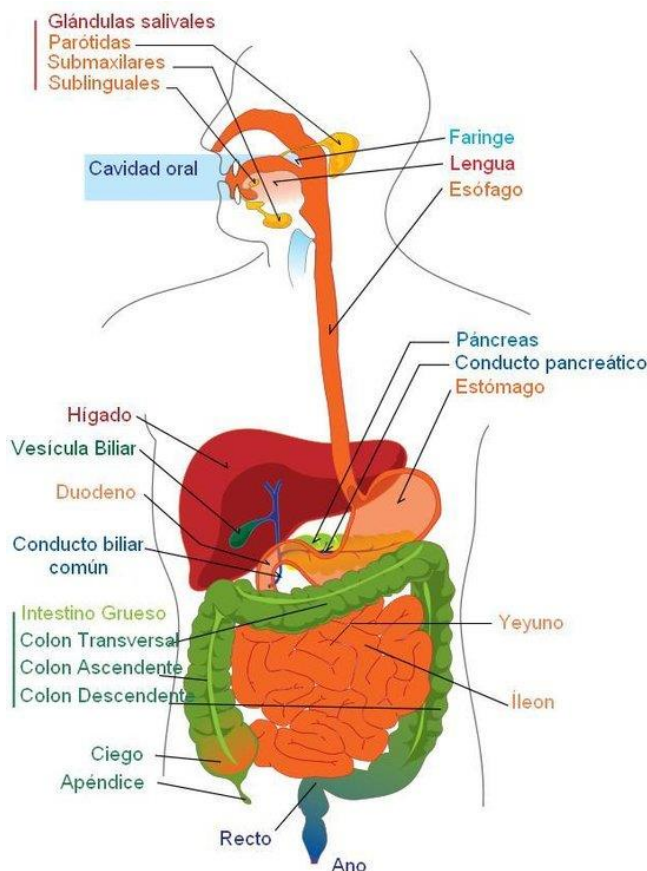
- Describir las variables de tiempo, persona, lugar y las propias de los eventos adversos para los casos reportados con Orlistat al Programa mundial de Farmacovigilancia de Uppsala durante los años 1994 a 30 de marzo de 2018.
- Elaborar una pieza comunicativa didáctica dirigida a pacientes con el fin de identificar, prevenir, tratar y reportar eventos adversos relacionados con Orlistat.
- Proponer un artículo con los resultados del presente trabajo para ser sometido a publicación.

3 MARCO TEÓRICO

3.1 ANATOMÍA DEL SISTEMA DIGESTIVO

El sistema digestivo abarca el conjunto de órganos relacionados directamente con el proceso de digestión y absorción de nutrientes. Este sistema presenta seis partes diferenciadas e ilustradas en la imagen N° 1 como son:

Imagen N° 1. Sistema gastrointestinal.



Fuente: Tomado de Arderiu, X. 1998

- Boca: Lugar de entrada de los nutrientes y donde se realiza su degustación, desintegración y lubricación, en la cual desempeñan un destacado papel las glándulas salivales.
- Esófago: Actúa como nexo entre la boca y el estómago.
- Estómago: Se encarga de la homogenización y desintegración de los alimentos.
- Vesícula biliar y páncreas: responsables de la secreción de enzimas y sales biliares necesarias para el proceso de digestión y que vierten sus secreciones al duodeno.
- Intestino delgado: Se distinguen tres zonas; el duodeno, yeyuno e íleon, en las que se realizan los procesos de degradación enzimática y la absorción de productos de esta degradación.

- Intestino grueso: Dividido en tres zonas; ciego, colon y recto, se encargan de dirigir el material residual, teniendo lugar en el proceso de absorción selectiva de electrolitos y agua y la formación de las heces que serán excretadas por el ano. (Arderiu, X. 1998)

3.1.1 Jugo pancreático y enzimas digestivas

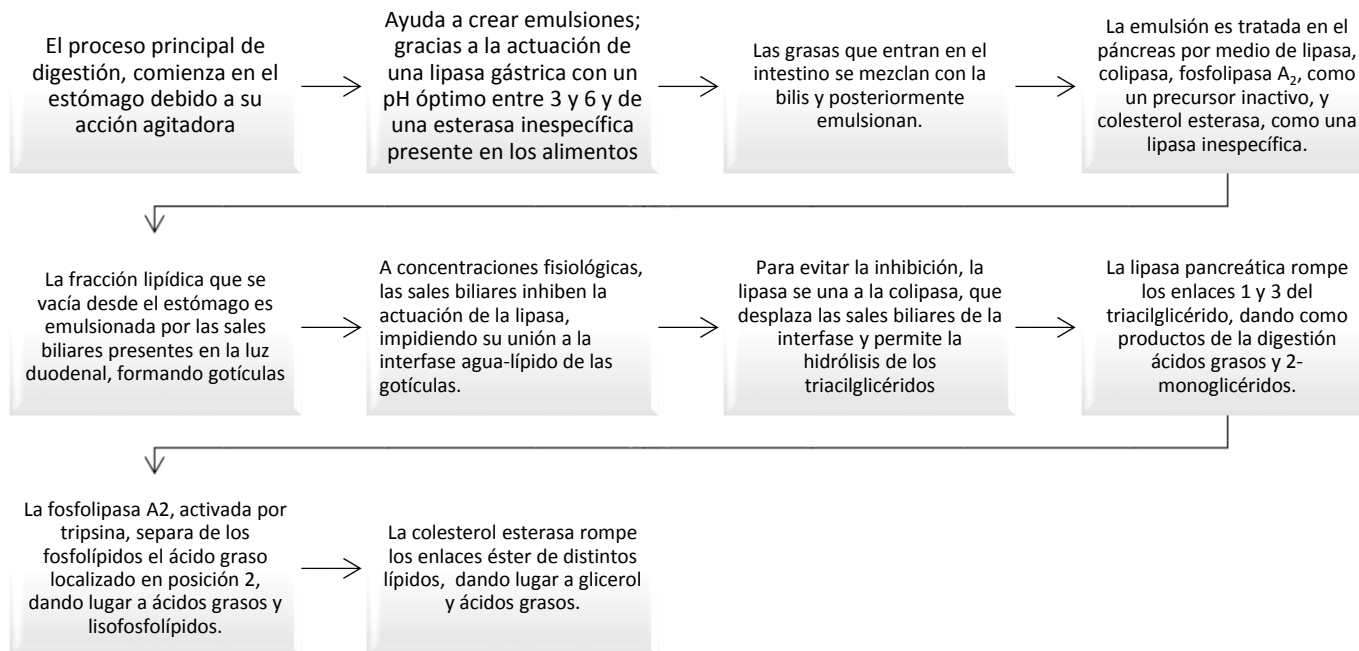
Para tener claro el proceso de digestión, el jugo pancreático y las enzimas digestivas juegan un papel importante; los componentes del jugo pancreático tienen dos funciones claras, que son las siguientes: neutralizar el contenido de ácido que llega del estómago al duodeno e hidrolizar los componentes de los alimentos para obtener otros que puedan atravesar el epitelio mucoso. Existen algunos componentes importantes para dicho proceso, la colipasa, componente que hace parte del jugo pancreático, actúa en conjunto con la triacilglicerol-lipasa desarrollando un aumento en su acción, y por otro lado, la neutralización del quimo ácido es uno de los pasos más importantes para que las enzimas proteicas lleven a cabo su acción y en cuyo pH óptimo está cerca de este rango. (Hernandez, A. 2010). Las enzimas y proenzimas representan más del 90% de las proteínas del jugo pancreático. Las células acinares, células encargadas de producir grandes cantidades de proteínas enzimáticas, secretan dos tipos de enzimas: Una encargada de la digestión de proteínas (proteasas) y otra encargada de la digestión de lípidos (triacilglicerol-lipasa, fosfolipasa A₂, esterol-esterasa y glúcidos) (Arderiu, X. 1998).

3.1.2 Digestión y absorción de los lípidos

Los lípidos, componentes principales para la generación de obesidad, presentan mecanismos de digestión y absorción más complejos, relacionados a su escasa solubilidad en el medio acuoso intestinal. Los lípidos alimentarios son en su gran mayoría, triacilglicéridos que se deben hidrolizar para dar ácidos grasos y monoacilglicéridos, antes de ser absorbidos. También, aunque en menor proporción, existen fosfolípidos y colesterol, además de vitaminas liposolubles (Hernández, A. 2010).

El proceso principal de digestión, plasmado en la figura N° 1, describe paso a paso dicho proceso, en donde se obtienen ácidos grasos, mono glicéridos, lisofosfolípidos y glicerol por diferentes tipos de lipasas.

Figura 1. Proceso de digestión de lípidos



Fuente: Adaptado de Hernández, A. 2010

Posteriormente los ácidos grasos libres y los monoglicéridos son absorbidos por los enterocitos de la pared intestinal. En general, los ácidos grasos con longitudes de cadena inferiores a 14 átomos de carbono entran directamente en el sistema de la vena porta y son transportados hacia el hígado. Los ácidos grasos con 14 o más átomos de carbono se vuelven a esterificar dentro del enterocito y entran en circulación a través de la ruta linfática en forma de quilomicrones. Las vitaminas liposolubles y el colesterol son liberados directamente en el hígado como una parte de los restos de los quilomicrones (Food & Agriculture, 1997).

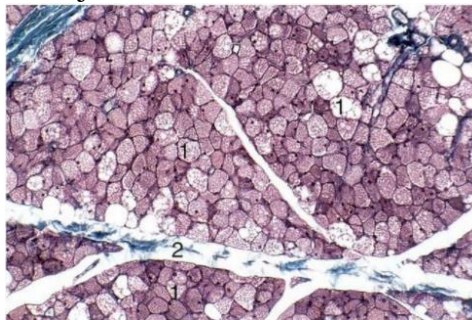
3.1.3 Tejido adiposo

Es un tipo de tejido que puede almacenar lípidos de gran energía y que por lo tanto cumple una función biológica importante. Existe una diferencia de contenido de tejido adiposo para hombres y mujeres, en la mujer de peso normal aproximadamente el 25% del peso corporal se compone de tejido adiposo, mientras que en los varones deportistas este tejido se compone del 10 a 15% del peso corporal. Las células adiposas, conocidas como adipocitos, son las encargadas de almacenar los lípidos que provienen de los alimentos, aunque también se encargan de sintetizar los lípidos a partir de los carbohidratos (Welsch, U. & Sobotta, J. 2008).

3.1.3.1 Tejido adiposo multilocular o pardo

El color pardo se ve a simple vista esto se debe al alto contenido de citocromos; el tejido adiposo multilocular en los seres humanos aparece sobre todo en los neonatos, especialmente en cintura escapular, axila, e hilio renal. La función especial del tejido adiposo multilocular es producir calor; generado durante la oxidación de los ácidos grasos. Todo esto se da en un proceso de liberación de noradrenalina, que es la encargada de impulsar la degradación de los triacilgliceroles, lo que genera la producción de calor (Welsch, U.& Sobotta, J. 2008).

Figura 2. Tejido adiposo multilocular (pardo) subdividido en lobulillos (mono Rhesus). Tabique de tejido conjuntivo. Método de Goldner; 250 X.

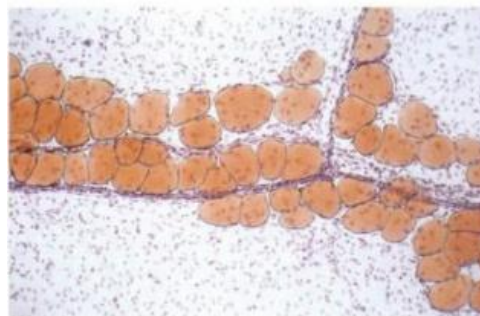


Fuente: Tomado de Welsch, U.& Sobotta, J. 2008

3.1.3.2 Tejido adiposo unilocular

También conocido como grasa blanca o grasa amarilla por su color a simple vista, que puede tornarse de un color amarillento debido a la abundancia de carotenoides en los alimentos. El tejido adiposo unilocular se encuentra ubicado por todo el organismo, aunque en niños, adultos y ancianos, sea hombre o mujer, se difunde en mayor proporción en ciertas zonas. Este tipo de tejido realiza funciones constructivas mecánicas; además, los adipocitos uniloculares también son células secretoras importantes de lipasa de las lipoproteínas (Welsch, U.& Sobotta, J. 2008).

Figura 3. Adipocitos uniloculares con su inclusión lipídica. (Mesenterio humano). Tinción de rojo con el colorante Sudán.



Fuente: Tomado de Welsch, U.& Sobotta, J. 2008

3.2 SOBREPESO Y OBESIDAD

El sobrepeso y la obesidad se definen como un: “Trastorno crónico caracterizado por un exceso de tejido adiposo, que se debe a una ingesta calórica que excede de forma mantenida las necesidades metabólicas normales del organismo”; y que puede ser perjudicial para la salud (Escalante, C. & Setién, A. 1996).

Durante mucho tiempo se consideró que el tejido adiposo era un órgano inerte, cuya función principal consistía en almacenar energía y actuar como “colchón” para disipar la presión ejercida sobre órganos y tejidos. Sin embargo, se ha revelado que es clave en la génesis de la obesidad (Méndez-Sánchez, N. 2012).

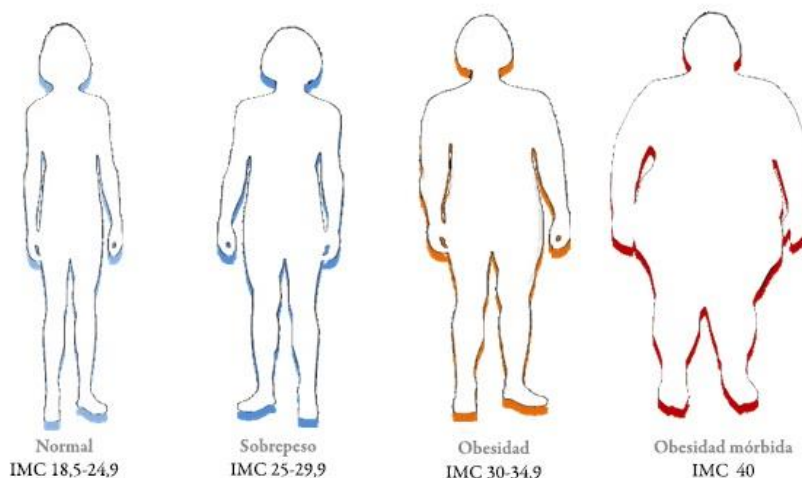
Según la OMS, el índice de masa corporal o IMC, es el indicador de la relación entre peso y talla que nos permite identificar casos de sobrepeso y obesidad en adultos; este se calcula dividiendo el peso de la persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (Kg/m^2). En el caso de niños, se identifica por medio de patrones establecidos, en donde se identifica las desviaciones por encima del patrón (Reporte Obesidad y Sobrepeso. OMS. 2017).

El sobrepeso y la obesidad en adultos es un importante factor de riesgo generador de otro tipo de enfermedades como:

- ✓ Diabetes
- ✓ Trastornos del aparato locomotor, ejemplo la osteoartritis
- ✓ Cáncer como el de mama, próstata, hígado, riñón, entre otros.
- ✓ Principalmente enfermedades cardiovasculares.

En cuanto a la obesidad infantil se relaciona en gran medida a la muerte prematura o discapacidad en la edad adulta; además de presentar diversas dificultades a nivel respiratorio, hipertensión, enfermedades cardiovasculares tempranas, y efectos psicológicos (Reporte Obesidad y Sobrepeso. OMS. 2017).

Figura 4. Valores de índice de masa corporal de acuerdo con el estado de la persona



Fuente: Tomado de Londoño Lemos, M.E, 2012

3.2.1 SOBREPESO Y OBESIDAD EN NIÑOS

La obesidad es una enfermedad crónica con repercusiones negativas para la salud, dentro de las cuales se encuentran el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cáncer, enfermedades pulmonares y problemas psicosociales que hoy en día tienen mucha repercusión en los niños debido al rechazo social que esto genera (Martín & Antón, 2002).

Para definir si un niño presenta sobrepeso u obesidad se debe tener en cuenta la edad, para ello la OMS los separa en dos grupos así:

- Primer grupo: Menores de 5 años
- Segundo grupo: Entre 5 y 19 años

Para el primero, el sobrepeso es el peso para la estatura con más de dos desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS; y la obesidad es el peso para la estatura con más de tres desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS.

Para el segundo, el sobrepeso es el IMC para la edad con más de una desviación típica por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS, y la obesidad es mayor que dos desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS (Reporte Obesidad y Sobrepeso. OMS. 2017).

3.2.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD Y EL SOBREPESO

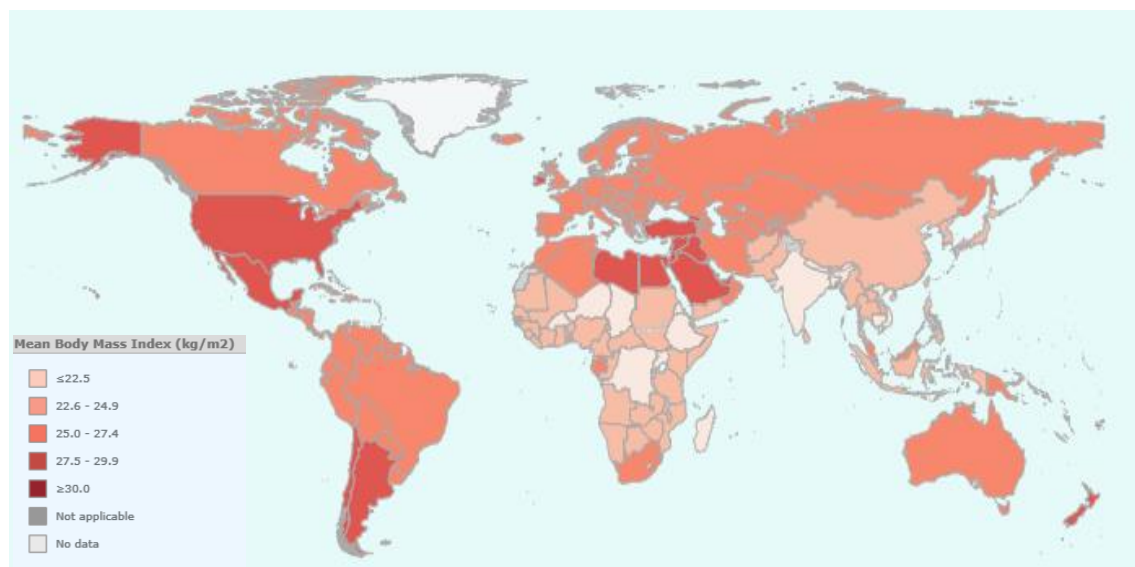
El sobrepeso y la obesidad son trastornos metabólicos de gran interés a nivel mundial debido a las tasas de crecimiento que se han observado en el transcurso del tiempo. Según reportes realizados por la OMS, desde 1975 la obesidad se ha triplicado en todo el mundo, generando una alarma para la salud pública. Los últimos reportes realizados por la OMS se realizaron en el año 2016; en donde, más de 1900 millones de adultos tenían sobrepeso, y de los cuales 650 millones eran obesos (Reporte 10 datos sobre la obesidad. OMS. 2017).

Este tipo de trastornos afectan a la población sin importar su género; no obstante, se denota un mayor índice de reportes en mujeres que en hombres, según la OMS en 2016 alrededor del 39 % de los adultos a nivel mundial, padecían sobrepeso de los cuales 40 % eran mujeres y 39 % hombres y alrededor de 13 % de la población adulta a nivel mundial, eran considerados obesos con un porcentaje de 11 % para hombres y 15 % para mujeres (Reporte Obesidad y Sobrepeso. OMS. 2017).

Como se puede observar en la siguiente figura, para el 2016 los países con mayor media de IMC en el mundo por región fueron:

- América: Estados Unidos con 28,9 Kg/m², México con 28 Kg/m², Chile 28 Kg/m² y Argentina con 27,7 Kg/m².
- África: Sur África con 27,3 Kg/m², Argelia con 25,5 Kg/m² y Gabón con 25,2 Kg/m².
- Mediterráneo oriental: Egipto con 29,6 Kg/m², Jordán con 29 Kg/m², Kuwait con 29,6 Kg/m², Irac con 28,8 Kg/m², Arabia Saudi con 28,5 Kg/m², Emiratos Árabes Unidos con 28,4 Kg/m², República Árabe Siria con 28,3 Kg/m² y Libia con 28,1 Kg/m².
- Europa: Turquía con 27,9 Kg/m², Georgia con 27,6 Kg/m² e Irlanda con 27,5 Kg/m².
- Sur este de Asia: No se presenta una media de IMC mayor a 25.
- Pacífico Oeste: Nueva Zelanda con 28 Kg/m², Australia con 27,1 Kg/m², Mongolia con 26,2 Kg/m² y Malasia con 25,7 Kg/m².

Figura 5. Tendencias medias del índice de masa corporal (IMC) entre los adultos



Fuente: Tomado de (OMS, 2016)

Además de esto, la obesidad y el sobrepeso en infantes, niños y adolescentes se está convirtiendo en una grave problemática para la salud pública a nivel mundial, según las estimaciones alrededor de 41 millones de niños menores de cinco años ya padecían sobrepeso o eran considerados obesos, y más de 340 millones de niños y adolescentes entre los 5 y 17 años padecían dichos trastornos en el año 2016; según estadísticas de la OMS, se ha observado un incremento del sobrepeso de más del 18% en el año 2016, este aumento se denota de manera similar en ambos sexos con un 19 % en niños y un 18 % en niñas; en comparación a 1975 donde se reportaba un porcentaje de apenas 4 % entre niños y niñas con sobrepeso; del mismo modo, en 1975 menos del 1% de niños

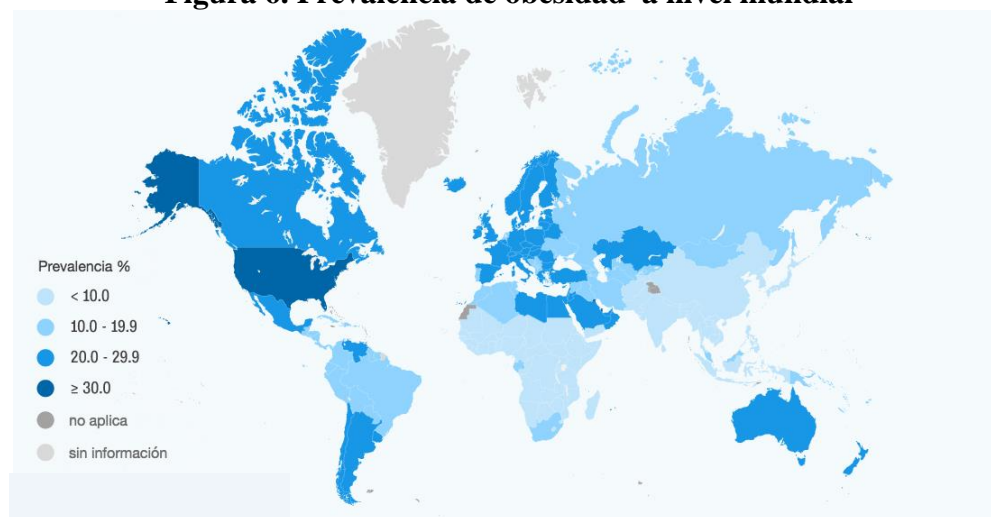
y adolescentes entre edades de 5 a 17 años padecían obesidad, y en 2016 ya eran 124 millones con un porcentaje de 6 % en niñas y un 8 % en niños (Reporte 10 datos sobre la obesidad. OMS. 2017).

El sobrepeso y la obesidad actualmente son generadores de un alto índice de morbilidad a nivel mundial, muchos países de ingresos bajos y medianos están afrontando esta problemática en donde alrededor del 57 % de la población mundial vive en lugares donde el sobrepeso y la obesidad causan más muertes que la desnutrición. Además de que son considerados un factor principal para la generación de enfermedades como diabetes, cáncer y enfermedades cardiovasculares que son la principal causa de muerte de muchos países. (Reporte Obesidad y Sobrepeso. OMS. 2017)

3.2.3 PREVALENCIA DE OBESIDAD Y SOBREPESO MUNDIAL

Como se observa en la figura 6, los países donde hay una mayor prevalencia de obesidad ($\geq 30\%$) se encuentran en el continente de América, seguido de los continentes de Oceanía, Europa, Asia y por último el continente de África.

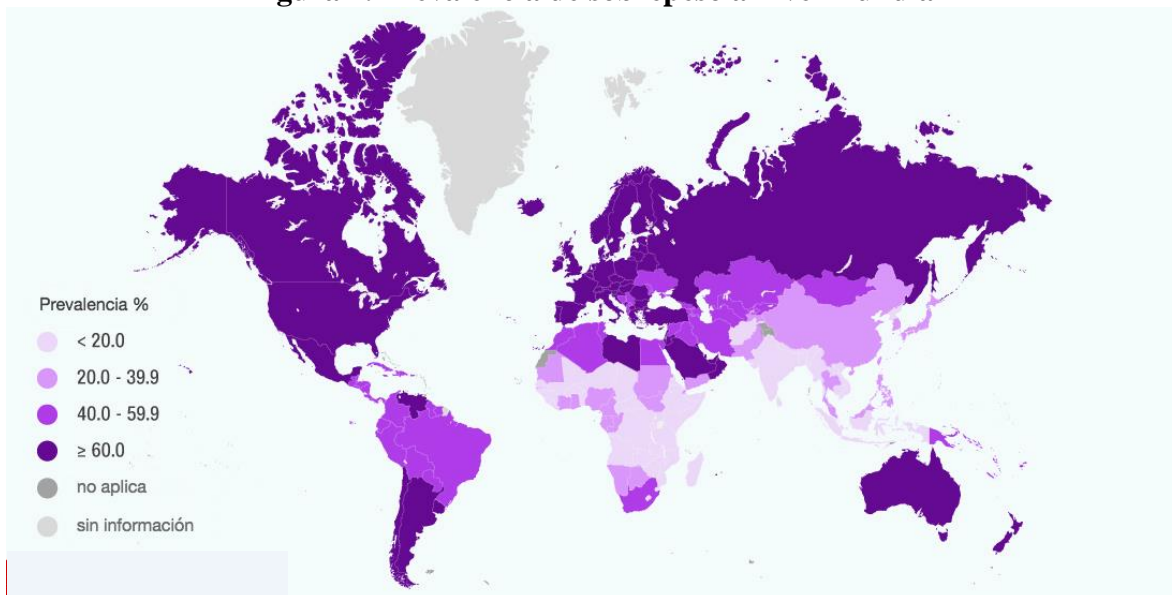
Figura 6. Prevalencia de obesidad a nivel mundial



Fuente: Tomado de (Senthilingam, 2017)

Como se observa en la figura 7, los países donde hay una mayor prevalencia de sobrepeso ($\geq 60\%$) se encuentran en el continente de América, seguido de los continentes de Oceanía, Europa, Asia y por último el continente de África.

Figura 7. Prevalencia de sobrepeso a nivel mundial



Fuente: Tomado de (Senthilingam, 2017)

3.2.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD Y EL SOBREPESO

Una visión simple de la fisiopatología del sobrepeso y la obesidad es que el incremento del contenido de grasa corporal se debe a un incremento de la ingesta de energía que sobrepasa el gasto energético. Sin embargo, hay otras variables que modulan esta relación.

- a) El gasto energético bajo es uno de los factores que puede promover la ganancia de peso. Alrededor de 70% del gasto energético total se utiliza en procesos metabólicos basales como: la energía utilizada para mantener la temperatura corporal, funciones cardiacas y musculares, motilidad gastrointestinal y otros procesos metabólicos de almacenamiento y movilización; otro 10% de energía se disipa en forma de calor; por último, el componente restante del gasto energético se utiliza en la actividad física y el ejercicio. El tejido adiposo pardo es el encargado de regular el gasto energético en mamíferos pequeños y recién nacidos. Este tipo de tejido adiposo, disminuye con la edad; sin embargo, estudios recientes han demostrado la presencia de tejido adiposo pardo activo en el plano metabólico en adultos. Por otro lado, el proceso de termogénesis, es un proceso adaptativo inducido por la proteína desacopladora 1 (UCP1) que permite a la mitocondria generar calor en lugar de ATP, con la finalidad de mantener la temperatura corporal normal. El alimento tiene un efecto térmico modulado de forma parcial por el sistema nervioso simpático. El efecto térmico bajo se asocia con desarrollo de obesidad. (Méndez-Sánchez, N. 2012.)
- b) Otro punto, mencionado anteriormente, se relaciona con la baja actividad del sistema nervioso simpático y la ganancia de peso. El componente más variable del gasto energético es la actividad física, la cual representa de 20 a 50% del

gasto energético total; la termogénesis por actividad y ejercicio puede ocasionar un gasto de 100 a 800 kcal diarias, y junto con factores genéticos es responsable de la amplia variación de dicho gasto entre individuos. El sedentarismo es un factor importante en el desarrollo de obesidad. En países desarrollados hay relación entre niveles bajos de actividad física y la presencia de obesidad. El sistema nervioso central, encargado de recibir y procesar las señales, recibe señales aferentes de la periferia sobre la deficiencia o el exceso de alimentos en la dieta o sobre alteraciones en la velocidad del uso de energía; posteriormente esta información se procesa y se generan respuestas de tipo metabólico que modifican el proceso de los nutrientes de acuerdo con el requerimiento de alimentos (Méndez-Sánchez, N. 2012).

3.2.5 CLASIFICACIÓN DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD

La clasificación del sobrepeso y la obesidad se pueden realizar alrededor de los siguientes parámetros:

- Distribución de la grasa corporal: En donde se establecen 3 tipos; la primera, de tipo homogéneo, en donde existe un exceso de grasa a nivel general en todo el organismo sin presencia de grasa localizada en ciertas zonas del cuerpo; la segunda, denominada como gluteofemoral o ginoide, en donde la grasa se localiza en cadera, glúteos y muslos; y, por último, la abdominal, central o androide, en donde la grasa está localizada a nivel abdominal (Federico, C. & Soriguer, E. 1994).
- Grado de obesidad por IMC: Establecida por la OMS, es una clasificación de tipo cuantitativo, que es utilizada en mayor proporción que los otros parámetros; ya que relaciona el porcentaje de grasa corporal. Esta ecuación es el método más acertado para determinar si existe o no exceso de peso en un determinado sujeto; se realiza por medio de una división entre el peso en Kg por el cuadrado de la talla en metros, y se determina el riesgo asociado a la salud según los resultados obtenidos (Chinchilla, A. 2005), como se observa en la tabla No. 1.

Tabla 1. Clasificación de la obesidad por IMC según la OMS

Clasificación	IMC (Kg/m ²)	Riesgo asociado a la salud
Normopeso	18,5 – 24,9	Promedio
Exceso de peso	≥ 25	-
Sobrepeso o Pre Obeso	25 – 29,9	Aumentado
Obesidad grado I o moderada	30 – 34,9	Aumento moderado
Obesidad grado II o severa	35 – 39,9	Aumento severo
Obesidad grado III o mórbida	≥ 40	Aumento muy severo

Fuente: Tomado de DR. Moreno G, 2012

- Tipo celular: Se subdivide a su vez en dos tipos la hipertrófica; en donde ocurre un aumento en el tamaño de los adipocitos, y no en su cantidad. Por otro lado,

está la hiperplásica en donde se puede presentar mayor riesgo de complicaciones, en este tipo de obesidad ocurre un aumento en la cantidad de adipocitos, y no en su tamaño. (Federico, C. & Soriguer, E. 1994)

3.2.6 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL SOBREPESO Y OBESIDAD

El sobrepeso y la obesidad pueden ser desencadenantes de diferentes enfermedades a nivel cardiovascular, pulmonar y, dentro de los factores más relevantes se encuentran:

- Alteraciones cardiovasculares: la obesidad es responsable de que se produzca una mayor incidencia de cardiopatía isquémica, así como un aumento en la incidencia de hipertensión arterial.
- Diabetes: El sobrepeso es un factor importante en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).
- Cáncer de colón: Este va muy relacionado con el estilo de vida.
- Cáncer de mama: estudios han demostrado que aproximadamente el 50 % de los casos ocurren en mujeres con IMC superior a 29 Kg/m².
- Otros tipos de cáncer: Dentro de estos se encuentran el adenocarcinoma de esófago, el cáncer de páncreas, hígado y vesícula biliar.
- Hipertensión: El sobrepeso es un determinante en la hipertensión arterial, la prevalencia de esta aumenta conforme lo hace el IMC.
- Aparato respiratorio: En las personas obesas la capacidad residual funcional así como el volumen de reserva respiratoria se encuentran disminuidas.
- Aparato locomotor: La obesidad se ha asociado con la osteoartritis y la artrosis de rodilla, cadera y tobillos.
- Aparato digestivo (Sayón Orea, 2011)

3.3 ORLISTAT

3.3.1 GENERALIDADES

3.3.1.1 Propiedades fisicoquímicas

Fórmula Molecular	C ₂₉ H ₅₃ NO ₅
Peso molecular	495,73 g/mol
Punto de fusión	42 – 45 °C
pH suspensión acuosa 0,1%	aprox. 5,0
Solubilidad	Agua :Insoluble Etanol : Muy soluble Cloroformo: Ligeramente soluble Éter : Soluble

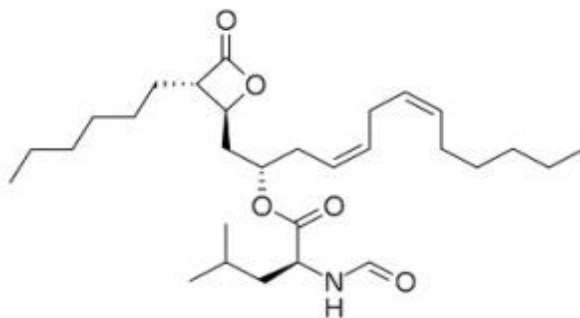
(Acofarma, 2011)

3.3.1.2 Historia

Durante mediados de los años setenta, investigadores de la empresa Roche estaban analizando sistemáticamente hongos y microorganismos tomados de muestras de tierra para determinar si podrían extraer de ellos alguna sustancia que bloqueara la acción de la lipasa pancreática, enzima responsable de la descomposición, y por tanto, posterior absorción de los lípidos contenidos en la dieta. Ellos pensaban que un compuesto de esta naturaleza tendría aplicaciones en el tratamiento contra la obesidad (Quimica.es, 2018).

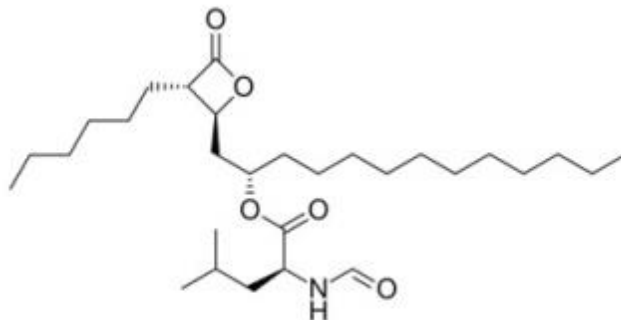
Se determinó que de todos los gérmenes analizados, *Streptomyces toxytricini* era el que producía un compuesto con la máxima actividad y estabilidad, por lo que en octubre de 1992 se aisló y purificó la lipstatina (Figura 6), un potente inhibidor irreversible de la lipasa pancreática. Medio año después se sintetizó una forma más estable del fármaco al que dieron por nombre tetrahidrolipstatina (Figura 7) que comenzó a estudiarse en animales con éxito para posteriormente empezar a probarse en estudios clínicos. La inhibición de la lipasa constituyó un nuevo enfoque para el tratamiento de la obesidad (Quimica.es, 2018).

Figura 8. Estructura química Lipstatina



Fuente: Tomado de (Xiguang Qi, 2018)

Figura 9. Estructura química Tetrahidrolipstatina (Orlistat)



Fuente: Tomado de (Xiguang Qi, 2018)

Orlistat, también llamado tetrahidrolipstatina, se comercializa como medicamento con receta con los nombres comerciales de Xenical[®] o Alli[®]. Es un derivado sintético saturado de lipstatina, un producto natural aislado de *Streptomyces toxytricini*. Al igual que la lipstatina,

un inhibidor irreversible de la lipasa pancreática, el Orlistat también tiene un efecto inhibitor sobre las lipasas pancreáticas y gástricas. Estas dos enzimas desempeñan un papel clave en la absorción de grasa al hidrolizar los triglicéridos (TG) en ácidos grasos libres y monoacilglicéridos, que luego son absorbidos por el cuerpo. Sin embargo, Orlistat tiene poca o ninguna actividad contra la amilasa, la tripsina, la quimotripsina y las fosfolipasas.

Se ha demostrado que el uso de Orlistat durante un período de 1 año, en combinación con una dieta hipocalórica muestra una reducción de 2-5 kg sobre la disminución de peso con placebo. Cuando se continúa por un segundo año en combinación con una dieta de mantenimiento de peso, Orlistat reduce la recuperación de peso en comparación con los pacientes tratados con placebo; además este en combinación con la intervención dietética también se asocia con efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo el colesterol, lipoproteínas de baja densidad, presión arterial y glucosa en plasma (Ballinger & Peikin, 2002).

En un estudio realizado por Sumithran y Proietto en donde se buscó revisar el riesgo beneficio del uso de Orlistat para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad, así como para enfermedades metabólicas relacionadas como hipertensión, dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), se encontró que:

BENEFICIOS	RIESGOS
Aumento de la pérdida de peso (3Kg)	Efectos adversos gastrointestinales (24%)
Mantenimiento mejorado de pérdida de peso	Reducción de la absorción de vitaminas liposolubles
Reducción de la presión sanguínea sistólica (1,9–2,5 mmHg)	Reducción de la absorción de medicamentos lipofílicos
Reducción de la presión sanguínea diastólica (1,5–1,9 mmHg)	Posibles asociaciones: <ul style="list-style-type: none"> ◆ Lesión renal aguda ◆ Daño hepático severo ◆ Reacciones cutáneas ◆ Pancreatitis aguda ◆ Reducción de la motilidad de la vesícula biliar
Reducción del colesterol total (0.27-0.38 mmol / L)	
LDL reducido (0.21-0.27 mmol / L)	
Reducción de la glucosa en ayunas (1.0 mmol / L en DM2)	
Reducción de HbA1c (0.4% en DM2)	
Reducción de la progresión a T2DM en IGT	

Tomado de: (Sumithran & Proietto, 2014)

3.3.2 FARMACOCINÉTICA

3.3.2.1 Absorción

No existe absorción significativa debido a que no atraviesa membranas en el tracto gastrointestinal. Orlistat funciona localmente dentro del tracto gastrointestinal y, por lo tanto, no se requiere la absorción sistémica del fármaco para la actividad. De hecho, la absorción sistémica de orlistat es mínima y los efectos sobre las lipasas sistémicas son poco probables.

Las concentraciones plasmáticas de Orlistat intacto son casi no detectables (< 5 ng/ml) después de la administración única de 360 mg de Orlistat (U.S National Library of Medicine, 2018).

3.3.2.2 Distribución

No posee distribución en compartimento central debido a que no ingresa. El volumen de distribución no puede determinarse debido a que el fármaco se absorbe en forma mínima. Orlistat in vitro se unió > 99% a las proteínas plasmáticas (las lipoproteínas y la albúmina fueron las principales proteínas de unión). Orlistat mínimamente dividido en eritrocitos. (U.S National Library of Medicine, 2018)

3.3.2.3 Biotransformación

No posee biotransformación microsomal y no microsomal considerable. Se excreta inalterado (U.S National Library of Medicine, 2018).

3.3.2.4 Eliminación

A través del intestino mediante heces fecales. Aproximadamente el 97% de la dosis administrada es excretada en las heces y el 83% de esa fue Orlistat inalterado.

La excreción renal acumulada de los materiales totales relacionados a Orlistat fue < 2% de la dosis administrada. El tiempo en alcanzar la excreción completa (fecal más urinaria) es de 3-5 días. La eliminación de Orlistat parece ser similar entre los voluntarios de peso normal y los voluntarios obesos (U.S National Library of Medicine, 2018).

3.3.3 FARMACODINAMIA

Unión al sitio activo de la serina en la lipasa pancreática, ocasionando la inactivación de la enzima para acción sobre grasas de la dieta a través de hidrólisis (Inhibidor de las lipasas gastrointestinales). Lo anterior ocasiona que no se genere el paso de triglicéridos a ácidos grasos libres y monoglicéridos para su absorción. El Orlistat debido a no poseer absorción su acción únicamente se genera a nivel del lumen del estómago y el intestino delgado.

Potente inhibidor específico reversible y de acción prolongada de las lipasas gastrointestinales. Ejerce su actividad terapéutica en el lumen del estómago y el intestino delgado formando una unión covalente con la serina en el sitio activo de las lipasas gástricas y pancreáticas (PRODUCTOS ROCHE S. A, 2003).

La enzima inactivada es por lo tanto incapaz de hidrolizar a los triglicéridos de la dieta en ácido grasos libres y monoglicéridos absorbibles.

Debido a que los triglicéridos no hidrolizados no son absorbidos el déficit calórico resultante tienen un efecto positivo sobre el control de peso. Así pues no es necesario la absorción sistémica del fármaco para que ejerza su actividad (U.S National Library of Medicine, 2018).

3.3.3.1 Mecanismo de acción

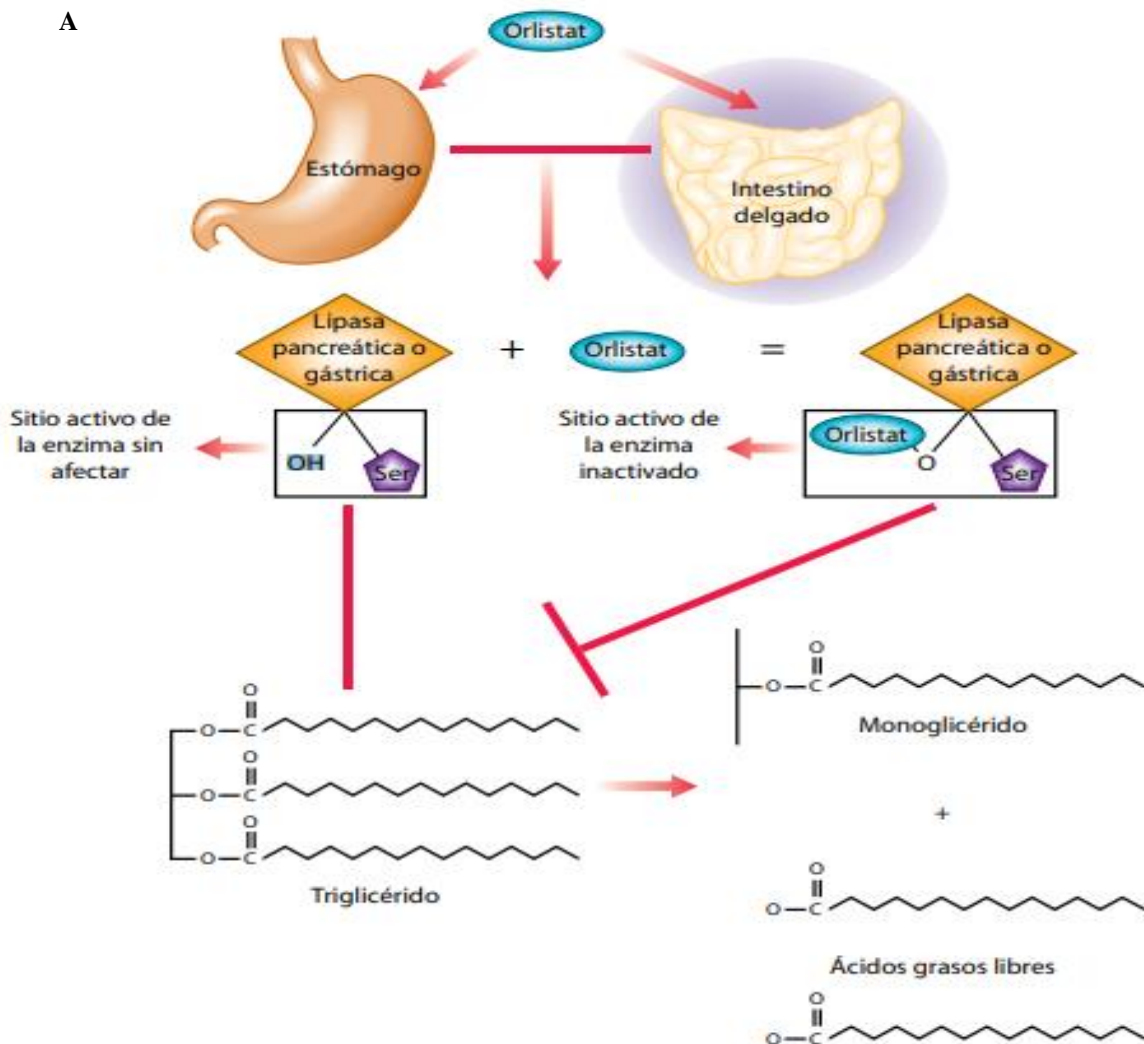
Solo funciona en el tracto gastrointestinal. En el tracto digestivo ejerce su actividad terapéutica en la luz del estómago y el intestino delgado, Orlistat puede unirse

covalentemente al sitio serológico serina activo en la enzima lipasa, de esta manera la enzima inactivada no está disponible para hidrolizar la grasa dietética en forma de triglicéridos a los ácidos grasos libres, que son absorbibles para las células y monoglicéridos; los TG no digeridos se excretan en las heces. Por lo tanto, la inhibición de lipasas por Orlistat inhibirá consecuentemente la absorción de grasas en la dieta, lo que conduce a una ingesta calórica reducida (Xiguang Qi, 2018). En la figura 8.A se puede observar como ocurre el proceso general de acción de Orlistat, en el cual se muestra la acción de la enzima sin ser inactivada y luego de inactivarse al unirse covalentemente con la Tetrahidrolipstatina Al inactivar el sitio activo de la lipasa gástrica o pancreática, las grasas que pasen a través del estómago o del intestino delgado no serán hidrolizadas, lo cual hará que dichos triglicéridos no se degraden hacia ácidos grasos libres y monoglicéridos (aquellos que el cuerpo es capaz de absorber) y, por tanto, no serán absorbidos. En la figura 8.B se observa de manera general el proceso que ocurre en el lumen intestinal de la acción de la lipasa pancreática o gástrica en la hidrólisis de ácidos grasos.

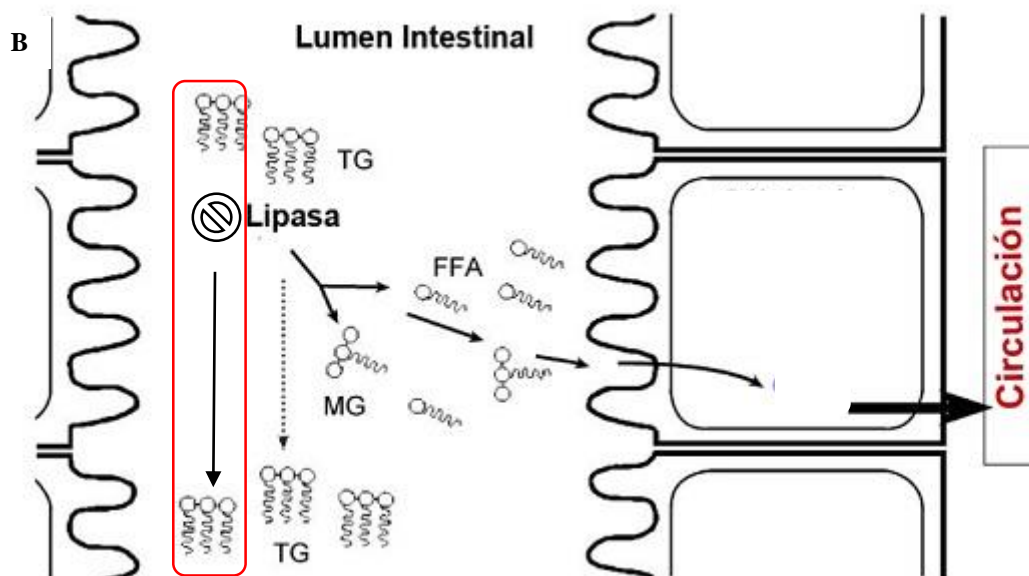
Al tener una dieta bien balanceada y ligeramente baja en calorías, la aplicación de dosis de tratamiento (120 mg, comidas principales) de Orlistat puede inhibir una parte de la absorción de grasa similar al 30% de la ingesta de grasa, lo que equivale a aproximadamente 200 calorías adicionales (Xiguang Qi, 2018).

Figura 10. Proceso general de acción del Orlistat

A



Fuente: Tomado de (Ochoa Ruiz & Reyes Serratos, 2015)



FFA: Ácidos grasos libres; MG: Monoglicéridos; TG: Triglicéridos
 Fuente: Adaptado de (Londoño Lemos, M.E, 2012)

Debido a la semejanza estructural entre el Orlistat y los TG, el fármaco se acopla al lugar activo de las enzimas mediante una unión covalente con el aminoácido serina. La fijación es reversible, pero en condiciones fisiológicas el efecto inhibitorio se mantiene inalterado durante el paso por el tubo digestivo. Así, alrededor del 30 % de los TG de los alimentos no se digieren, no se absorben, con lo que se produce un déficit calórico adicional al de la dieta sola (Londoño Lemos, M.E, 2012).

3.3.3.2 Interacciones

- Disminuye absorción y efectividad de retinol con Orlistat: administrar por lo menos con 2 horas de diferencia (Consejo Nacional de Salud, 2016)
- Amiodarona; el Orlistat puede disminuir la absorción de la amiodarona alterando las concentraciones plasmáticas de esta y su efecto clínico.
- Ciclosporina; la coadministración con ciclosporina puede disminuir los niveles plasmáticos de ciclosporina, por tanto se recomienda administrar la dosis dos horas antes o después de Orlistat.
- Levotiroxina; se ha reportado la aparición de hipotiroidismo en pacientes tratados con levotiroxina y Orlistat de manera simultánea; en caso de requerir el uso concomitante de estos dos fármacos se recomienda administrarlos con al menos cuatro horas de intervalo, además se deben monitorear los niveles de hormona tiroidea y realizar los ajustes de la dosis de levotiroxina que sean necesarios.
- Vitaminas liposolubles; Orlistat puede disminuir la absorción de las vitaminas liposolubles (a, d, e, k).

- Warfarina: el Orlistat puede alterar la absorción de vitamina k, los pacientes en tratamiento con anticoagulantes cumarínicos como la warfarina deben ser monitorizados para ajustes de la dosis (INVIMA, 2018).

3.3.3.3 Indicaciones

Tratamiento a largo plazo, junto con una dieta hipocalórica moderada, de pacientes obesos o con sobrepeso, incluidos los que presentan factores de riesgo asociados a la obesidad como aquellos pacientes con diabetes tipo 2 que reciben tratamiento antidiabético (INVIMA, 2018).

Vía de administración: oral

Condición de venta: venta con fórmula médica norma farmacológica: 8.2.5.0.n10 (INVIMA, 2018).

3.3.3.4 Precauciones y advertencias

Raramente se ha presentado casos de compromiso hepático severo. Contacte a su médico en caso de presentar sensación de picazón, ojos y/o piel amarilla, orina oscura, pérdida del apetito o deposiciones de color claro.

3.3.3.5 Contraindicaciones

Pacientes con síndrome de malabsorción crónica, así como los que presentan hipersensibilidad conocida al Orlistat o a cualquiera de los componentes de la cápsula. Embarazo, colestasis (INVIMA, 2018).

Reacciones adversas: la mayoría de las reacciones adversas son de origen gastrointestinal, debidos a la acción del Orlistat de impedir la absorción de las grasas ingeridas. Estas reacciones pueden ser manchas oleosas, flatulencias con evacuación fecal, urgencia fecal, heces grasas u oleosas, evacuación oleosa, aumento de las deposiciones e incontinencia fecal. Estos efectos se pueden minimizar al disminuir el consumo de alimentos ricos en grasas. Estas reacciones digestivas son en general leves y pasajeras, pueden aparecer en los primeros tres meses del tratamiento y la mayoría de los enfermos experimenta sólo un episodio. En estudios post-comercialización (fase IV) se ha documentado la aparición de incrementos en las transaminasas hepáticas y en la fosfatasa alcalina, así como falla hepática, algunos de estos casos requirieron de trasplante hepático o terminaron con la muerte del paciente. Se han reportado también algunos casos de hipersensibilidad, los signos y los síntomas de estos incluyeron prurito, erupción cutánea, angioedema, broncoespasmo y anafilaxis; se han reportado unos casos raros de erupción bullosa. En un grupo de pacientes a riesgo de presentar trastornos de la función renal, se encontró un aumento de nefropatía aguda por oxalato. Se han reportado casos aislados de pancreatitis en pacientes que se encontraban recibiendo Orlistat, sin que se haya encontrado alguna relación causal o fisiopatológica. También se ha reportado sangrado intestinal bajo en pacientes recibiendo Orlistat. Dosificación y grupo etario: adultos y mayores de 18 años: la dosificación es una cápsula de 60 mg, con cada comida principal, con la alimentación o hasta una hora después. Si no se come o no contiene grasa una comida, puede omitirse la dosis (INVIMA, 2018).

Contraindicado en los pacientes con síndrome de malabsorción crónica colestasis y en pacientes con hipersensibilidad conocida al Orlistat o a algún otro componente de la fórmula. En los estudios de reproducción en animales no se observaron efectos embriotóxicos o teratogénicos con Orlistat. En ausencia de un efecto teratogénicos en los animales no se espera ningún efecto de malformación en los seres humanos. Sin embargo Orlistat no se recomienda para usarse durante el embarazo en ausencia de datos clínicos.

No se ha investigado la secreción de Orlistat en la leche materna. Orlistat no debe tomarse durante el periodo de lactancia. (PRODUCTOS ROCHE S. A, 2003)

3.3.3.6 Sobredosificación

En caso de sobredosis importante de Orlistat, se recomienda observar al paciente durante 24 horas. Según los estudios realizados con Orlistat en seres humanos y animales, cualquier efecto general atribuible a sus propiedades inhibitoras de las lipasas debería corregirse con rapidez (Edifarm, 2016).

3.3.3.7 Eventos adversos

El Orlistat es uno de los tres medicamentos anti obesidad actualmente aprobados en Estados Unidos y Europa; sin embargo la FDA en octubre del 2009 envió un comunicado sobre la seguridad del Orlistat, debido a reportes de los pacientes que toman dicho medicamento, en los que refieren eventos adversos relacionados con un potencial daño al hígado; específicamente nombra treinta y dos casos en Estados Unidos. Los efectos adversos del Orlistat sobre el sistema gastrointestinal comprenden manchas oleosas, heces líquidas, flatulencia y dolor abdominal (calambres) e incontinencia fecal, lo cual puede ser desconcertante para los sujetos. Se ha encontrado además que el Orlistat reduce la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E), por lo cual se recomienda suplementar estas vitaminas cuando se administra dicho fármaco (Londoño Lemos, M.E, 2012)

Se han realizado algunos estudios que demuestran que el Orlistat no es sensible a la interferencia del proceso fisiológico del tracto gastrointestinal (vaciamiento gástrico y acidez, motilidad de la vesícula biliar, composición biliar y litogenicidad) o a la interrupción del sistema de equilibrio mineral y electrolítico. Además, se sugiere que el Orlistat no afectaba la absorción y la farmacocinética de otras drogas comúnmente usadas por pacientes obesos como anticonceptivos orales, gliburida, pravastatina, nifedipina de liberación lenta o medicamentos que tienen un índice terapéutico estrecho y los marcadores relevantes del calcio, la hormona paratiroidea no cambiará durante el tratamiento con Orlistat. Sin embargo, se presentaron numerosas evidencias para describir los efectos adversos de Orlistat.

- Efectos adversos gastrointestinales.

Los efectos adversos asociados con el mecanismo de Orlistat son principalmente los efectos secundarios gastrointestinales debido al aumento de grasa en las heces; incluyen heces grasas (14% de los pacientes) e incontinencia fecal (4% de los pacientes). Sin embargo, los efectos secundarios gastrointestinales de Orlistat pueden prevenirse con la prescripción concomitante de fibras naturales (*Psyllium muciloid*). Las deposiciones aceitosas y las

flatulencias también se pueden controlar reduciendo el contenido de grasa en la dieta a aproximadamente 15 gramos por comida.

- Interferencia con la absorción de nutrientes y medicamentos.

En las personas tratadas con Orlistat se observaron concentraciones circulantes de las vitaminas liposolubles A, D, E, K y reducciones de β -caroteno (principalmente fluctuadas en los rangos de referencia), por lo que una tableta multivitamínica que contiene vitaminas A, D, E, K y β -caroteno se recomienda tomar una vez al día, a la hora de acostarse, cuando se usa Orlistat. Orlistat puede interferir con la absorción de algunos medicamentos, especialmente warfarina, tiroxina, anticonceptivos orales y anticonvulsivos. Es notable que Orlistat reducirá la concentración en sangre de ciclosporina, por lo tanto, Orlistat no debe utilizarse en pacientes que toman ciclosporina.

- Daño hepático.

Se han informado casos esporádicos sobre toxicidad hepática potencial con Orlistat en la literatura desde 2001. En 2012, una revisión exhaustiva reciente de la Agencia Europea de Medicamentos informó que 21 casos de daño hepático grave en todo el mundo se asociaron con el uso de Orlistat entre 2007 y 2011. Sin embargo, un estudio de abril de 2013 publicado en British Medical Journal analizó 94.695 pacientes recibiendo Orlistat en el Reino Unido entre 1999 y 2011. Este estudio no mostró evidencia de un aumento en el riesgo de daño hepático durante el tratamiento. La obesidad en sí misma también está asociada con la enfermedad del hígado graso no alcohólico, y la evidencia de series de casos sugiere que Orlistat podría mejorar la función hepática en tales pacientes.

- Abuso de drogas.

Orlistat tiene un bajo potencial de abuso debido a que no es un agente anoréctico del SNC, pero el abuso de Orlistat se informó esporádicamente en mujeres con peso normal y un trastorno alimentario en EE. UU., España e India

Tabla 2. Eventos adversos documentados

Sistema de clasificación de órganos	Acontecimiento/Evento adverso
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes:	Cefalea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes Frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas Infección de las vías respiratorias bajas
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes:	Dolor o molestias abdominales Manchas oleosas procedentes del recto Flatulencia con descarga fecal Urgencia fecal

Frecuentes:	Heces grasas/oleosas Flatulencia Heces líquidas Evacuación oleosa Aumento de la defecación Dolor o molestias rectales Heces blandas Incontinencia fecal Distensión abdominal* Alteraciones en los dientes Alteraciones en las encías
Trastornos renales y urinarios Frecuentes	Infección de las vías urinarias
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes	Hipoglucemia*
Infecciones o infestaciones Muy frecuente	Gripe
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuente	Fatiga
Trastornos del aparato reproductor y la mama Frecuente	Irregularidad menstrual
Trastornos psiquiátricos Frecuente	Ansiedad

*Únicamente acontecimientos adversos que ocurrieron con una frecuencia >2% y con una incidencia \geq 1% sobre placebo en pacientes obesos con diabetes tipo 2.

Fuente: Tomado de (Xiguang Qi, 2018).

Cabe resaltar que los eventos adversos que se presentan por el uso de este medicamento son propiamente dados por el mecanismo de acción que este presenta; según un estudio realizado por la Asociación Gastrointestinal Americana (AGA), en donde se evaluó el aumento de grasa fecal a la mucosa colónica, y la composición de ácidos grasos biliares y ácidos grasos libres que se pueden alterar durante el tratamiento y su relación con el cáncer de colón, se encontró que los cambios bioquímicos en la composición fecal relacionados con el mecanismo de acción farmacodinámico de Orlistat no se acompañan de una proliferación celular colónica alterada, un biomarcador putativo del riesgo de cáncer de colon (Ahnen, y otros, 2007).

3.4 FARMACOVIGILANCIA

Según la OMS se define como “La ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos.”

Sus objetivos se basan principalmente en el cuidado, seguridad y promoción del adecuado uso de medicamentos en pacientes, detección de los problemas relacionados con el uso de medicamentos y contribución en la evaluación de efectividad y riesgos de los medicamentos. El objetivo más importante de la farmacovigilancia es la identificación de eventos adversos relacionados con los medicamentos (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, Doc. Técnico. 2011).

Para que cualquiera de los sistemas de farmacovigilancia aplicados sea eficaz, todos los profesionales de la salud en contacto con pacientes que consuman medicamentos deben involucrarse en la notificación. No hay que olvidar que toda esa información debe estar centralizada en un organismo especializado y ser avalada por la autoridad sanitaria, para su oportuna difusión a la comunidad. (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, Doc. Técnico. 2011)

Para ello, en 1968, la OMS estableció el Programa de Monitorización Internacional de Medicamentos (Program for International Drug Monitoring) que se lleva a cabo en el Centro Colaborador de la OMS en Uppsala (Uppsala Monitoring Centre)

3.4.1 FALLO TERAPÉUTICO

Aunque no existe una definición adoptada de fallo terapéutico, es un término ampliamente usado e incorporado tanto en la Terminología de Reacciones Adversas de la Organización Mundial de la Salud, como en el diccionario médico de terminología para actividades regulatorias (MedDRA). Las dos referencias relacionan el fallo terapéutico con una serie de sinónimos entre los que se destacan: interacción farmacológica, ineficacia, inefectividad, respuesta terapéutica disminuida, resistencia, taquifilaxia, tolerancia, insuficiencia a la respuesta en anestesia, embarazo con uso concomitante de anticonceptivos orales, así como defectos farmacéuticos.

Cuando existe un fallo terapéutico, el análisis debe considerar que este puede ocurrir secundario a:

- ✓ Diferentes tipos de interacciones.
- ✓ Uso inapropiado (inconsistencias con instrucciones de uso; indicación errónea; periodos inadecuados; dosis inadecuadas, ausencia de individualización por cambios en la evolución del paciente, baja o nula adherencia y hábitos de consumo, entre otros).
- ✓ Resistencia parcial, total, natural o adquirida.
- ✓ Tolerancia y taquifilaxia.
- ✓ Defectos farmacéuticos secundarios a problemas relacionados con la calidad del medicamento. (Boletín de Farmacovigilancia. 2005. INVIMA.)

3.4.2 PROGRAMA DE MONITORIZACIÓN INTERNACIONAL DE MEDICAMENTOS

En 1968 se puso en marcha el Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional con la idea de aglutinar los datos existentes sobre los eventos adversos a los medicamentos. En un principio se trataba de un proyecto piloto implantado en 10 países que disponían de un sistema de notificación de reacciones adversas. Desde entonces la red se ha ampliado considerablemente, a medida que países de todo el mundo se iban

dotando de centros nacionales de farmacovigilancia para registrar las reacciones adversas a los medicamentos. Hoy son 86 los países que participan en el programa, coordinado por la OMS y su Centro Colaborador de Uppsala; encargado del mantenimiento de Vigibase, base de datos mundial sobre reacciones adversas a los medicamentos en la que constan ya más de tres millones de notificaciones; y que se utilizará como base principal para el desarrollo de este trabajo de grado.

El Centro Colaborador de la OMS analiza los informes contenidos en la base de datos con objeto de:

- Reconocer con prontitud señales que indiquen reacciones adversas de gravedad a algún medicamento
- Evaluar los peligros
- Investigar los mecanismos de acción para contribuir a la elaboración de medicamentos más seguros y eficaces.

Por mediación de un Comité Consultivo, la OMS ejerce un importante papel de asesoramiento especializado sobre todos los temas relativos a la seguridad farmacéutica. El Comité sirve también para favorecer políticas y actuaciones coherentes entre los Estados Miembros y asesorar a los que puedan verse afectados por medidas adoptadas en otro país.

El éxito del Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional depende por completo de la aportación de los centros nacionales de farmacovigilancia, cuyo capital común de experiencia y competencia ha sido esencial para el continuo avance del programa de la OMS y de la farmacovigilancia en su conjunto. (La farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. 2004)

Son varios los organismos internacionales que participan de forma activa en la implementación y difusión de la Farmacovigilancia entre los cuales se destacan a continuación los de principal incidencia internacional: (OFIL INTERNACIONAL.

Tomado de: <https://www.ofil-internacional.org/farmacovigilancia>)

- Uppsala Monitoring Centre (UMC). Anteriormente mencionado, es el centro más relevante en el área, UMC es una fundación independiente y un centro internacional de investigación científica con medicamentos. Sus prioridades son la seguridad de los pacientes y el uso seguro y eficaz de los medicamentos en todas las partes del mundo.
- International Society of Pharmacovigilance (ISoP), es una organización científica internacional sin fines de lucro, que tiene como objetivo fomentar la farmacovigilancia desde el punto de vista científico y educativo y mejorar todos los aspectos del uso seguro y adecuado de los medicamentos, en todos los países.
- The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), centraliza y armoniza aspectos científicos y técnicos de registro de medicamentos a nivel mundial. La misión de la ICH es lograr una mayor armonización en todo el mundo para asegurar que la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que son desarrollados y registrados haciendo un uso eficiente de los recursos

3.4.4 DESCRIPTORES DE EVENTOS ADVERSOS WHOART

Derivan su nombre de la World Health Organization-Adverse Reaction Terminology. WHOART es una terminología altamente refinada para codificar información clínica en relación con la farmacoterapia, y es utilizada por los países miembros del Programa Mundial de Farmacovigilancia, y alrededor del mundo, por las compañías farmacéuticas y las organizaciones de investigación clínica. La lógica estructural de la WHOART se basa en el inicio jerárquico de la clasificación inicial por el nivel de sistema-órgano del cuerpo, que cuenta, a su vez, con la utilidad de ofrecer una amplia visión del problema presentado.

De esta manera el reporte de un evento adverso debe ser clasificado con el término del nivel sistema-órgano (clasificación) y con el término preferido (subclasificación); algunos incluyen también el término de alto nivel y el término incluido (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013). A continuación se muestra como está clasificado el sistema WHOART por sistema/órgano:

Tabla 3. Clase sistema/órgano WHOART

1	Alteraciones endocrinas
2	Alteraciones generales
3	Alteraciones psiquiátricas
4	Alteraciones del sistema gastrointestinal
5	Alteraciones fetales
6	Alteraciones del sistema nervioso central y periférico
7	Alteraciones de la visión
8	Alteraciones reproductivas de la mujer
9	Términos para eventos secundarios
10	Alteraciones de los mecanismos de resistencia
11	Alteraciones del sistema urinario
12	Alteraciones de la piel y anexos
13	Términos para envenenamiento específicos
14	Alteraciones metabólicas y nutricionales
15	Alteraciones del sistema musculoesquelético
16	Alteraciones cardiovasculares generales
17	Términos para envenenamientos específicos
18	Alteraciones en el sitio de administración
19	Alteraciones auditivas y vestibulares
20	Neoplasias
21	Alteraciones de las células blancas
22	Alteraciones del sistema respiratorio
23	Alteraciones de las plaquetas, el sangrado y la coagulación
24	Alteraciones del sistema hepatobiliar
25	Alteraciones de otros sentidos especiales
26	Alteraciones neonatales y de la infancia
27	Alteraciones vasculares (extra cardíacas)

28	Alteraciones de las células rojas
29	Alteraciones mioendopericárdicas y valvulares
30	Alteraciones reproductivas del hombre
31	Alteraciones del colágeno
32	Alteraciones del ritmo y de la frecuencia cardiacos

Fuente: Tomado de (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013)

3.4.5 FARMACOVIGILANCIA EN AMÉRICA LATINA

Según búsqueda realizada por medline y documentos OMS, en Latinoamérica la implementación de programas de Farmacovigilancia es relativamente reciente: en Argentina a mediados de 1992 se crea la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y se implementó el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, concretado en septiembre de 1993, por Resolución Ministerial No 706, siendo el país del área, que mayor desarrollo ha alcanzado en el programa a través del Departamento de Farmacovigilancia del ANMAT y el programa de la provincia Corrientes. En Venezuela el programa, comenzó a implementarse de una manera incipiente hace 14 años, en México, Chile y Argentina hace 12 años; en Bolivia y Brasil, por intermedio de la respectiva Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria; en Costa Rica, con la Dirección de Registros y Controles; en Panamá a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF) y los Centros Regionales o Institucionales de Farmacovigilancia (CRFV y CIFV); y en Paraguay. En Ecuador, Salvador y Guatemala las normas sobre Farmacovigilancia se están estableciendo. En Guatemala se menciona que esta función se encuentra a cargo del Ministerio de Salud, en Honduras está a cargo de la secretaría de Salud y del Colegio Químico Farmacéutico y en Colombia por medio de la división de Regulación y Vigilancia de Medicamentos del INVIMA. En Perú la Farmacovigilancia se realiza con base en la información publicada por la OMS y la FDA. En Uruguay y Venezuela los Ministerios de Salud están refinando normas y programas para tal efecto. (Boletín de Farmacovigilancia. 2006)

3.4.6 FARMACOVIGILANCIA EN COLOMBIA

Según el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) la definición de farmacovigilancia se basa en la definición otorgada por la OMS; en donde se utiliza como pilar fundamental para que el país determine realmente el perfil de seguridad de los medicamentos que son comercializados, de esta forma se pueden detectar entre otras: reacciones adversas, usos inapropiados, fallos terapéuticos y complicaciones no detectadas durante la etapa de investigación de los medicamentos.

Todas estas directrices y lineamientos se establecen por medio del Programa Nacional de Farmacovigilancia en el que se busca facilitar la vigilancia de la seguridad de los medicamentos luego que estos están siendo comercializados. En dicho programa, participan pacientes, familiares, médicos tratantes, clínicas, hospitales, secretarías de salud y laboratorios farmacéuticos, entre otros. Todos ellos conforman la Red Nacional de Farmacovigilancia, que buscan mantener contacto entre sí a través de reportes de

eventos adversos, comunicaciones e información en relación con problemas de seguridad o uso correcto de medicamentos. (INVIMA.2012)

En cuanto a la normativa de Farmacovigilancia en Colombia se conoce:

- **DECRETO 780 DE 2016 (06/05/2016):** Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social. (Tomado de: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%200780%20de%202016.pdf)
- **RESOLUCION No 2004009455 (28/05/2004):** Por la cual se establece el reglamento relativo al contenido y periodicidad de los reportes, de que trata el artículo 146 del decreto 677 de 1995” (Tomado de: https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/resoluciones/resolucion_2004009455_2004.pdf)
- **DECRETO 677 (26/04/1995):** Se reglamenta parcialmente el régimen de registros y licencias, el control de calidad, así como el régimen de vigilancia sanitaria. (Tomado de: https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/decretos/decreto_677_1995.pdf)
- **DECRETO 1011 (2006) Y RESOLUCIÓN 1043 (2006):** Por lo cual se establece el sistema único de garantía de calidad de la prestación de servicios de salud. En la habilitación se establece el seguimiento de eventos adversos como un estándar obligatorio.(Tomado de: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/DECRETO%201011%20DE%202006.pdf y <https://www.invima.gov.co/resoluciones-medicamentos/307-resolucion-1043-abril-03-de-2006.html>)
- **RESOLUCIÓN 2003 (28/05/2014):** Por la cual se definen los procedimientos y condiciones de inscripción de los Prestadores de Servicios de Salud y de habilitación de servicios de salud. (Tomado de: https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Normatividad/Resoluci%C3%B3n%202003%20de%202014.pdf)

4 MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 *Tipo de estudio*

Estudio descriptivo de corte transversal de los eventos adversos con Orlistat reportados al programa mundial de farmacovigilancia de la OMS en los años 1994 a 2018.

4.2 *Diseño de investigación*

El estudio se centró en una revisión documental y analítica de los reportes encontrados en el sistema de información de VigiBase® Uppsala, empleando específicamente las variables determinadas por el programa mundial de farmacovigilancia.

4.3 *Muestra*

Se analizaron 28.208 casos de eventos adversos por el uso de Orlistat reportados por la base de datos Uppsala Monitoring Center a nivel mundial durante el periodo de 1994 a 30 de Marzo de 2018, obtenidos del programa Vigiaccess de la OMS (<http://www.vigiaccess.org/>).

4.4 *Variables*

Se describieron variables específicas ya determinadas en el programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess

- Tiempo (reportes en cada año).
- Personas (edad, sexo).
- Lugar (continente)
- Descriptores de los eventos adversos en terminología WHOART Y SUB WHOART

4.5 *Procesamiento de la muestra*

Se utilizó el programa de Excel® Versión 2016, en el cual se encuentran los casos reportados por sospecha de eventos adversos a Orlistat para los años del 1994 a 30 de Marzo de 2018; este mismo programa se utilizó para realizar métodos estadísticos que permitieron el procesamiento de datos de tipo descriptivo donde se pudieron evidenciar variables de tipo cualitativas o categóricas y variables cuantitativas que permitieron hacer una descripción apropiada de las diversas características que se presentaron en la muestra cómo fueron el número de casos reportados con sus respectivas variables por las alteraciones generadas por el medicamento Orlistat reportados, estos fueron presentados en forma de tablas y graficas permitiendo el fácil análisis de los casos presentados basado en documentos bibliográficos relacionados.

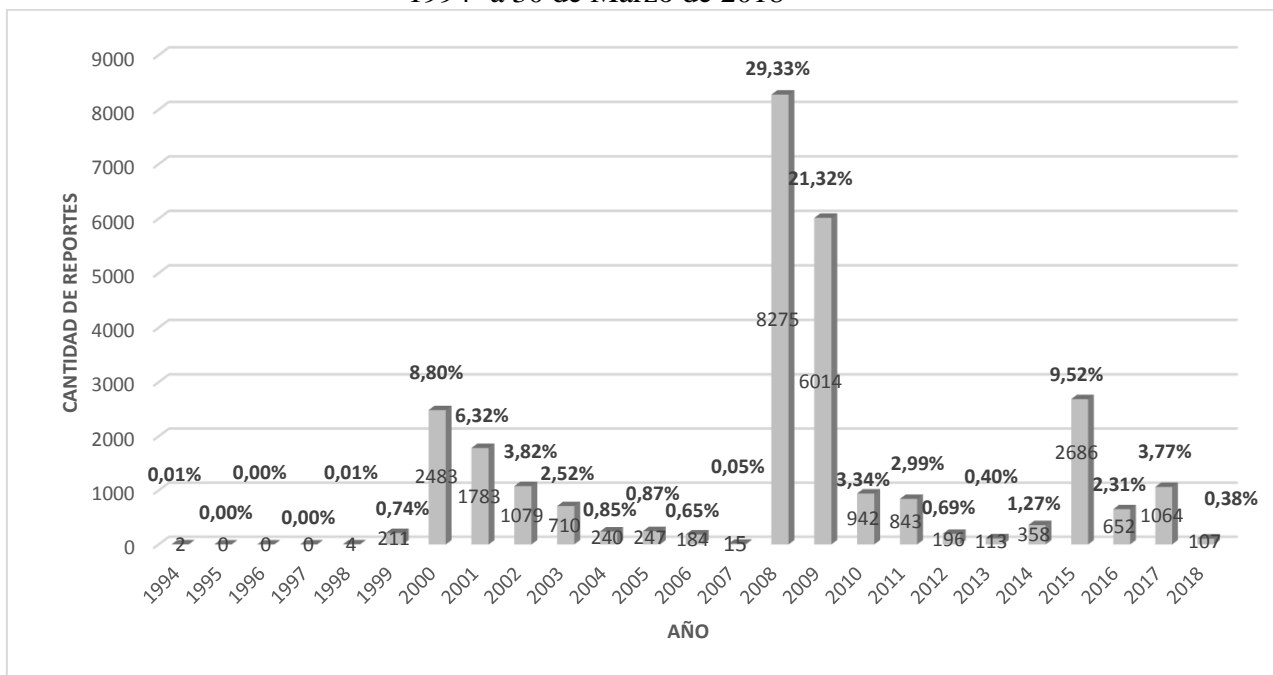
5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la realización de la presente investigación se recopilaron los reportes de eventos adversos de Orlistat, por medio de la base de datos mundial sobre eventos adversos a los medicamentos Vigiaccess y el Centro Colaborador de Uppsala, entre el año 1994 a 30 de Marzo de 2018 obteniéndose una muestra de 28.208 casos y 46.027 eventos adversos. Los cuales se describen a continuación:

5.1 Número de reportes anuales

A continuación, se representan el número de reportes de eventos adversos al Orlistat, entre los años 1994 a 30 de Marzo de 2018 teniendo en cuenta los casos registrados en cada año. El porcentaje obtenido en cada uno de los años es calculado respecto al total de reportes de eventos adversos por uso de Orlistat al programa de farmacovigilancia de Uppsala en el periodo antes mencionado.

Gráfica 1. Número de eventos adversos anuales de Orlistat a nivel mundial en los años de 1994- a 30 de Marzo de 2018



Fuente: (Uppsala Monitoring Center, 2018)

En la gráfica 1 se muestra los reportes de eventos adversos por años desde 1994 a 30 de Marzo de 2018, en donde se logra evidenciar que los años con mayor índice de reportes son 2008 y 2009 con un 29,33% y 21,32% del total de reportes respectivamente; para el análisis no se tomaron en cuenta los reportes anteriores a la fecha de 1999, año en el que la FDA aprobó su comercialización; para su utilización en adultos, el orlistat fue autorizado en Europa en 1998 y en EEUU en 1999 (Caffaratti, M, Lascano, V, & Mazzieri, M.R, 2009).

Los resultados obtenidos pueden relacionarse con la aprobación de la FDA en el año 2007 del uso de la píldora con dosis de 60 miligramos como producto de venta sin receta, para el uso de adultos que quieren perder peso en combinación con una dieta hipocalórica y baja en grasas. Orlistat, tanto en su formato de venta con receta y sin receta, está aprobado para su comercialización en aproximadamente 100 países para estos años (Orlistat. Salud y fármacos. 2010). En el caso de los reportes registrados entre los años 2000 a 2002 se evidencia un alto crecimiento en el número de reportes, en comparación con los anteriores años, que posiblemente se debe a que el fármaco Orlistat fue aprobado por la FDA desde el año 1999 con el nombre comercial Xenical® o Alli®, píldoras de 120 miligramos de Orlistat como fármaco de venta con receta, de modo que su popularidad y seguridad a largo plazo consiguió que se comercializara en muchos países, y por ende se aumentarían los índices en reportes de eventos adversos del Orlistat. (Sutherland, G. 2017)

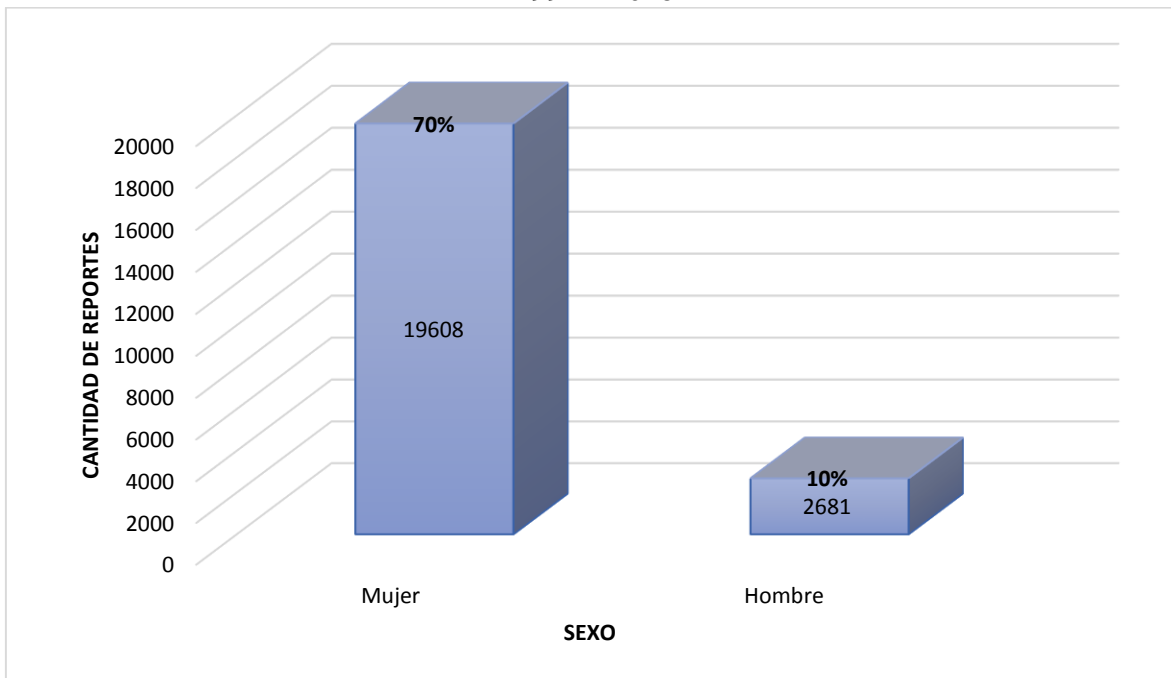
Entre los años 2009 a 2010 se logra evidenciar una disminución en el índice de reportes que se puede relacionar a que la FDA en octubre del 2009 envió un comunicado y creó una alerta para las farmacéuticas sobre la seguridad del Orlistat, debido a reportes de los pacientes que toman dicho medicamento, en los que refieren eventos adversos relacionados con un potencial daño al hígado; específicamente nombra treinta y dos casos en Estados Unidos, además de los efectos adversos del Orlistat sobre el sistema gastrointestinal que comprenden manchas oleosas, heces líquidas, flatulencia y dolor abdominal (calambres) e incontinencia fecal, lo cual puede ser desconcertante para los sujetos; causando una reducción leve en su popularidad en estos años. (Londoño-Lemos, M. 2012)

En el año 2015 se reportaron 2686 y en el 2017 se reportaron 1064 casos. Sin embargo, en el 2018 se observa una disminución en el número de reportes en comparación al año anterior, que se debe a que los datos recopilados en esta investigación solo están reportados hasta el tercer mes del año.

5.2 Número de reportes por sexo

A continuación, se representan el número de reportes de eventos adversos al Orlistat, entre los años 1994 a 30 de Marzo de 2018 teniendo en cuenta el tipo de sexo, esta gráfica muestra que las mujeres son las que registran mayor número de casos respecto a los hombres. La base de datos de Uppsala reporta con sexo desconocido 5919 casos.

Gráfica 2. Número de eventos adversos por sexo de Orlistat a nivel mundial en los años de 1994 – 2018



Fuente: (Uppsala Monitoring Center, 2018)

En la gráfica 2 se puede evidenciar que el sexo femenino es el que reporta mayor número de casos el cual es de 19.608 y el sexo masculino reporta 2.681 casos, esta diferencia se relaciona con los reportes manifestados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su nota descriptiva del 18 de octubre de 2017; en donde se reporta que en el año 2016, el 39% de los adultos de 18 años y más presentan sobrepeso con un porcentaje de 39% hombres y 40% mujeres, alrededor del 13% de la población adulta del mundo (el 11% de los hombres y el 15% de las mujeres) eran obesos en 2016. La prevalencia mundial de la obesidad casi se triplicó entre 1975 y 2016. (Reporte Obesidad y Sobrepeso. OMS. 2017). Esto puede deberse a diversos factores como estilos de vida, hábitos alimenticios, composición corporal, nivel de actividad física, y como principal causa debido a factores hormonales, que a diferencia de los hombres favorece la acumulación del exceso de calorías como grasa, después de la pubertad, las mujeres tienen, en promedio casi el 50 % más de grasa corporal que los hombres. (Peña, M. 2000)

Otro factor se relaciona, según el informe Actualización sobre la obesidad 2017, con la desigualdad social, especialmente entre la población femenina, en donde al menos en la mitad de los países las mujeres tienen un nivel básico de educación, algo que se asocia a un riesgo hasta tres veces mayor de sufrir sobrepeso u obesidad en comparación con las mujeres que tienen un mayor nivel educativo. Esto destaca especialmente en países como Corea, donde la desigualdad entre mujeres creció de forma significativa entre el año 2010 y el año 2014. (Obesity Update. OECD. 2017)

Por otro lado, según un estudio realizado se identificó que el orlistat conduce a una reducción significativa en el peso en mujeres con el síndrome de ovario poliquístico. “El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una enfermedad heterogénea caracterizada principalmente por hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria, con alteraciones metabólicas asociadas que incluyen resistencia a la insulina, dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2 (DM2)”. (S. K. Graff, Junio 2016). Según este estudio la prevalencia el SOP en mujeres de edad reproductiva presenta una prevalencia de alrededor 9% a 18%, la obesidad y una mayor adiposidad abdominal típica del SOP. Por eso mismo, se recomienda bajar de peso y tratamiento farmacológico para aquellas mujeres que un estilo de vida más saludable no sea suficiente; el uso de orlistat además de presentar una disminución del IMC/ peso, demostró que reducía significativamente los marcadores de testosterona y mejoraban el perfil lipídico. (S. K. Graff, Junio 2016).

Cabe resaltar que como parte natural de la epidemia de obesidad, se ha observado que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres en edad reproductiva también se ha incrementado. En América Latina, África, Asia, y las Islas del Pacífico, las mujeres en edad reproductiva presentan tasas de obesidad casi del doble que las de los hombres en edades comparables. Esto se puede relacionar con la cantidad de reportes (19608) por Orlistat en mujeres.

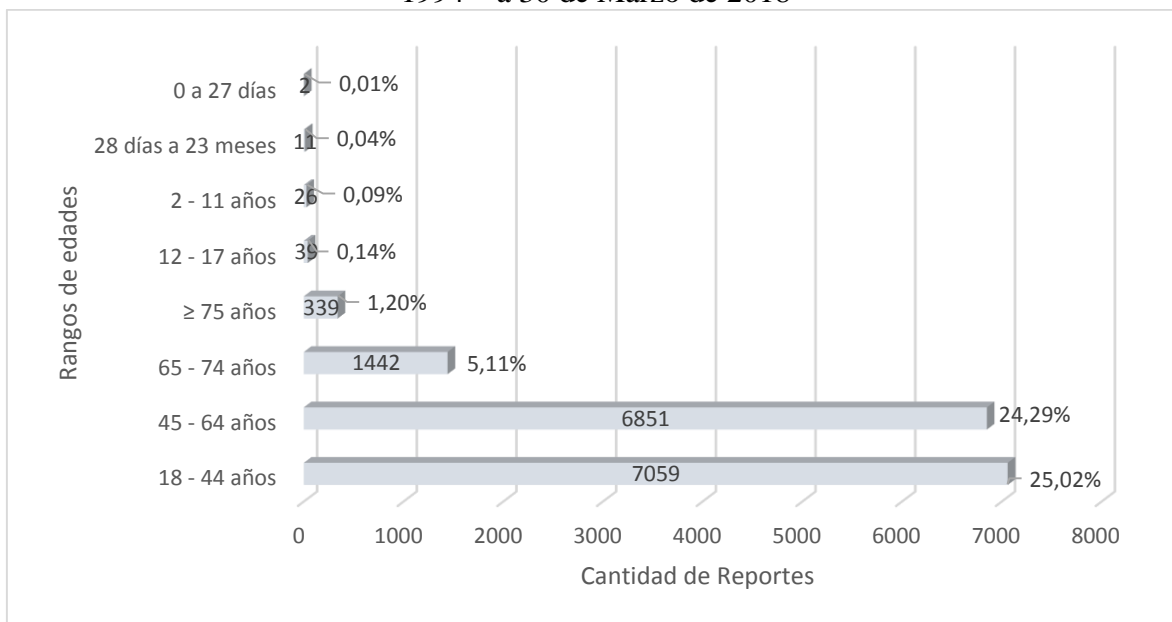
En cambio, en Europa y EUA, la relación entre hombres y mujeres es inversa, o no se observan diferencias. Estas discrepancias entre países sugieren que dicho comportamiento puede ser debido más a desigualdades en el estilo de vida por género, que a diferencias orgánicas o fisiológicas entre hombres y mujeres (Lopez Alarcón & Rodriguez Cruz, 2008). La relación entre el estilo de vida en mujeres que difiere del de los hombres puede corresponder al uso de medicamentos como el Orlistat, cuyo uso mayoritariamente en mujeres se da por objetivos estéticos, más no de salud, lo que pudo generar un mayor número de reporte de eventos adversos por su uso indebido por mujeres.

Otra razón por la que se debe el mayor número de reportes en mujeres, está relacionado directamente con el acceso al medicamento Orlistat, el cual para las presentaciones de 60 mg fue aprobado su venta libre por la FDA en 2007. El control en las ventas de medicamentos es un factor desencadenante del uso irracional de Orlistat soportado en sus propiedades “para bajar de peso” como culturalmente se le conoce.

5.3 Número de reportes por grupo de edad

A continuación, se representan el número de reportes de eventos adversos al Orlistat, entre los años 1994 a 30 de Marzo de 2018 teniendo en cuenta la edad de los pacientes, la información se presenta en los rangos de edades reportados por la base de datos del programa mundial de Farmacovigilancia de Uppsala; esta gráfica muestra que el grupo de edad que contiene mayor número de casos es la de 18 a 44 años, exceptuando los reportes en los que no se identificó la edad de los pacientes (n=12.439). El rango de edad en el que se presentan mayor número de reportes corresponde a las edades en las que la incidencia de obesidad y sobrepeso es mayor.

Gráfica 3. Número de eventos adversos por edad de Orlistat a nivel mundial en los años 1994 – a 30 de Marzo de 2018



Fuente: (Uppsala Monitoring Center, 2018)

En la gráfica 3 se puede evidenciar que el rango de edad que presenta mayor número de reportes de eventos adversos es el de 18 a 44 años con 7059 casos, posterior a ellos se encuentra el rango de 45 a 64 años con 6851 casos reportados, por su parte las edades que comprenden entre los mayores a 75 años fueron las que reportaron menos casos, al igual que en el de niños menores de 17 años. Al realizar el análisis se observa que los rangos de edad donde hay más probabilidad de presentar reacciones adversas con Orlistat es en los adultos, dado que según los reportes realizados por la OMS en el año 2016; se observa una prevalencia de la obesidad más alta en adultos que en niños, en donde, más de 1900 millones de adultos, alrededor del 39%, tenían sobrepeso, y de los cuales 650 millones eran obesos, con un porcentaje de 13 % de la población (Reporte 10 datos sobre la obesidad. OMS. 2017).

Por otra parte se observa reporte de eventos adversos, aunque en un mínimo porcentaje, en niños de las edades desde cero a 12 años, teniendo una mayor frecuencia entre las edades de 2 a 17 años, esto según estudios realizados por Matias Forrester en niños menores de 5 años que usaban Orlistat, donde se describe el patrón de las exposiciones a Orlistat entre los niños pequeños reportados a los centros de toxicología, los niños y adolescentes están expuestos al Orlistat en su mayoría de manera no intencional, esto debido a que en 2007 la FDA autorizó la venta libre de este medicamento, por lo que los niños tienen un mayor acceso a ellos en sus lugares de residencia. Cabe resaltar que hoy en día existe poca información sobre las consecuencias luego de la ingesta de Orlistat en niños (Forrester, PATTERN OF ORLISTAT EXPOSURES IN CHILDREN AGED 5 YEARS OR LESS, 2009).

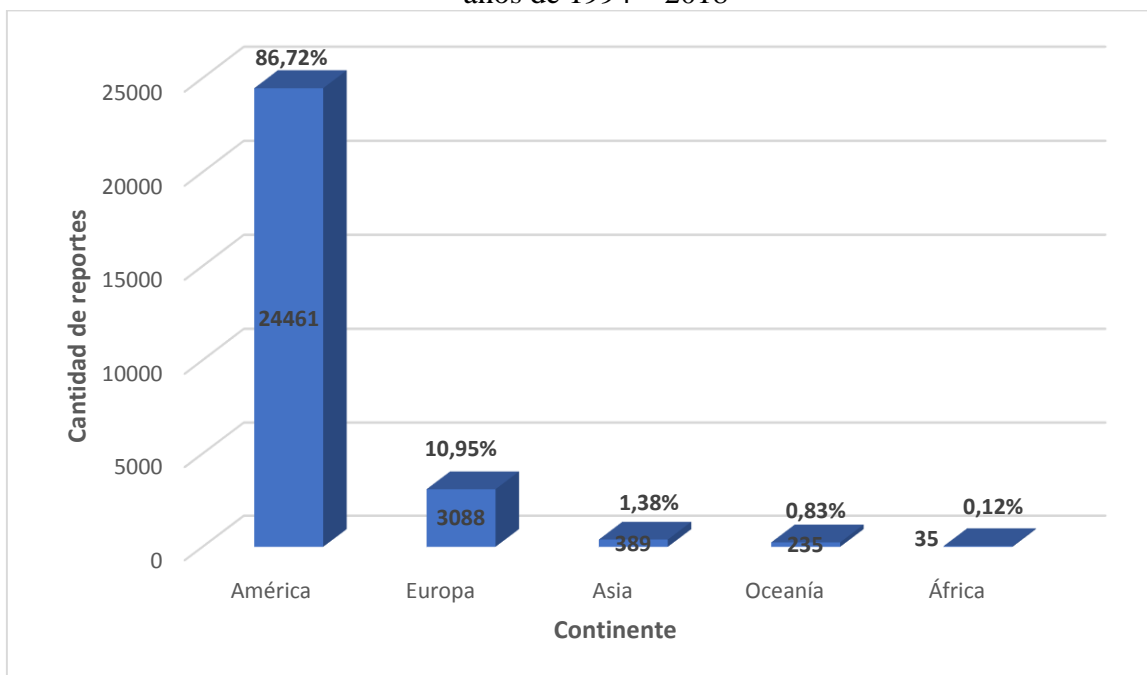
En 2009 la FDA aprobó el uso de Orlistat en niños desde los 12 años, y por ende se cuenta con eventos reportados en los rangos de edades de 12 a 17 años, sin embargo este tratamiento

según las guías NICE del Reino Unido se sugiere en este tipo de pacientes para el tratamiento de la obesidad si hay comorbilidades psicológicas graves o físicas importantes (Sumithran & Proietto, 2014) según una guía de la Endocrine Society se sugirió que la farmacoterapia debe considerarse en niños que tienen obesidad solo después de haber realizado un programa intensivo de modificación del estilo de vida, y que este no funcione en niños con sobrepeso y además de esto si presentan condiciones comórbidas graves. Además de esto el Orlistat demostró una caída significativa en el IMC de 0,7 kg/m², pero el tratamiento se asoció con mayores tasas de efectos secundarios gastrointestinales que incluyen molestias abdominales, dolor y esteatorrea; generalmente que disminuyen con el uso del medicamento continuamente y se presentan de manera leve o moderada, no obstante, fue un alto indicador para la deserción en el tratamiento con orlistat en pacientes entre esta edad (O'Connor EA, 2017).

5.4 Número de reportes por distribución geográfica

A continuación, se representan el número de reportes de eventos adversos al Orlistat, entre los años 1994 a 30 de Marzo de 2018 por distribución geográfica, se logra evidenciar que en el continente de América se registra mayor número de reportes con respecto a los otros continentes.

Gráfica 4. Número de eventos adversos por distribución geográfica a nivel mundial en los años de 1994 – 2018



Fuente: (Uppsala Monitoring Center, 2018)

En la gráfica 4 se observa que el mayor índice de reportes evidenciados en los continentes de América y Europa, se pueden relacionar con tres factores:

1. Mayor incidencia de obesidad en continentes más desarrollados o industrializados, que generan un alto uso de herramientas y acciones para la disminución del sobrepeso y la obesidad, lo que implica el uso de medicamentos como Orlistat y, por ende, a un

mayor índice de eventos adversos reportados. La extensión de la obesidad en países que hace poco se consideraba como en vías de desarrollo delata la causa genérica de esta condición, que tiene que ver con el estilo de vida que se va extendiendo por el mundo a causa de la globalización. En este contexto se ha hablado de la “transición nutricional”, que nos dice que, a medida que las economías crecen, la población cambia su dieta tradicional a otras más densas en energía. De esa manera los países en vías de desarrollo enfrentan un doble desafío a la salud pública: la obesidad y la desnutrición. (Luis de Sebastián. 2009). Su prevalencia en los países industrializados es cada vez mayor; de ahí se observa que la tasa más alta la ocupan países de América y Europa y la tasa más baja en países de Asia, África y Oceanía. Un estudio de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), demuestra que la obesidad ha registrado en la última década un aumento de 32.2 por ciento de la población mayor de 15 años que es obesa en Estados Unidos (CDC, 2010). México se coloca en el segundo lugar mundial con el 30.2 por ciento de obesos. Además, según la ENSANUT 2006 casi un tercio de los niños y niñas en México tienen sobrepeso u obesidad, lo que ubica a México con las tasas más altas de obesidad infantil a nivel mundial (INSP, 2006). Por otro lado, en Grecia, Australia, Nueva Zelanda y Hungría, aproximadamente un quinto de su población de 15 años y más presenta obesidad. Además, se puede ver que en Asia el problema es notablemente menor, donde por ejemplo en Corea del Sur y Japón sólo el 3.5 y el 3.0 por ciento de la población de quince años o más es obesa, correspondientemente. No obstante, a medida que se dispone de información en países subdesarrollados se comprueba que la epidemia de la obesidad es un fenómeno universal. (FAO. 2017).

2. El sistema de farmacovigilancia presenta un papel relevante, en el que se evidencia un uso más elevado en los continentes de América y Europa, que se puede relacionar a que la gran mayoría de países que hacen parte de organismos internacionales que participan de forma activa en la implementación y difusión de la Farmacovigilancia, hacen parte de América y Europa; además de esto presentan mayor número de centros nacionales de farmacovigilancia para el registro de eventos adversos a los medicamentos. Por otro lado, se relaciona con el conocimiento, accesibilidad y comprensión de la farmacovigilancia por parte de los consumidores, y de la promoción por parte de profesionales, para motivarles a compartir sus experiencias; y por ende generar un mayor índice de notificación de eventos adversos en continentes como África, Asia y Oceanía.
3. Como se observa en las figuras 6 y 7, los países donde hay una mayor prevalencia de obesidad ($\geq 30\%$) y sobrepeso ($\geq 60\%$) se encuentran en el continente de América, seguido de los continentes de Oceanía, Europa, Asia y por último el continente de África. Esto podría explicar el comportamiento que presentan y que se evidencia con el número de reportes por continente obtenidos del programa mundial de farmacovigilancia de Uppsala.

De acuerdo con el reporte más reciente de la OMS, actualmente existen en el mundo más de un billón de adultos con sobrepeso, y al menos 300 millones de ellos son obesos. La distribución del sobrepeso y la obesidad es desigual, pues las prevalencias van desde menos de 5% en países como China y algunos de África, hasta 75% en las

Islas del Pacífico Sur. En algunos de los países latinoamericanos como México, las tasas de obesidad son intermedias (18.6% en hombres y 28.1% en mujeres), pero cercanas a las de países desarrollados como EUA (31% en hombres y 33.2% en mujeres) e Inglaterra (22.3% en hombres y 23% en mujeres) (Lopez Alarcón & Rodriguez Cruz, 2008).

El continente que mayor presenta reporte de eventos adversos es el Americano, presentando más del 50 % del total reportado, según la FAO, en la región de las Américas el 58 % de los habitantes vive con sobrepeso y obesidad (360 millones de personas), siendo Chile (63%), México (64 %) y Bahamas (69%) los que presentan las tasas más elevadas, esto es un indicativo del porque la mayor cantidad de reportes se presentan en el continente Americano, cabe destacar que el aumento de la obesidad en América Latina y el Caribe impacta de manera desproporcionada a las mujeres: en más de 20 países, la tasa de obesidad femenina es 10 puntos porcentuales mayores que la de los hombres (Malo-Serrano, Castillo M, & Pajita D, 2017); además esto se debe a que su uso inicialmente y por un periodo prolongado fue en Estados Unidos siendo el país donde se diseñó y elaboró el medicamento el que en continentes como Europa se empezó a utilizar en el tratamiento de la obesidad hasta ocho años después de su lanzamiento (Quimica.es, 2018).

Según estimaciones de la OMS, desde 1980 la prevalencia mundial de la obesidad ha aumentado en más del doble, registrando incrementos importantes en todas las regiones, como lo es el caso del continente americano; En América del Norte y Europa, la prevalencia de la obesidad alcanza sus tasas más altas en los grupos con menos ingresos. En cambio, en los países donde la epidemia de la obesidad es un fenómeno más reciente, como la región de Asia y el Pacífico, este problema se observa primeramente en la población urbana de ingresos altos (Chan, 2016). De acuerdo al estudio realizado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) sobre la salud en las Américas, para el año 2014 que la prevalencia de obesidad y sobrepeso en adultos fue de 62,6 % en Hombres y 59,9 % en Mujeres; y para el caso puntual de América del norte de 72,4 % para hombres y 62,6 % para mujeres, para América latina y el Caribe de 57,1 % para hombres y 58,3 % para mujeres (OPS, 2017). Estos datos tienen una relación estrecha con la cantidad de reportes de eventos adversos en el continente Americano. A pesar de las diferencias en la distribución geográfica de la obesidad, resulta evidente que la prevalencia de la misma ha mostrado un incremento casi constante en el mundo.

Es de importancia resaltar que el continente con mayor población para el 2017 según las Naciones Unidas con 4.460.000.000 habitantes es Asia, en donde los reportes por eventos adversos por Orlistat son mínimos (n=389) comparadas con la cantidad total de población de este continente (UNFPA, 2018). Esto puede deberse al estilo de vida que llevan las personas del continente asiático en países como India, China y Japón, en donde las políticas gubernamentales, educación así como la promoción de una cultura en torno a la comida contribuyen a controlar el sobrepeso y la obesidad. Caso contrario en los países en vías de desarrollo que son los que más presentan índices de obesidad y sobrepeso.

5.5 Clasificación de los reportes

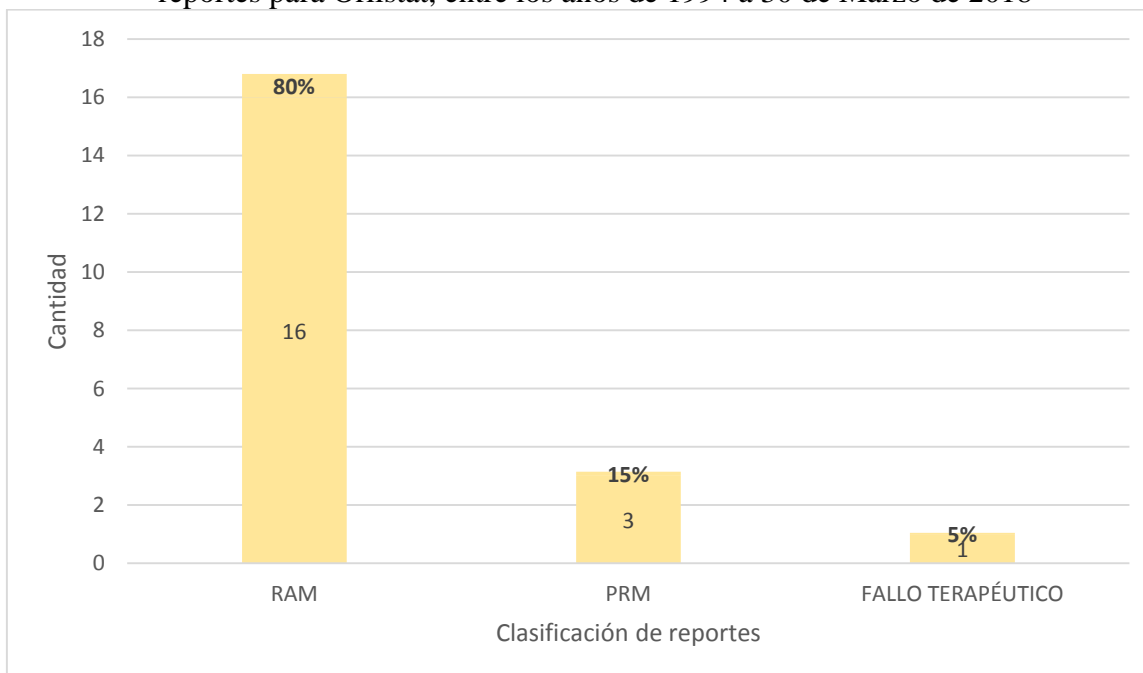
En la tabla 4, se observa los primeros 20 eventos adversos con mayor cantidad de reportes para Orlistat, entre los años de 1994 a 30 de Marzo de 2018, la gráfica 5 muestra la clasificación de estos eventos adversos clasificándolos en reacciones adversas al medicamento (RAM), problemas relacionados a medicamentos (PRM) y los fallos terapéuticos.

Tabla 4. Reporte de los primeros 20 eventos adversos con mayor número de reportes para Orlistat, entre los años de 1994 a 30 de Marzo de 2018

Evento adverso	No. De eventos adversos
Droga ineficaz	3384
Estreñimiento	3131
Esteatorrea	2622
Diarrea	2544
Secreción rectal	2282
Aumento de peso	2246
Trastorno gastrointestinal	2170
Flatulencia	2009
Dolor de cabeza	1279
Dolor abdominal superior	1255
Dolor abdominal	1253
Distensión abdominal	1228
Problema de calidad del producto	1141
Náuseas	1052
Evacuaciones frecuentes	896
Heces descoloridas	759
Mareos	735
Malestar	683
Incumplimiento del tratamiento	677
Vómitos	591
TOTAL	31937

Fuente: (Uppsala Monitoring Center, 2018)

Gráfica 5. Clasificación de los primeros 20 eventos adversos con mayor número de reportes para Orlistat, entre los años de 1994 a 30 de Marzo de 2018



Fuente: (Uppsala Monitoring Center, 2018)

En la tabla 4 se puede evidenciar que el total de reportes de los veinte primeros eventos adversos recolectados por la base de datos del programa mundial de farmacovigilancia de Uppsala corresponde al 82,42 % del total de los reportes; lo cual significa una muestra representativa para el total de eventos adversos reportados.

En la gráfica 5 se puede observar que las reacciones adversas por medicamentos (RAM) reportan 16 casos representando el 80% de los 20 reportes, dentro de las cuales se encuentran vómitos, esteatorrea, diarrea, flatulencia, dolor abdominal, entre otras. Por otro lado, se reportan 3 casos de problema relacionados al medicamento (PRM), los cuales estaban relacionados a problemas de calidad del producto, incumplimiento y aumento de peso. Por último, se reporta 1 caso de fallo terapéutico: droga ineficaz. Según las definiciones otorgadas por el instructivo gestión de reportes de eventos adversos asociados al uso de medicamentos del INVIMA, se definió que las reacciones adversas son: “Una respuesta a un medicamento que es nociva y no intencionada, y que se produce con las dosis utilizadas normalmente en el hombre”; como es el caso de las RAM mencionadas anteriormente para el Orlistat que comparada con los eventos adversos documentados coinciden en su aparición; en cuanto a los fallos terapéuticos de incumplimiento del tratamiento y droga ineficaz se clasificaron en esta categoría, ya que en este documento menciona que: “ La falta de eficacia (fallo terapéutico, inefectividad terapéutica): Es una falla inesperada de un medicamento en producir el efecto previsto, como lo determinó previamente una investigación científica”, referenciada en el documento. (INVIMA, 2016).

Por otro lado los PRM clasificados que corresponden de acuerdo a la definición dada en el tercer consenso de granada “como aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación” (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013); estos PRM en el caso del incumplimiento se pueden relacionar con la falta de adherencia al tratamiento principalmente por las reacciones adversas propias del mecanismo de acción del medicamento que pueden ser molestas para la mayoría de las personas.

5.6 Reportes de eventos adversos por Whoart

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se realiza la clasificación de los eventos adversos para medicamentos, haciendo uso de la terminología de WHOART (WHO – Adverse Reaction Terminology, ART)

En la siguiente tabla se muestra los reportes por Whoart de eventos adversos al Orlistat entre los años 1994 a 30 de marzo de 2018, con un total de eventos adversos de 46.027, donde se especifica los principales sistemas alterados.

Tabla 5. Reporte por Whoart de eventos adversos con Orlistat, a nivel mundial, en los años de 1994 – 2018

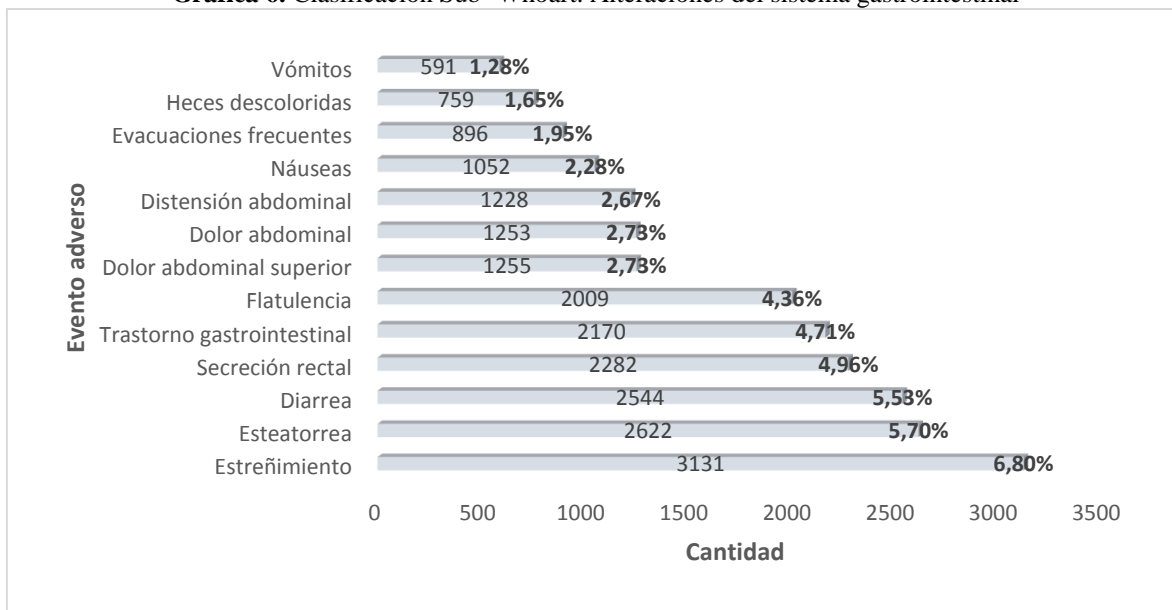
CLASIFICACIÓN WHOART	No. de reportes
Alteraciones endocrinas	88
Alteraciones generales	7505
Alteraciones psiquiátricas	1284
Alteraciones del sistema gastrointestinal	16540
Alteraciones del sistema nervioso central y periférico	2880
Alteraciones de la visión	306
Alteraciones reproductivas de la mujer	805
Términos para eventos secundarios	5771
Alteraciones de los mecanismos de resistencia	947
Alteraciones del sistema urinario	964
Alteraciones de la piel y anexos	2053
Alteraciones metabólicas y nutricionales	1366
Alteraciones del sistema musculoesquelético	1276
Términos para envenenamientos específicos	892
Alteraciones auditivas y vestibulares	123
Neoplasias	160
Alteraciones de las células blancas	243
Alteraciones del sistema respiratorio	733
Alteraciones de las plaquetas, el sangrado y la coagulación	193
Alteraciones del sistema hepatobiliar	704
Alteraciones neonatales y de la infancia	118
Alteraciones vasculares (extra cardíacas)	532
Alteraciones del ritmo y de la frecuencia cardíacos	544
TOTAL	46.027

Fuente: (Uppsala Monitoring Center, 2018)

De acuerdo a la tabla anterior se evidencia que los sistemas que mayor presentan alteraciones por el uso de Orlistat de acuerdo a la información obtenida por el programa mundial de farmacovigilancia de Uppsala a corte de 30 de Marzo de 2018 son el sistema gastrointestinal (n=16540) y alteraciones generales (n=7505).

En las gráficas 6 y 7 se muestra la clasificación SUB-WHOART, en donde se describen los eventos adversos del Orlistat con mayor número de reportes y el sistema afectado por este fármaco.

Gráfica 6. Clasificación Sub- Whoart. Alteraciones del sistema gastrointestinal



Fuente: (Uppsala Monitoring Center, 2018)

En la gráfica 6 se observan las alteraciones del sistema gastrointestinal, donde se evidencian los siguientes subgrupos: Vómito, heces descoloridas, evacuaciones frecuentes, náuseas, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, flatulencia, trastorno gastrointestinal, secreción rectal, diarrea, esteatorrea y estreñimiento. Según los resultados de la tabla se puede observar que el sub-grupo de estreñimiento es el que reporta mayor número de eventos adversos el cual es de 3131. Según diversos estudios (Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Kopperschaar H et al.1998; Davidson, Hauptman,; Girolamo,; et al. 1999; Hollander P, Elbein S, Hirsch I, Kelley D, McGill J, Taylor T et al. 1998) estos efectos adversos se relacionan en gran medida al mecanismo de acción del Orlistat, puesto que inhibe la lipasa intestinal disminuyendo la absorción de grasas que luego se excretan en las heces, como consecuencia genera la presencia de efectos adversos como flatulencia, esteatorrea, estreñimiento, secreción rectal, diarrea, trastornos gastrointestinales, entre otros (Trujillo, R., Acosta, A., Tapia, M., González, M. 2011.)

Otro estudio que describió estos mismos eventos adversos presentes por el uso concomitante con Orlistat. El estudio XENDOS, el ensayo clínico más grande de orlistat con 3304 personas, en donde el 91% de las personas experimentaron al menos un evento gastrointestinal con orlistat y el 8% de las personas se retiró del estudio debido a la presencia de los mismos. La disminución de la absorción de triglicéridos en el intestino, propio del mecanismo de acción del medicamento, plantea varios riesgos, entre ellos una disminución significativa en la absorción de las vitaminas A, D, E y K se observó en el estudio (Stanford, 2018).

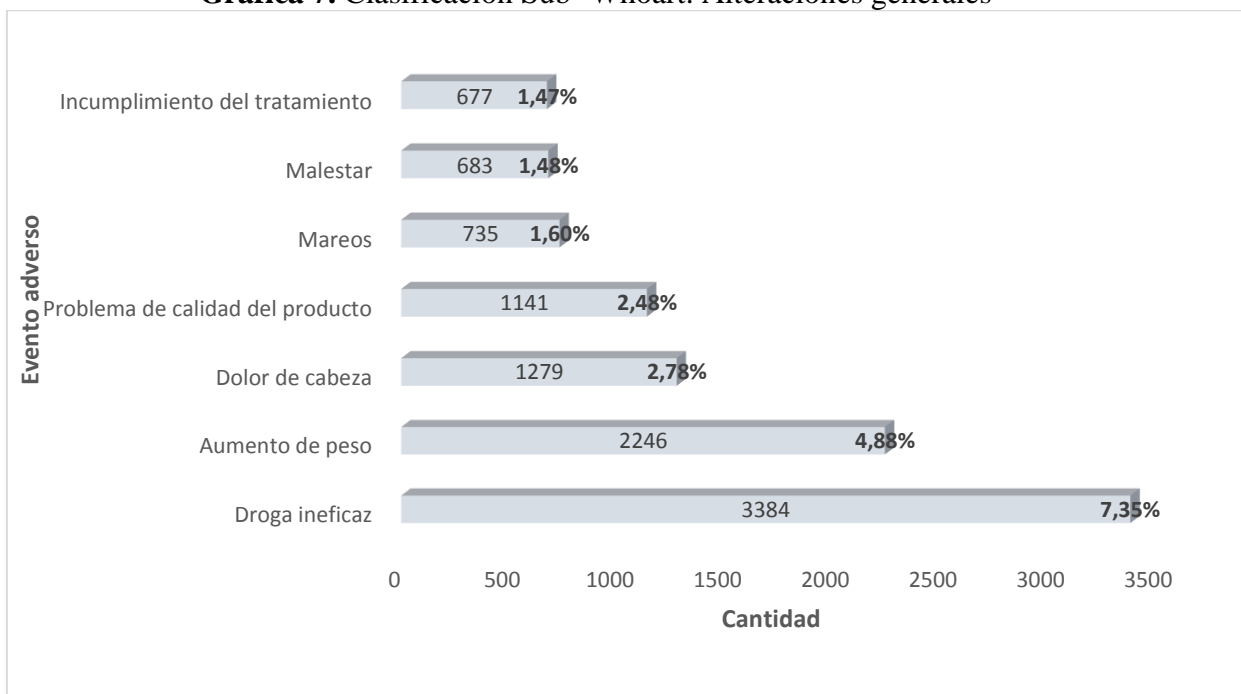
En anterior gráfica se muestra en orden decreciente los reportes de eventos adversos obtenidos del programa mundial de farmacovigilancia de Uppsala, en donde el principal sistema afectado por el uso de Orlistat es el gastrointestinal, siendo estos eventos los que se encuentran principalmente en estudios clínicos realizados con el fármaco versus un placebo,

sin embargo estos eventos no tan agradables para el paciente disminuyen con el tiempo de uso, estudios realizados en ratas wistar han dado un indicio de que los eventos adversos por Orlistat no solo se deban a la inhibición de la lipasa, si no que puede deberse también a un daño histológico en las membranas del borde en cepillo y en los tejidos conectivos de las vellosidades de la mucosa del intestino delgado, así como a la migración de linfocitos a la mucosa del intestino delgado, pero no obstante estos efectos no se han replicado aun en humanos (Filippatos, y otros, 2008).

Si bien es cierto que parte de estos síntomas es explicable también por la presencia de dietas que contienen un alto contenido de fibra, cabe tener presente, al prescribir un tratamiento con Orlistat, las alteraciones gastrointestinales que éste produce. Con una dieta pobre en grasas (30% del aporte calórico total), la frecuencia de aparición de estos efectos secundarios disminuye drásticamente. (Cuatrecasas, & Formiguera. 2000).

Por otro lado, se observa en mayor cantidad presencia de efectos adversos gastrointestinales, ya que este actúa exclusivamente a nivel gastrointestinal sin que exista absorción sistémica, el Orlistat carece de los efectos secundarios habituales en los fármacos anorexígenos hasta ahora utilizados en el tratamiento de la obesidad; no obstante, también presenta en menor cantidad efectos adversos de tipo sistémico como cefalea, taquicardia o hipertensión arterial, jaquecas entre otros (Cuatrecasas, & Formiguera. 2000). Estudios han demostrado que el uso de Orlistat en pacientes que presentan obesidad y sobrepeso favorece a una disminución de la presión arterial relacionado con la disminución del IMC, de esta manera el uso del Orlistat junto con una dieta saludable podrían mejorar los niveles de presión arterial (Sahebkar, y otros, 2018).

Gráfica 7. Clasificación Sub- Whoart. Alteraciones generales



Fuente: (Uppsala Monitoring Center, 2018)

En la gráfica 7 se observan las alteraciones generales, donde se evidencian los siguientes subgrupos: Incumplimiento del tratamiento, malestar, mareos, problemas de calidad del producto, dolor de cabeza, aumento de peso y droga ineficaz, Según los resultados de la gráfica se puede observar que el sub-grupo de droga ineficaz es el que reporta mayor número de eventos adversos el cual es de 3384.

Un porcentaje importante de eventos adversos reportado es el de droga ineficaz (7,35%), el cual se puede explicar por la falta de adherencia al tratamiento que es dada por lo incomodo que puede llegar a ser los eventos adversos que se presentan con el uso de Orlistat y además de que los ensayos clínicos generalmente sobreestiman los beneficios de orlistat, ya que la adherencia a la medicación y el estilo de vida asociado a la prescripción es probable que sean más altos que en un entorno del mundo real (Sumithran & Proietto, 2014).

Además de esto se observa que el segundo evento adverso más reportado para esta clasificación WHOART de alteraciones generales es el aumento de peso, que puede estar relacionada al consumo del medicamento sin una adherencia adecuada al consumo de una dieta hipocalórica; según un estudio realizado los pacientes que recibieron una dieta hipocalórica que era de 500 Kcal/día menor al de las necesidades calculadas para el primer año, obtuvieron una pérdida de peso del 6,1 % de su peso corporal inicial con el placebo; y una perdida mayor en conjunto con el uso de Orlistat en un 10,2% de su peso corporal inicial (Mark Feldman, 2017).

Es de importancia resaltar que se presentó 52 casos de muertes reportadas por el uso de Orlistat durante el periodo de estudio; estudios realizados mencionan que se relacionaba las muertes reportadas por una lesión hepática grave que desencadeno la muerte en estos pacientes, sin embargo en 2009 la FDA emitió un comunicado en el que informo que no se encontró relación causal entre el uso de Orlistat y la lesión hepática, así como que otros factores pueden ellos han predispuerto al desarrollo de la lesión hepática. En 2012, el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisó los datos disponibles, incluida la vigilancia posterior a la comercialización, los datos de los estudios que respaldan las autorizaciones de comercialización, los estudios basados en la población en la literatura publicada y los datos solicitó a las compañías que comercializan orlistat y concluyó que no había pruebas sólidas de que orlistat aumentara el riesgo de lesión hepática grave en donde la tasa de reacciones hepáticas graves fue menor que la tasa de fondo esperada en la población de usuarios y que otros factores aumentaron el riesgo de lesión hepática, esto debido a que no había ningún mecanismo conocido por el cual se espera que cause trastornos hepáticos; sin embargo hubo casos muy raros de daño hepático grave en el que el orlistat no podía descartarse como posible causa (Sumithran & Proietto, 2014).

En una revisión sistemática realizada sobre los eventos adversos producidos por tratamiento para la obesidad se encontró que el Orlistat es uno de los medicamentos aprobados por la FDA para tratar la obesidad más efectivos que existen hoy en día, esto en comparación con un placebo con una reducción del 5% de peso en 52 semanas aproximadamente. Se encontró que el Orlistat está dentro de los medicamentos con menor tasa de eventos adversos sin embargo se asoció también con tasas más bajas de lograr todos los resultados de pérdida de peso (Khera, y otros, 2016). El uso de Orlistat confiere mejoras modestas en la presión arterial sistólica y diastólica colesterol, lipoproteínas de baja densidad (LDL), los parámetros

glucémicos, y la progresión a diabetes en personas con intolerancia a la glucosa, de manera general tiene un buen perfil de seguridad y son poco frecuentes los eventos adversos graves (incluidos los informes de lesiones graves en él y daño hepático). Sin embargo, una alta tasa de efectos secundarios gastrointestinales limita la adherencia al tratamiento (Hodkinson, Gamble, & Smith, 2016).

Orlistat junto con la modificación del estilo de vida es eficaz en la reducción del índice de masa corporal de los pacientes de manera significativa en comparación con el placebo y pueden ser útiles en la reducción de la morbilidad y la mortalidad a largo plazo. Sin embargo, debe administrarse con precaución debido a la alta incidencia de efectos secundarios asociados (Abid, Rehman, & Hameed, 2017).

A pesar de que las referencias encontradas mencionan que Orlistat es un medicamento seguro (Sumithran & Proietto, 2014), el presente estudio encontró que hay un número considerable de eventos adversos (46.027) relacionados con el uso de Orlistat correspondientes a 28.208 pacientes afectados. El manejo de estos eventos adversos representa un costo para el sistema de salud en materia de atención de pacientes, y así mismo estos representan un daño en la salud del paciente, en donde incluso se presentaron casos de muertes por el uso de este medicamento. El Orlistat es un medicamento relativamente nuevo, y por ende el periodo de vigilancia que se está describiendo en este trabajo no permite predecir los eventos adversos que se puedan generar cuando más pacientes empiecen a hacer uso de este. Por otro lado teniendo en cuenta que la efectividad del medicamento, depende en gran parte del acompañamiento de una dieta hipocalórica, y que debido al incumplimiento de esta indicación es que se presentan algunos de los eventos adversos, el papel del químico farmacéutico vendría a jugar un papel importante en los procesos de atención farmacéutica velando de esta manera por el cumplimiento de las indicaciones de uso del medicamento.

6 CONCLUSIONES

- Entre los años de 1994 hasta Marzo del 2018 se presentaron 28.208 casos de eventos adversos reportados por la base de datos Uppsala Monitoring Center a nivel mundial por el uso de Orlistat. Se observó que los continentes con mayor número de reportes fueron el americano y el europeo. La mayoría de los pacientes con eventos adversos reportados con Orlistat, fueron entre 18 a 49 años de edad.
- Los sistemas que mayor presentan alteraciones por el uso de Orlistat de acuerdo a la información obtenida por el programa mundial de farmacovigilancia de Uppsala a corte de 30 de Marzo de 2018 son el sistema gastrointestinal y alteraciones generales.
- Las reacciones adversas más reportadas por Orlistat a nivel mundial fueron estreñimiento, esteatorrea, diarrea y secreción rectal, siendo estos propios del mecanismo de acción del medicamento.
- La elaboración de una pieza comunicativa didáctica dirigida a pacientes, propone una ayuda en la divulgación de la información pertinente al uso de Orlistat.
- El artículo científico elaborado con los resultados de la investigación brinda a la comunidad científica un precedente acerca de los estudios en farmacovigilancia relacionados con el uso del medicamento Orlistat en el mundo.

7 RECOMENDACIONES

El uso de Orlistat contribuye a una disminución de peso, sin embargo lo mejor es cambiar el estilo de vida, que sigue siendo la principal forma de perder peso y de esta manera disminuir el riesgo de enfermedades asociadas con la obesidad y el sobrepeso.

El Orlistat en Colombia requiere formula médica, sin embargo se presenta auto prescripción lo cual puede generar un riesgo para el paciente, ya que este medicamento tiene ciertas indicaciones que deben ser tomadas en cuenta para su uso. De cualquier forma el uso del medicamento podría llevar a presentar un evento adverso el cual debe ser reportado al programa regional de farmacovigilancia.

Para el programa de farmacovigilancia se recomienda que la información de los reportes sea completa, ya que se presentó una cantidad significativa de datos desconocidos lo cual puede llevar a sesgar la información para posteriores análisis.

8 IMPACTO ESPERADO

La obesidad es un trastorno crónico, se debe a una ingesta calórica que excede de forma mantenida las necesidades metabólicas normales del organismo y por ende produce una reducción en la esperanza de vida; además es un factor de riesgo para desarrollar diversas patologías como cánceres, diabetes o enfermedades cardiovasculares.

Con el desarrollo de este trabajo se busca describir los eventos adversos al programa mundial de farmacovigilancia de Uppsala entre los años 1994 a 30 de Marzo de 2018 presentados con el medicamento Orlistat, promoviendo así la adopción de prácticas de notificación y generando una mayor seguridad en la dispensación, administración y uso del medicamento; así como un mayor índice de detección y prevención de los eventos adversos que influirán positivamente en la calidad de la atención al paciente.

Por otro lado, con el uso adecuado del medicamento Orlistat se pretende crear un mejor estilo de vida y disminuir los índices de mortalidad mundial debido a la presencia de esta enfermedad, además de la aparición de otras patologías; reduciendo a su vez, los costos directos en salud que genera a nivel mundial la obesidad.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Abid, R., Rehman, B.-u., & Hameed, H. (2017). WEIGHT REDUCTION; TO EVALUATE IN OBESE PATIENTS WITH ORLISTAT AS COMPARED TO PLACEBO USING BODY MASS INDEX IN AN OPD SETTINGS. *The Professional Medical Journal*, 24(11), 1630-1634. doi:10.17957/TPMJ/17.3967
2. Ahnen, D., Guercioli, R., Hauptman, J., Blotner, S., Woods, C., & Wargovich, M. (2007). Effect of Orlistat on Fecal Fat, Fecal Biliary Acids, and Colonic Cell Proliferation in Obese Subjects. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(11), 1291-1299.
3. ANMAT. (2012). *Administración nacional de medicamentos, alimentos y tecnología médica ANMAT*. Obtenido de Ministerio de Salud, Argentina: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Glosario_FVG.pdf
4. Acofarma (2011). Ficha de Datos de Seguridad. Tomado desde: <http://www.acofarma.com/admin/uploads/download/1996-bd4729548f5fb0bf52abb82fe28076e9c60eedc2/main/files/Orlistat.pdf>
5. Arderiu, X. 1998. Biquímica clínica y patología molecular. Ed. Reverte. Vol. 2. 540 pág
6. Aronson J. Medication errors: definitions and classifications. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67:599-604
7. Bellini, A. & otros. 2012. Obesidad: su impacto social y económico. Curso Anual Auditoria Médica Hospital Alemán.
8. Ballinger, A., & Peikin, S. (2002). Orlistat: its current status as an anti-obesity drug. *European Journal of Pharmacology*, 440(2), 109-117.
9. Boletín de Farmacovigilancia. 2005. INVIMA. ISSN-1909-602X. Tomado de: https://www.invima.gov.co/images/stories/boletines/BOLETIN_11.pdf
10. Boletín de Farmacovigilancia. 2006. ISSN-1909-602X Tomado de: https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/boletines/2006/4/BOLETIN_14.pdf
11. Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas. 2008. Grupo de Farmacovigilancia de la red Panamericana para la Armonización Farmacéutica (PARF). Tomado de: http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/3_GT_VConferencia_Farmacovigilancia.pdf
12. CDC. (2010). Centers for Disease control and Prevention. Overweight and Obesity. Recuperado en agosto de 2010, de <http://www.cdc.gov/obesity/>
13. Chinchilla, A. Obesidad y psiquiatría. Elsevier España, 2005 - 127 páginas
14. Conceptos básicos y generalidades de la farmacovigilancia. 2010. INVIMA. Tomado de: https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/programa-farmacovigilancia-en-linea/campana-sensibilizacion/1presentacion_generalidadesFV.pdf
15. Consejo Naional de Salud (2016). Consultado el 14 de Mayo de 2018. Tomado desde: http://www.who.int/selection_medicines/country_lists/ecu_RegistroTerapeutico.pdf

16. Cuatrecasas, & Formiguera. 2000. Recomendaciones para el uso clínico de orlistat en el control de la obesidad. Badalona. Barcelona. *Endocrinol. Nutr.* Vol. 47:161-4. Núm. 6.
17. Calvo, M. (20 de 06 de 2018). *Universidad de Zaragoza*. Obtenido de Bioquímica de los alimentos: <http://milksci.unizar.es/bioquimica/temas/lipidos/acidosgrasos.html>
18. Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica. (10 de Agosto de 2014). VADEMECUM. Recuperado el 7 de Noviembre de 2017, de IQB: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t050.htm>
19. Chan, M. (2016). Obesidad y diabetes, una plaga lenta pero devastadora: discurso inaugural de la Directora General en la 47ª reunión de la Academia Nacional de Medicina. Washington D.C: <http://www.who.int/dg/speeches/2016/obesity-diabetes-disaster/es/>
20. Clínica Universidad de Navarra. (2015). *Clínica Universidad de Navarra*. Obtenido de Diccionario médico: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/esteatorrea>
21. COFGRANADA. (2010). *Colegio Oficial de Farmacéuticos de Granada*. Recuperado el 15 de Junio de 2018, de [http://www.cofgranada.com/ufc/documentos/modulos/Tema%202\(3\).pdf](http://www.cofgranada.com/ufc/documentos/modulos/Tema%202(3).pdf)
22. Caffaratti, M, Lascano, V, & Mazzieri, M.R. (2009). Orlistat para el tratamiento de la obesidad: eventos adversos a nivel hepático . Centro de información de medicamentos CIME.
23. Davidson; Hauptman; DGirolamo; et al. (1999.) Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. A randomised control trial. *JAMA*; 281; 235-242.
24. DECRETO 780 DE 2016. Tomado de: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%200780%20de%202016.pdf
25. DECRETO 1011 (2006) Y RESOLUCIÓN 1043 (2006): Tomado de: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/DECRETO%201011%20DE%202006.pdf y <https://www.invima.gov.co/resoluciones-medicamentos/307-resolucion-1043-abril-03-de-2006.html>
26. DECRETO 2200 (28/06/2005). Tomado de: https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/decretos/decreto_2200_2005.pdf
27. DECRETO 677 (26/04/1995): Tomado de: https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/decretos/decreto_677_1995.pdf
28. DR. Moreno, G. 2012. Definición y clasificación de la obesidad. Definition and classification of obesity. *REV. MED. CLIN. CONDES*, 23(2) 124 - 128
29. Edifarm. (2016). *Vademecum Ginecológico Edifarm*. Obtenido de https://www.edifarm.com.ec/wp-content/uploads/2017/01/Edifarm_Vademecum_Ginecologico_2016.pdf
30. Escofet, F. C. (1994). *La obesidad: monografía de la Sociedad Española de Endocrinología*. Ediciones Díaz de Santos.

31. Escalante, C. & Setién, A. 1996. La obesidad y sus complicaciones: tratamiento médico y quirúrgico. Ed. Universidad de Cantabria, 1996 - 239 páginas
32. FAO. (2017). Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación: Europa y Asia central: en transición hacia nuevas formas de mal nutrición. Recuperado en 2018, de: <http://www.fao.org/news/story/es/item/522891/icode/>
33. FARMACOVIGILANCIA INVIMA. 2012. Tomado de: <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima>
34. Federico C. Soriguer, E. 1994. La obesidad: monografía de la Sociedad Española de Endocrinología. Ediciones Díaz de Santos. 303 páginas
35. Forrester, M. (2009). PATTERN OF ORLISTAT EXPOSURES IN CHILDREN AGED 5 YEARS OR LESS. *The Journal of Emergency Medicine*, 37(4), 396-399. doi:10.1016/j.jemermed.2007.10.052
36. Ferner R, Aronson J. Clarification of terminology in medication errors definitions and classification. *Drug Saf.* 2006;29:1011-22
37. Filippatos, T., Derdemezis, C., Gazi, I., Nakou, E., Mikhailidis, D., & Elisaf, M. (2008). Orlistat-Associated Adverse Effects and Drug Interactions. *Adis Data Information BV*, 31(1), 53-65.
38. Food & Agriculture, 1997. Grasas y aceites en la nutrición humana. Ed. Food & Agriculture Org. 168 pág.
39. Fondo de Población de las Naciones Unidas . (s.f.). UNFPA. Recuperado el 10 de Septiembre de 2018, de <https://www.unfpa.org/es/data/world-population-dashboard>
40. Formulario Modelo de la OMS. 2004. Tomado de: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html>
41. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica Universidad de Granada, Grupo de Investigación en Farmacología Universidad de Granada, Fundación Pharmaceutical Care España, et al. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y Resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharm.* 2007; 48:5-17
42. Guerrero, D. 2006. Manual de nutrición y metabolismo. Ed. Díaz de Santos. 625 pág.
43. Garcia Girón, M. A. (Enero de 2014). *UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA*. doi:http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9248.pdf
44. Hodkinson, A., Gamble, C., & Smith, C. T. (2016). Reporting of harms outcomes: a comparison of journal publications with unpublished clinical study reports of orlistat trials. *17(207)*, 1-11. doi: 10.1186/s13063-016-1327-z
45. Hirsch, L. (Diciembre de 2017). *KidsHealth®*. Obtenido de <https://kidshealth.org/es/parents/test-lipase-esp.html>
46. Hernandez, A. 2010. Tratado de nutrición/ Nutrition Treatise: Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Ed. Médica Panamericana. 992 pág.
47. Hollander P, Elbein S, Hirsch I, Kelley D, McGill J, Taylor T et al. (1998), Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1 year randomized double-blind study. *Diab Care*, 21, pp. 1288-1294
48. INSP. (2006). Instituto Nacional de Salud Pública. Obesidad infantil. Boletín de Práctica Médica Efectiva, núm 6.

49. INVIMA. (2016). INSTRUCTIVO GESTIÓN DE REPORTES DE EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL USO DE MEDICAMENTOS. Obtenido de <https://www.invima.gov.co/procesos/archivos/IVC/VIG/IVC-VIG-IN009.pdf>
50. INVIMA (2018). Consultado el 10 de Mayo de 2018. Tomado desde: http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
51. INVIMA. (28 de Julio de 2018). *Consulte el Registro Sanitario*. Obtenido de http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
52. J. Leticia Rodríguez Betancourt, José Luis García Vigil, Carmen Giral Barnés, David Hernández Santillán, Luis Jasso Gutiérrez. Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. *Rev Med IMSS* 2004; 42 (5): 419-423
53. Khera, R., Hassan Murad, M., Chandar, A., Dulai, P., Wang, Z., Prokop, L., . . . Singh, S. (2016). Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events A Systematic Review and Meta-analysis. *American Medical Association*, 315(22), 2424-2434. doi:10.1001/jama.2016.7602
54. Koolman, J., & Röhm, K.-H. (2004). Metabolismo de los hidratos de carbono. En J. Koolman, & K.-H. Röhm, *Bioquímica Texto y Atlas* (págs. 160-172). España: Médica Panamericana.
55. Lama Panigua, M. (22 de Agosto de 2017). *BlastingNews*. Obtenido de <https://es.blastingnews.com/ciencia/2017/08/que-es-el-quimo-y-cual-es-su-funcion-001948273.html>
56. La farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos - Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, No. 09, octubre de 2004, 6 pág.
57. Lopez Alarcón, M., & Rodriguez Cruz, M. (2008). Epidemiología y genética del sobrepeso y la obesidad. Perspectiva de México en el contexto mundial. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 65(6), 421-430.
58. Londoño Lemos, M.E, (2012). Tratamiento farmacológico contra la obesidad. *Rev. colomb. cienc. quim. farm.*, Volumen 41, Número 2, p. 217-261, 2012. ISSN electrónico 1909-6356.
59. Luis de Sebastián. 2009. Un planeta de gordos y hambrientos: la industria alimentaria al desnudo. Ed. Grupo Planeta (GBS). 270 pág.
60. Malo-Serrano, M., Castillo M, N., & Pajita D, D. (2017). La obesidad en el mundo. *Anales de la facultad de medicina*, 78(2), 173-178.
61. Mark Feldman, L. S. (2017). Enfermedades digestivas y hepáticas: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Elsevier Health Sciences - 2656 páginas.
62. Méndez-Sánchez, N. 2012. Obesidad Conceptos clínicos y terapéuticos. (3a. ed.) McGraw-Hill Interamericana. Página 9. Tomado de <http://bibliobd.udca.edu.co:2060>
63. Mendivila, C. 2005. Orlistat y Sibutramina en el manejo del síndrome metabólico. *Acta Médica Colombiana*, vol. 30, núm. 3. Pág. 168-170. Bogotá, Colombia

64. Martín, G., & Antón, S. (2002). Tratamiento farmacológico de la Obesidad. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, XXVI(5), 118-127. Obtenido de http://www.msc.es/va/biblioPublic/publicaciones/docs/vol26_5_obesidad.pdf
65. Ministerio de la protección social. (28 de Junio de 2005). Decreto 2200 de 2005. Colombia.
66. Ministerio de la Protección Social. (10 de Febrero de 2011). *RESOLUCIÓN NÚMERO 333 DE 2011*.
67. Moreno, M. (17 de Enero de 2012). Definición y clasificación de la obesidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(2), 124-128. doi:10.1016/S0716-8640(12)70288-2
68. Ochoa Ruiz, A. G., & Reyes Serratos, E. A. (2015). Vías de señalización de fármacos y sustancias para el control del peso corporal. En D. Gordillo Bastidas, & E. Gordillo Bastidas, *Nutrición molecular* (págs. 10-12). McGraw-Hill Education.
69. OMS. (2016). *World Health Organization*. Obtenido de http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/bmi_trends_adults/en/
70. OMS. (2017). Reporte 10 datos sobre la obesidad. Obtenido de <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/>
71. OPS. (2017). Organización Panamericana de la Salud. Obtenido de Indicadores básicos: Situación actual de las américas: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34330/IndBrasicos2017_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1
72. Obesity Update. OECD. 2017. Tomado de: https://gastronomiaycia.republica.com/wp-content/uploads/2017/05/actualizacion_obesidad_2017.pdf
73. OFIL INTERNACIONAL. Tomado de: <https://www.ofil-internacional.org/farmacovigilancia>
74. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia farmacológica internacional. Función del hospital. Informe de una reunión de la OMS. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos, número 425; 1969.
75. O'Connor EA, E. C. (2017). Screening for Obesity and Interventions for Weight Management in Children and Adolescents: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force . *Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality*.
76. Organización Panamericana de la Salud. “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”. Washington, D. C.: OPS, 2011. (Red PARF Documento Técnico No. 5). 78 pág.
77. Orlistat. Salud y fármacos. La toxicidad hepática severa se añade a la ya extensa lista de riesgos del fármaco dietético orlistat (Xenical, Alli). 2010. Revista Worst Pills Best Pills Newsletter. Traducido y tomado de: <http://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/nov2010/orlistat>
78. PRODUCTOS ROCHE S. A, (2003). Xenical. Consultado el 14 de Mayo de 2018. Tomado desde: <http://www.mufel.net/plm05/21499.htm>
79. Química. es (2018). Orlistat. Consultado el 14 de Mayo de 2018. Tomado desde: <http://www.quimica.es/enciclopedia/Orlistat.html>
80. Reporte 10 datos sobre la obesidad. OMS. 2017. Tomado de: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/>

81. Reporte Obesidad y Sobrepeso. OMS. 2017. Tomado de: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
82. RESOLUCIÓN 2003 (28/05/2014): Tomado de: https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Normatividad/Resoluci%C3%B3n%202003%20de%202014.pdf)
83. RESOLUCION No 2004009455 (28/05/2004): Tomado de: https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/resoluciones/resolucion_2004009455_2004.pdf
84. Rissanen, L., Andersen, A., Boldrin, T., Golay, M., et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet*, 352 (1998), pp. 167-172
85. Rodelgo, T. (20 de Junio de 2016). *ONMEDA*. Obtenido de https://www.onmeda.es/sintomas/erupcion_cutanea.html
86. Sabogal Carmona, J. S., Díaz Rodríguez, E. A., & Espinosa Espinosa, I. I. (Agosto de 2013). *Secretaría Distrital de Salud Pública de Bogotá*. (ISBN, Ed.) Obtenido de http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img_upload/57c59a889ca266ee6533c26f970cb14a/documentos/FUNDAMENTOS_FARMACOVIG.pdf
87. Sayón Orea, M. (2011). *Universidad de Navarra*. Obtenido de Factores de riesgo asociados con la incidencia de sobrepeso: https://www.unav.edu/documents/16089811/17744782/Tesis_Sayon-Orea.pdf
88. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Kopperschaar H et al. (1998), Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet*, 352, pp. 167-172.
89. Senthilingam, M. (14 de Julio de 2017). CNN. Obtenido de <https://cnnespanol.cnn.com/2017/07/14/estos-son-los-paises-mas-obesos-del-mundo/>
90. Sutherland, G. 2017. Sin obesidad, sin riesgos. Ed. Planet House Editorials. Ciudad de México. 110 pág.
91. Stanford, D. K. (2018). Safety and tolerability of new-generation antiobesity medications: a narrative review. *Postgraduate Medicine*, 130:2, 173-182. DOI: 10.1080/00325481.2018.1435129.
92. Sahebkar, A., Simental-Mendía, L., Kovanen, P., Pedone, C., Simental-Mendía, M., & Cicero, A. (2018). Effects of orlistat on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of 27 randomized controlled clinical trials. *Journal of the American Society of Hypertension*, 12(2), 80-96.
93. S. K. Graff, F. M. (Junio 2016). Effects of orlistat vs. metformin on weight loss-related clinical variables in women with PCOS: systematic review and meta-analysis. *Clinical Practice*, 6, 450–461.
94. Sumithran, P., & Proietto, J. (2014). Benefit-Risk Assessment of Orlistat in the Treatment of Obesity. *Springer International Publishing Switzerland*, 597-608. doi:10.1007/s40264-014-0210-7
95. Trujillo, R., Acosta, A., Tapia, M., González, M. 2011. Prevención de los efectos secundarios gastrointestinales del orlistat con la prescripción concomitante de Psyllium muciloide (Plantago) en población mexicana. *Med. Int. Mex*;27(4):333-342

96. The Pancreatic Cancer Action Network. (2018). *The Pancreatic Cancer Action Network*. Obtenido de https://pancan.maintenance.springbox.hosting/section_en_espanol/learn_about_pan_cancer/diet_and_nutrition/Pancreatic_enzymes.php
97. UNFPA. (10 de Septiembre de 2018). *Fondo de Población de las Naciones Unidas*. Obtenido de <https://www.unfpa.org/es/data/world-population-dashboard>
98. Uppsala Monitoring Center. (30 de Marzo de 2018). *VigiAccess TM*. Obtenido de <http://www.vigiaccess.org/>
99. Uppsala Monitoring Centre. (s.f.). categorías de causalidad. Obtenido de <https://www.who-umc.org/whodrug/b3c3-formats-upversioning/>
100. U.S National Library of Medicine. (20 de Agosto de 2018). DRUG INFORMATION. Obtenido de <https://druginfo.nlm.nih.gov/drugportal/name/orlistat>
101. Velásquez, G. (2006). Lípidos: esenciales para la salud. En G. Velásquez, *Fundamentos de alimentación saludable* (págs. 46-64). Medellín: Universidad de Antioquia.
102. Welsch, U.& Sobotta, J. 2008. *Histología*. Ed. Médica Panamericana. 688 pág.
103. Xiguang Qi, (2018). Review of the Clinical Effect of Orlistat. University Zhongshan School of Medicine, Guangzhou, China. doi:10.1088/1757-899X/301/1/012063.

10 ANEXOS

ANEXO 1. REGISTRO SANITARIO MARCA LÍDER ORLISTAT

Datos Generales del Producto

Expediente	230167	Nombre producto	XENICAL CAPSULAS 120 MG				
Registro Sanitario	INVIMA 2009 M-012899- R1	Vencimiento	2019/06/17	Modalidad	IMPORTAR Y VENDER	Estado Registro	Vigente
Observaciones	MODATOK LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN APARECER EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES, MÁS LA FECHA DE VENCIMIENTO. · INSERTO CDS 4.0 VERSIÓN DE MARZO DE 2015. · INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR CDS 4.0 VERSIÓN DE MARZO DE 2015.						

Datos de Interés del Medicamento

Forma Farmaceutica	CD - CAPSULA DURA			Franja	NINGUNA	
Indicaciones	TRATAMIENTO A LARGO PLAZO JUNTO CON UNA DIETA HIPOCALORICA MODERADA DE PACIENTES OBESOS O CON SOBREPESO, INCLUIDOS LOS QUE PRESENTAN FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA OBESIDAD COMO AQUELLOS PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO. SE AMPLÍA GRUPO ETAREO DE 12 A 17 AÑOS PARA LA UTILIZACIÓN DEL MEDICAMENTO.					
Contraindicaciones	PACIENTES CON SINDROME DE MALABSORCIÓN CRÓNICA O COLESTÁSIS, ASÍ COMO LOS QUE PRESENTAN HIPERSENSIBILIDAD CONOCIDA AL ORLISTAT O A CUALQUIERA DE LOS COMPONENTES DE LA CAPSULA.					
Inserto ? <input checked="" type="checkbox"/>	Vida Util	TRES AÑOS	Condicion Venta	CON FORMULA FACULTATIVA		Generico ? <input type="checkbox"/>
Via Administracion	PO - ORAL					

Presentaciones Comerciales

Presentacion Comercial								
Expediente	Consec	Termino	Unidad / Medida	Cantidad	Descripcion	Fecha insc	Estado	Fecha Inactiv
000230167	01	0247	U	21,00	CAJA POR 21 CÁPSULAS EN BLISTER DUPLEX (LÁMINA DE ALUMINIO/PVC/PVDC)	2006/11/10	Activo	
000230167	02	0247	U	42,00	CAJA POR 42 CAPSULAS EN BLISTER DUPLEX (LÁMINA DE ALUMINIO/PVC/PVDC)	2006/11/10	Activo	
000230167	03	0247	U	84,00	CAJA POR 84 CAPSULAS EN BLISTER DUPLEX (LÁMINA DE ALUMINIO/PVC/PVDC)	2006/11/10	Activo	
000230167	04	0247	U	21,00	FRASCO DE VIDRIO AMBAR CON DESECANTE POR 21 CAPSULAS	2006/11/10	Inactivo	2009/05/20
000230167	05	0247	U	21,00	FRASCO DE VIDRIO AMBAR CON DESECANTE POR 42 CAPSULAS	2006/11/10	Inactivo	2009/05/20
000230167	06	0247	U	84,00	FRASCO DE VIDRIO AMBAR CON DESECANTE POR 84 CAPSULAS	2006/11/10	Inactivo	2009/05/20

Principios Activos

Principio	Cantidad(Separador decimal es el punto)	Unidad de Medida
ORLISTAT	120.00000	mg
Concentracion dec 677	A = Por unidad, en formas de presentacion dosificada, en caso de tabletas, grageas, capsulas, ovulos, supositorios, inyectables y similares	

Clasificacion ATC del Producto

ATC	Sustancia Química	Sistema Organico	Grupo Farmacologico	SubGrupo Farmacologico	Subgrupo Quimico
A08AB01	ORLISTAT	TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO	PREPARADOS CONTRA LA OBESIDAD	PREPARADOS CONTRA LA OBESIDAD	PRODUCTOS CONTRA LA OBESIDAD DE ACCION PERIFERICA



Datos Generales del Producto

Expediente	19931314	Nombre producto	ORLISTAT 120 MG				
Registro Sanitario	INVIMA 2018M-0001793-R2	Vencimiento	2023/04/03	Modalidad	FABRICAR Y VENDER	Estado Registro	Vigente
Observaciones	LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN IR EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES MÁS LA FECHA DE VENCIMIENTO Y EL NÚMERO DE LOTE. EL TITULAR Y FABRICANTE AUTORIZADO EN EL REGISTRO SANITARIO, ADQUIEREN LA OBLIGACIÓN DE MANTENER LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA Y ACTUALIZAR LAS ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS Y PRODUCTO TERMINADO, DE ACUERDO A LA ÚLTIMA VERSIÓN DE LAS FARMACOPEAS OFICIALES EN COLOMBIA, DURANTE LA VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO. LO ANTERIOR SERÁ OBJETO DE VIGILANCIA POR PARTE DE ESTE INSTITUTO. TODA INFORMACIÓN CIENTÍFICA, PROMOCIONAL O PUBLICITARIA SOBRE LOS MEDICAMENTOS DEBERÁ SER REALIZADA CON ARREGLO A LAS CONDICIONES DEL REGISTRO SANITARIO Y A LAS NORMAS TÉCNICAS Y LEGALES PREVISTAS EN EL ARTÍCULO 79 DEL DECRETO 677 DE 1995. LAS PRESENTACIONES COMERCIALES APROBADAS EN EL REGISTRO SANITARIO PODRÁN SER EMPLEADAS COMO PRESENTACIONES INSTITUCIONALES, SIEMPRE Y CUANDO EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES DE LOS PRODUCTOS FABRICADOS CON DESTINO A LAS ENTIDADES DE PREVISIÓN, ASISTENCIA O SEGURIDAD SOCIAL Y SIMILARES, SE ENCUENTREN MARCADAS CON UNA LEYENDA QUE ESPECIFIQUE TAL CONDICIÓN O EXCLUSIVIDAD. DE CONFORMIDAD CON LO SEÑALADO EN EL CAPÍTULO II, ARTÍCULO 4º DEL DECRETO 843 DE 2016, ÉSTE REGISTRO SANITARIO SERÁ OBJETO DE REVISIÓN POSTERIOR, RAZÓN POR LA CUAL PODRÁ SER SUSPENDIDO O CANCELADO DE ACUERDO CON EL RESULTADO DE LA EVALUACIÓN EN RIESGO. LA NO COMERCIALIZACIÓN DARÁ LUGAR A LA CANCELACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO COMO LO ESTABLECE EL CAPÍTULO III, ARTÍCULO 9º DE LA CITADA NORMA.						

Datos de Interés del Medicamento

Forma Farmaceutica	CB - CAPSULA BLANDA	Franja	NINGUNA
Indicaciones	TRATAMIENTO A LARGO PLAZO, JUNTO CON UNA DIETA HIPOCALÓRICA MODERADA DE PACIENTES OBESOS O CON SOBREPESO INCLUIDOS LOS QUE PRESENTAN FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA OBESIDAD.		

019931314	07	0247	U	60,00	CAJA POR 60 CÁPSULAS EN 6 BLISTER ALUMINIO / FILL ACLAR POR 10 CÁPSULAS.	2007/03/22	Activo	
019931314	08	0247	U	120,00	CAJA POR 120 CÁPSULAS EN 12 BLISTER ALUMINIO / FILL ACLAR POR 10 CÁPSULAS.	2007/03/22	Activo	
019931314	09	0247	U	200,00	CAJA POR 200 CÁPSULAS EN 20 BLISTER ALUMINIO / FILL ACLAR POR 10 CÁPSULAS.	2007/03/22	Activo	
019931314	10	0247	U	3,00	CAJA POR 3 CAPSULAS EN BLISTER ALUMINIO/FILL ACLAR POR 3 CAPSULAS	2010/02/05	Activo	

Principios Activos

Principio	Cantidad(Separador decimal es el punto)	Unidad de Medida
ORLISTAT	120.00000	mg
Concentraci3n dec 677	A = Por unidad, en formas de presentaci3n dosificada, en caso de tabletas, grageas, capsulas, ovulos, supositorios, inyectables y similares	

Clasificaci3n ATC del Producto

ATC	Sustancia Quimica	Sistema Organico	Grupo Farmacologico	SubGrupo Farmacologico	Subgrupo Quimico
A08AB01	ORLISTAT	TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO	PREPARADOS CONTRA LA OBESIDAD	PREPARADOS CONTRA LA OBESIDAD	PRODUCTOS CONTRA LA OBESIDAD DE ACCION PERIFERICA

Roles por Producto

Rol	Tipo.Ident	Identificaci3n	Nombre / Razon Social	Direcci3n	País	Depto	Ciudad	Email
ACONDICIONADOR	Consecutivo	80020805831	SEFARCOL PRODUCTOS Y SERVICIOS S.A.	Cra 62 No 17B -14	COLOMBIA	D.C.	BOGOTA	scastillo@sefarcol.com
ACONDICIONADOR	Nit	8300252242	DHL GLOBAL FORWARDING ZONA FRANCA (COLOMBIA) S.A.	Carrera 106 No.15-25 Interior 116 Manzana 18 Zona I	COLOMBIA	D.C.	BOGOTA	diana.sierra@dhl.com
FABRICANTE	Nit	4108	ROCHE S.P.A.	MILAN, SEGRATE ITALIA	ITALIA			
IMPORTADOR	Consecutivo	2015168936	CALIER FARMACEUTICA DE COLOMBIA S.A	TRANSVERSAL 19A 98-28 OFIC 602	COLOMBIA	D.C.	BOGOTA	
TITULAR REGISTRO SANITARIO	Consecutivo	2017111075	CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH	Ziegelhof 24, 17489 Greifswald	ALEMANIA			

Contraindicaciones	PACIENTES CON SÍNDROME DE MALABSORCIÓN CRÓNICA O COLESTASIS, ASÍ COMO LOS QUE PRESENTAN HIPERSENSIBILIDAD CONOCIDA AL ORLISTAT O A CUALQUIERA DE LOS COMPONENTES DE LA CÁPSULA. RARAMENTE SE HA PRESENTADO CASOS DE COMPROMISO HEPÁTICO SEVERO. CONTACTE A SU MÉDICO EN CASO DE PRESENTAR SANSACIÓN DE PICAZÓN, OJOS Y/O PIEL AMARILLA, ORINA OSCURA, PÉRDIDA DEL APETITO O DEPOSICIONES DE COLOR CLARO.				
Inserto ? <input type="checkbox"/>	Vida Útil	DOS AÑOS	Condición Venta	CON FORMULA FACULTATIVA	Generico ? <input checked="" type="checkbox"/>
Via Administracion	PO - ORAL				

Presentaciones Comerciales

Presentacion Comercial								
Expediente	Consec	Termino	Unidad / Medida	Cantidad	Descripcion	Fecha insc	Estado	Fecha Inactiv
019931314	01	0247	U	21,00	CAJA POR 21 CÁPSULAS EN 3 BLISTER ALUMINIO / FILL ACLAR POR 7 CÁPSULAS.	2006/11/10	Activo	
019931314	02	0247	U	42,00	CAJA POR 42 CÁPSULAS EN 6 BLISTER ALUMINIO / FILL ACLAR POR 7 CÁPSULAS.	2006/11/10	Activo	
019931314	03	0247	U	10,00	CAJA POR 10 CÁPSULAS EN BLISTER ALUMINIO / FILL ACLAR POR 10 CÁPSULAS.	2007/03/22	Activo	
019931314	04	0247	U	15,00	CAJA POR 15 CÁPSULAS EN 3 BLISTER ALUMINIO / FILL ACLAR POR 5 CÁPSULAS.	2007/03/22	Activo	
019931314	05	0247	U	20,00	CAJA POR 20 CÁPSULAS EN 2 BLISTER ALUMINIO / FILL ACLAR POR 10 CÁPSULAS.	2007/03/22	Activo	
019931314	06	0247	U	30,00	CAJA POR 30 CÁPSULAS EN 3BLISTER ALUMINIO / FILL ACLAR POR 10 CÁPSULAS.	2007/03/22	Activo	

Roles por Producto

Rol	Tipo.Ident	Identificacion	Nombre / Razon Social	Direccion	Pais	Depto	Ciudad	Email
FABRICANTE	Nit	890106527	PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S. A. "PROCAPS S. A."	CALLE 80 Nº 78 B - 201	COLOMBIA	ATLANTICO	BARRANQUILLA	mcarvajalino@procaps.com.co
TITULAR REGISTRO SANITARIO	Nit	890106527	PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S. A. "PROCAPS S. A."	CALLE 80 Nº 78 B - 201	COLOMBIA	ATLANTICO	BARRANQUILLA	mcarvajalino@procaps.com.co

ANEXO 2. EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS POR USO DE ORLISTAT

Eventos adversos (Cantidad)	Descripción Evento Adverso (Cantidad)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático (193)	Anemia (64)
	Trombocitopenia (24)
	Coagulopatía (20)
	Leucocitosis (16)
	Linfadenopatía (11)
	Anemia por deficiencia de hierro (10)
	Mayor tendencia a hematomas (6)
	Síndrome de Evans (5)
	Esplenomegalia (5)
	Anemia microcítica (3)
	Resistencia a la proteína C activada (2)
	Deficiencia de vitamina B12 de anemia (2)
	Anemia hemolítica autoinmune (2)
	Eosinofilia (2)
	Síndrome hemolítico urémico (2)
	Anemia hipocrómica (2)
	Leucopenia (2)
	Dolor en los ganglios linfáticos (2)
	Linfadenitis (2)
	Linfocitosis (2)
	Macrocitosis (2)
	Neutropenia (2)
	Anemia normocítica (2)
	Pancitopenia (2)
	Trombocitosis (2)
	Púrpura trombocitopénica trombótica (2)
	Bicytopenia (1)
	Trastorno de sangre (1)
	Fallo en la médula ósea (1)
	Anemia hemolítica (1)
Diátesis hemorrágica (1)	
Púrpura trombocitopénica inmune (1)	
Linfopenia (1)	
Anemia perniciosa (1)	
Policitemia (1)	
Anomalía de glóbulos rojos (1)	

	Hematoma esplénico (1)
	Infarto esplénico (1)
	Hematoma espontáneo (1)
	Púrpura trombocitopénica (1)
Trastornos cardíacos (544)	Palpitaciones (193)
	Infarto de miocardio (85)
	Taquicardia (48)
	Fibrilación auricular (40)
	Angina de pecho (29)
	Trastorno cardíaco (28)
	Arritmia (21)
	Insuficiencia cardíaca congestiva (15)
	Taquicardia supraventricular (13)
	Aleteo cardíaco (11)
	Extrasistolia ventricular (11)
	Trastorno cardiovascular (10)
	Extrasístoles (10)
	Paro cardíaco (9)
	Insuficiencia cardíaca (9)
	Bradicardia (8)
	Enfermedad de las arterias coronarias (7)
	Cardiomiopatía (6)
	Taquicardia ventricular (5)
	Bloqueo auriculoventricular de primer grado (4)
	Oclusión de la arteria coronaria (4)
	Síndrome coronario agudo (3)
	Incompetencia de la válvula aórtica (3)
	Bloqueo auriculoventricular (3)
	Fibrilación cardíaca (3)
	Cardiomegalia (3)
	Paro cardiorrespiratorio (3)
	Fallo ventricular izquierdo (3)
Incompetencia de la válvula mitral (3)	
Bradicardia sinusal (3)	
Angina inestable (2)	
Bundle branch block left (2)	
Taponamiento cardíaco (2)	
Estenosis de la arteria coronaria (2)	
Disfunción ventricular izquierda (2)	

	Isquemia miocárdica (2)
	Miocarditis (2)
	Derrame pericárdico (2)
	Cardiomiopatía por estrés (2)
	Fibrilación ventricular (2)
	Insuficiencia ventricular izquierda aguda (1)
	Infarto agudo de miocardio (1)
	Estenosis de la válvula aórtica (1)
	Arteria coronaria arteriosclerosis (1)
	Aleteo auricular (1)
	Taquicardia auricular (1)
	Bundle branch block right (1)
	Insuficiencia cardíaca aguda (1)
	Hipertrofia cardíaca (1)
	Enfermedad de la válvula cardíaca (1)
	Choque cardiogénico (1)
	Trastorno de conducción (1)
	Miocardiopatía congestiva (1)
	Cianosis (1)
	Dilatación auricular (1)
	Diseccción del aneurisma de la arteria coronaria (1)
	Enfermedad cardíaca hipertensiva (1)
	Trombo intracardíaco (1)
	Miocardiopatía isquémica (1)
	Síndrome de QT largo (1)
	Prolapso de la válvula mitral (1)
	Estenosis valvular mitral (1)
	Actividad eléctrica sin pulso (1)
	Dilatación auricular derecha (1)
	Disfunción del nodo sinusal (1)
	Taquicardia sinusal (1)
	Extrasistolia supraventricular (1)
	Taquiarritmia (1)
	Torsade de pointes (1)
	Arritmia ventricular (1)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos (21)	Anencefalia (3)
	Anomalía congénita (3)
	Labio leporino (2)
	Degeneración hepatolenticular (2)

	Paladar hendido (1)
	Enfermedad renal quística congénita (1)
	Hernia diafragmática congénita (1)
	Fibrosis quística pancreática (1)
	Quiste dermoide (1)
	Dolichocolon (1)
	Tetralogía de Fallot (1)
	Enfermedad cardíaca congénita (1)
	Conducto arterioso permeable (1)
	Plagiocefalia (1)
	Malformación pulmonar (1)
	Espina bífida (1)
	Talipes (1)
	Transposición de los grandes vasos (1)
	La enfermedad de Von Willebrand (1)
Trastornos del oído y del laberinto (123)	Vértigo (50)
	Tinnitus (31)
	Dolor de oído (13)
	Hipoacusia (12)
	Sordera (7)
	Trastorno del oído (5)
	Sordera unilateral (4)
	Prurito de la oreja (3)
	Mareo por movimiento (3)
	Incomodidad del oído (2)
	Derrame del oído medio (2)
	Impactación de Cerumen (1)
Hinchazón de la oreja (1)	
Trastornos endocrinos (88)	Hipotiroidismo (44)
	Trastorno de la tiroides (23)
	Hipertiroidismo (11)
	Tiroiditis (4)
	Enfermedad de Basedow (2)
	Diabetes insípida (2)
	Bocio (2)
	Masa suprarrenal (1)
	Ciclo anovulatorio (1)
	Cushingoid (1)
Síndrome de Cushing (1)	

	Trastorno endocrino (1)
	Hiperprolactinemia (1)
	Hipoparatiroidismo (1)
Trastornos oculares (306)	Visión borrosa (58)
	Deterioro visual (45)
	Hinchazón de ojos (26)
	Ojo seco (23)
	Dolor en los ojos (23)
	Edema de párpado (18)
	Ceguera (15)
	Hiperemia ocular (14)
	Irritación ocular (11)
	Trastorno ocular (10)
	Photopsia (10)
	Fotofobia (8)
	Prurito en los ojos (7)
	Midriasis (7)
	Asthenopia (6)
	Edema periorbital (6)
	Agudeza visual reducida (6)
	Diplopia (5)
	Hemorragia ocular (5)
	Trastorno de lagrimeo (5)
	Blefaroespasma (4)
	Lagrimeo aumentó (4)
	Inflamación de los ojos (3)
	Glaucoma (3)
	Miosis (3)
	Desprendimiento de retina (3)
	Flotadores vítreos (3)
	Sensación anormal en el ojo (2)
	Blefaritis (2)
	Ceguera transitoria (2)
Ceguera unilateral (2)	
Catarata (2)	
Hemorragia conjuntival (2)	
Descarga ocular (2)	
Trastorno del movimiento ocular (2)	
Edema de ojos (2)	

	Degeneración macular (2)
	Hemorragia retinal (2)
	Amaurosis fugax (1)
	Cromatopsia (1)
	Erosión corneal (1)
	Irritación corneal (1)
	Alergia a los ojos (1)
	Trastornos del párpado (1)
	Encostramiento del margen del párpado (1)
	Ptosis palpebral (1)
	Párpados prurito (1)
	Sensación de cuerpo extraño en los ojos (1)
	Visión de Halo (1)
	Queratitis (1)
	Lagrimeo disminuyó (1)
	Lagoftalmos (1)
	Edema macular (1)
	Ceguera nocturna (1)
	Trastorno vascular ocular (1)
	Papiledema (1)
	Trombosis de la arteria retiniana (1)
	Infiltrados retinianos (1)
	Trombosis de la vena de la retina (1)
	Escotoma centellante (1)
	Decoloración escleral (1)
	Estrabismo (1)
	Uveítis (1)
	Hemorragia vítrea (1)
Trastornos gastrointestinales (16540)	Estreñimiento (3131)
	Esteatorrea (2622)
	Diarrea (2544)
	Secreción rectal (2282)
	Trastorno gastrointestinal (2170)
	Flatulencia (2009)
	Dolor abdominal superior (1255)
	Dolor abdominal (1253)
	Distensión abdominal (1228)
	Náuseas (1052)
	Evacuaciones frecuentes (896)

Heces descoloridas (759)
Vómitos (591)
Hemorragia rectal (531)
Incontinencia anal (473)
Hematoquecia (351)
Malestar abdominal (344)
La urgencia de la defecación (344)
Heces anormales (299)
Cambio del hábito intestinal (276)
Dispepsia (234)
Trastorno anorrectal (209)
Pancreatitis (132)
Hemorroides (112)
Sonidos gastrointestinales anormales (99)
Movimientos intestinales infrecuentes (97)
Dolor abdominal menor (96)
Proctalgia (95)
Boca seca (84)
Trastorno gástrico (75)
Hemorragia anal (74)
Colitis (70)
Heces pálidas (70)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (68)
Eructos (59)
Dolor gastrointestinal (59)
Gastritis (53)
Heces duras (49)
Hemorragia gastrointestinal (49)
Síndrome del intestino irritable (49)
Pancreatitis aguda (47)
Obstrucción intestinal (45)
Trastorno gastrointestinal funcional (42)
Malestar anorrectal (40)
Disfagia (36)
Irregularidad del movimiento intestinal (34)
El volumen fecal disminuyó (29)
Colitis ulcerativa (28)
Prurito anal (24)
Queilitis (24)

Dyschezia (24)
Heces blandas (24)
Divertículo (23)
Úlcera gástrica (23)
Hematemesis (23)
Hemorragia hemorroidal (21)
Hinchazón de labios (21)
Dolor oral (21)
Retching (21)
Olor a aliento (20)
Diarrea hemorrágica (20)
Melaena (20)
Tenesmo rectal (19)
Fisura anal (18)
Malabsorción (17)
Trastorno de motilidad gastrointestinal (16)
Sensibilidad abdominal (14)
Ulceración de la boca (14)
Lengua hinchada (14)
Intoxicación alimentaria (13)
Hipoestesia oral (13)
Trastorno de la lengua (13)
Dolor de muelas (13)
Dolor gingival (12)
Malestar epigástrico (11)
Sangrado gingival (11)
Pólipo de intestino grueso (11)
Heces mucosas (11)
Estomatitis (11)
Ascitis (10)
Volumen fecal incrementado (10)
Faecaloma (10)
Glosodinia (10)
Decoloración de la lengua (10)
Hiperclorhidria (9)
Hipersecreción salival (9)
Edema de la lengua (9)
Rigidez abdominal (8)
Enfermedad de Crohn (8)

Enteritis (8)
Enterocolitis (8)
Hemorragia gástrica (8)
Ileus (8)
Ampollas en la mucosa oral (8)
Trastorno pancreático (8)
Hemorragia de úlcera gástrica (7)
Perforación intestinal (7)
Perforación del intestino grueso (7)
Dolor esofágico (7)
Proctitis (7)
Trastorno de los dientes (7)
Colitis isquémica (6)
Úlcera duodenal (6)
Hernia de hiato (6)
Dilatación intestinal (6)
Hemorragia intestinal (6)
Dolor en los labios (6)
Paraestesia oral (6)
Úlcera aftosa (5)
Labios agrietados (5)
Glositis (5)
Trastorno de los labios (5)
Labial seco (5)
Esofagitis (5)
Pancreatitis necrosante (5)
Prolapso rectal (5)
Síntoma abdominal (4)
Trastorno de apéndice (4)
Caries dentales (4)
Inflamación gastrointestinal (4)
Hinchazón gingival (4)
Pancreatitis obstructiva (4)
Incomodidad oral (4)
Úlcera péptica (4)
Saliva alterada (4)
Obstrucción del intestino delgado (4)
Decoloración de los dientes (4)
Hernia abdominal (3)

Fístula anal (3)
Perforación diverticular (3)
Hipermotilidad gastrointestinal (3)
Hipertrofia gingival (3)
Hernia inguinal (3)
Fístula intestinal (3)
Boca de edema (3)
Espasmo esofágico (3)
Pancreatitis crónica (3)
Fisura rectal (3)
Regurgitación (3)
Ulceración de la lengua (3)
Hernia estrangulada abdominal (2)
Abdomen agudo (2)
Duodenitis (2)
Enterocolitis hemorrágica (2)
Pólipos gástricos (2)
Decoloración de la mucosa del tracto gastrointestinal (2)
Úlcera gastrointestinal (2)
Atrofia gingival (2)
Trastorno gingival (2)
Ileus paralítico (2)
Enfermedad inflamatoria intestinal (2)
Isquemia intestinal (2)
Pólipo intestinal (2)
Recogida de líquidos intraabdominales (2)
Hemorragia intestinal grande (2)
Obstrucción intestinal grande (2)
Úlcera intestinal grande (2)
Hemorragia de boca (2)
Odinofagia (2)
Trastorno esofágico (2)
Trastorno oral (2)
Prurito oral (2)
Agrandamiento pancreático (2)
Pancreatitis recidivante (2)
Trastorno de la glándula salival (2)
La sensibilidad de los dientes (2)
Hernia umbilical (2)

Etiquetas de piel anal (1)
Úlcera anal (1)
Pancreatitis autoinmune (1)
Esófago de Barrett (1)
Cardiospasma (1)
Gastritis crónica (1)
Enfermedad celiaca (1)
Colitis microscópica (1)
Divertículo intestinal (1)
Divertículo intestinal hemorrágico (1)
Hemorragia de úlcera duodenal (1)
Perforación de la úlcera duodenal (1)
Anomalía del esmalte (1)
Esofagitis eosinofílica (1)
Vómitos fecales (1)
Dilatación gástrica (1)
Perforación gástrica (1)
Gastritis erosiva (1)
Trastorno de la mucosa gastrointestinal (1)
Obstrucción gastrointestinal (1)
Irritación del tracto gastrointestinal (1)
Ampolla gingival (1)
Erosión gingival (1)
Recesión gingival (1)
Deterioro del vaciamiento gástrico (1)
Quiste intestinal (1)
Infarto intestinal (1)
Hipertrofia de la mucosa intestinal (1)
Estenosis intestinal (1)
Perforación de la úlcera intestinal (1)
Ampolla de labios (1)
Exfoliación labial (1)
Edema de labios (1)
Ulceración del labio (1)
Diente flojo (1)
Hemorragia gastrointestinal inferior (1)
Síndrome de Mallory-Weiss (1)
Trombosis de la vena mesentérica (1)
Hinchazón de la boca (1)

	Colitis necrosante (1)
	Obstrucción gástrica (1)
	Pancreatitis edematosa (1)
	Obstrucción esofágica (1)
	Estenosis esofágica (1)
	Quiste pancreático (1)
	Masa pancreática (1)
	Pancreatolitiasis (1)
	Hemorragia de úlcera péptica (1)
	Eritema perianal (1)
	Proctitis ulcerativa (1)
	Lesión rectal (1)
	Espasmo rectal (1)
	Úlcera rectal (1)
	Fibrosis retroperitoneal (1)
	Decoloración de la saliva (1)
	Obstrucción del conducto salival (1)
	Hemorragia en el intestino delgado (1)
	Dientes quebradizos (1)
	Ampollas en la lengua (1)
	Lengua cubierta (1)
	Incomodidad en la lengua (1)
	Erupción de la lengua (1)
	Eritema de la lengua (1)
	Alteración del movimiento de la lengua (1)
	Erosión dental (1)
	Trichoglossia (1)
	Vólvulo (1)
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración (7505)	Droga ineficaz (3384)
	Malestar (683)
	Fatiga (525)
	Dolor (385)
	Astenia (329)
	Respuesta terapéutica inesperada (274)
	Dolor en el pecho (268)
	Sentirse anormal (254)
	Trastorno mal definido (244)
	Hambre (243)
Evento adverso (191)	

Edema periférico (184)
Pirexia (167)
Condición agravada (166)
Interacción con otros medicamentos (157)
La respuesta terapéutica disminuyó (148)
Evento invaluable (129)
Malestar (125)
Reacción inespecífica (104)
Reacción adversa al medicamento (88)
Sed (80)
Incomodidad en el pecho (77)
Edema (75)
Escalofríos (72)
Sentirse caliente (66)
Enfermedad similar a la influenza (64)
Hinchazón (64)
Edema facial (57)
Muerte (52)
Sensación de nerviosismo (46)
Alteración de la marcha (45)
Terapia sin respuesta (29)
La respuesta terapéutica cambió (27)
Energía aumentada (23)
La lentitud (22)
Llorando (19)
Sentirse frío (16)
El efecto del fármaco disminuyó (14)
Incapacidad para caminar (14)
Cicatrización deteriorada (14)
Hinchazón periférica (14)
Inflamación (13)
Sin eventos adversos (12)
Muerte súbita (12)
Úlcera (11)
Reacción adversa (8)
Edema generalizado (8)
Ternura (8)
Medicamento ineficaz para indicación no aprobada (7)
Sensación de cambio en la temperatura corporal (7)

Hernia (7)
Disminución de la actividad (6)
El estado del rendimiento disminuyó (6)
Síndrome de abstinencia de drogas (5)
Deterioro general de la salud física (5)
Síndrome de disfunción orgánica múltiple (5)
Recurrencia de enfermedad (4)
Efecto farmacológico incompleto (4)
Resaca (4)
Edema localizado (4)
Necrosis (4)
Sensación de cuerpo extraño (4)
Quiste (3)
Interacción inhibitoria de drogas (3)
Calcinosis (2)
Retraso en el desarrollo (2)
Medicamento efectivo para indicación no aprobada (2)
Intolerancia a medicamentos (2)
Sensación de relajación (2)
Granuloma (2)
Inflamación del sitio de inyección (2)
Dolor en el sitio de inyección (2)
Inflamación de la mucosa (2)
Trastorno multiorgánico (2)
Reacción paradójica del fármaco (2)
Pólipo (2)
Pseudoquiste (2)
Secreción secreción (2)
Trastorno de regulación de la temperatura (2)
Aumenta la respuesta terapéutica (2)
Hemorragia de úlcera (2)
Síndrome de abstinencia (2)
Adherencia (1)
Muerte aparente (1)
Atrofia (1)
Síndrome de fatiga crónica (1)
Enfermedad concomitante agravada (1)
Resistencia a los medicamentos (1)
Tolerancia a los medicamentos (1)

	Effusion (1)
	Enanthema (1)
	La tolerancia al ejercicio disminuyó (1)
	Dolor facial (1)
	Necrosis grasa (1)
	Tejido graso aumentado (1)
	Sentirse borracho (1)
	Fibrosis (1)
	Interacción con los alimentos (1)
	Hipotermia (1)
	Inflamación del sitio de infusión (1)
	Sitio de inyección eritema (1)
	Hematoma del sitio de inyección (1)
	Masa (1)
	Sequedad de la mucosa (1)
	Dolor de pecho no cardíaco (1)
	Obstrucción (1)
	Condición preexistente mejorada (1)
	Muerte cardíaca repentina (1)
	Intolerancia a la temperatura (1)
	Estado terminal (1)
	Producto terapéutico ineficaz (1)
Trastornos hepatobiliares (704)	Colelitiasis (209)
	Trastorno de la vesícula biliar (119)
	Hepatitis (67)
	Colecistitis (56)
	Ictericia (54)
	Daño hepático (43)
	Desorden del hígado (42)
	Esteatosis hepática (40)
	Función hepática anormal (34)
	Insuficiencia hepática aguda (29)
	Insuficiencia hepática (26)
	Cólico biliar (23)
	Ictericia ocular (18)
	Hepatitis autoinmune (16)
	Hepatitis aguda (14)
	Colestasis (13)
Hepatomegalia (13)	

	Colecistitis aguda (10)
	Dolor en la vesícula biliar (10)
	Hepatotoxicidad (9)
	Hepatitis colestásica (8)
	Lesión hepatocelular (8)
	Cirrosis hepática (7)
	Dolor hepático (7)
	Obstrucción del conducto biliar (6)
	Trastorno del tracto biliar (6)
	Quiste hepático (6)
	Hiperbilirrubinemia (6)
	Daño hepático inducido por fármacos (5)
	Fibrosis hepática (4)
	Lesión hepática (4)
	Necrosis hepática (4)
	Hepatitis fulminante (4)
	Hepatitis tóxica (3)
	Calva del conducto biliar (2)
	Cirrosis biliar primaria (2)
	Colangitis (2)
	Daño hepático colestásico (2)
	Hepatitis crónica (2)
	Colesterosis de la vesícula biliar (2)
	Vesícula biliar que no funciona (2)
	Edema de la vesícula biliar (2)
	Pólipo vesicular (2)
	Congestión hepática (2)
	Masa hepática (2)
	Ictericia colestásica (2)
	Cirrosis biliar (1)
	Discinesia biliar (1)
	Colecistitis crónica (1)
	Agrandamiento de la vesícula biliar (1)
	Hematoma hepático (1)
	Hepatoesplenomegalia (1)
	Hiperbilirrubinemia neonatal (1)
	Hipertransaminasemia (1)
	Trombosis de la vena porta (1)
	Hipersensibilidad (172)

Trastornos del sistema inmunitario (243)	Hipersensibilidad a medicamentos (21)
	Shock anafiláctico (12)
	Múltiples alergias (10)
	Trastorno del sistema inmune (9)
	Reacción anafiláctica (8)
	Reacción anafilactoide (4)
	Alergia a los alimentos (2)
	Alergia estacional (2)
	Enfermedad del suero (2)
	Alergia a productos químicos (1)
	Inmunodeficiencia (1)
	Alergia a la leche (1)
	Alergia micótica (1)
	Rechazo de trasplante (1)
Infecciones e infestaciones (947)	Diverticulitis (136)
	Influenza (83)
	Nasofaringitis (77)
	Gastroenteritis viral (63)
	Infección del tracto urinario (61)
	Neumonía (54)
	Sinusitis (43)
	Apendicitis (41)
	Cistitis (39)
	Bronquitis (37)
	Infección (33)
	Infección por hongos (32)
	Infección del tracto respiratorio superior (23)
	Infección viral (23)
	Infección gastrointestinal (22)
	Infección del tracto respiratorio inferior (18)
	Infección renal (17)
	Herpes zóster (16)
	Faringitis estreptocócica (14)
	Gingivitis (13)
	Infección estafilocócica (13)
Infección de oído (11)	
Sepsis (11)	
Absceso (10)	
Faringitis (10)	

Celulitis (7)
Gastroenteritis (7)
Herpes oral (7)
Peritonitis (7)
Erupción pustular (7)
Infección del tracto respiratorio (7)
Infección vaginal (7)
Infección bacteriana (6)
Infección por Candida (6)
Infección gástrica (6)
Infección pulmonar (6)
Pielonefritis (6)
Colecistitis infecciosa (5)
Forúnculo (5)
Apendicitis perforada (4)
Conjuntivitis (4)
Herpes simple (4)
Candidiasis oral (4)
Infección de herida postoperatoria (4)
Absceso anal (3)
Infección del tracto urinario por Escherichia (3)
Infección ocular (3)
Infección por Helicobacter (3)
Mononucleosis infecciosa (3)
Periodontitis (3)
Infección estreptocócica (3)
Absceso dental (3)
Infección micótica vulvovaginal (3)
Absceso abdominal (2)
Absceso oral (2)
Infección clostridial (2)
Enteritis infecciosa (2)
Infección por Escherichia (2)
Infección fúngica de la piel (2)
Gangrena (2)
Absceso gingival (2)
Infección hepática (2)
Hepatitis C (2)
Laberintitis (2)

Laringitis (2)
Enfermedad inflamatoria pélvica (2)
Pyuria (2)
Rinitis (2)
Amigdalitis (2)
Infección de los dientes (2)
Vulvovaginitis (2)
Infección abdominal (1)
Absceso de la pared abdominal (1)
Sinusitis aguda (1)
Bacteriuria asintomática (1)
Vulvovaginitis bacteriana (1)
Bacteriuria (1)
Sinusitis crónica (1)
Disentería (1)
Encefalitis (1)
Enterocolitis infecciosa (1)
Escherichia sepsis (1)
Celulitis del oído externo (1)
Helicobacter gástrico (1)
Infección genital de hongos (1)
Gastritis por Helicobacter (1)
Hepatitis A (1)
Hepatitis D (1)
Hepatitis no A no B (1)
Hepatitis viral (1)
Absceso del sitio de la incisión (1)
Quiste infectado (1)
La susceptibilidad a la infección aumentó (1)
Gangrena intestinal (1)
Absceso hepático (1)
Infección localizada (1)
Enfermedad de Lyme (1)
Meningitis (1)
Meningitis aséptica (1)
Meningitis neumocócica (1)
Absceso muscular (1)
Mielitis (1)
Infección esofágica (1)

	Infección oral (1)
	Otitis externa (1)
	Otitis media (1)
	Absceso pancreático (1)
	Resistencia al patógeno (1)
	Absceso perirrectal (1)
	Neumonía klebsiella (1)
	Neumonía legionella (1)
	Infección posterior al procedimiento (1)
	Colitis pseudomembranosa (1)
	Purulencia (1)
	Descarga purulenta (1)
	Pielitis (1)
	Absceso rectal (1)
	Choque séptico (1)
	Piel candida (1)
	Infección de la piel (1)
	Bacteriemia estafilocócica (1)
	Absceso subcutáneo (1)
	Sospecha de transmisión de un agente infeccioso a través del producto (1)
	Tinea pedis (1)
	Toxoplasmosis (1)
	Sepsis umbilical (1)
	Urosepsis (1)
	Varicela (1)
	Viremia (1)
	Falla virológica (1)
	Infección de la herida (1)
	Estafilococo de infección de herida (1)
Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimiento (892)	Error de administración de medicamentos (246)
	Caída (61)
	Exposición durante el embarazo (60)
	Error de medicación (52)
	Producto caducado administrado (46)
	Uso indebido intencional del producto (45)
	Uso fuera de etiqueta (42)
	Contusión (26)
	Programa inapropiado de administración de medicamentos (24)
	Sobredosis (21)

Dosis incorrecta administrada (14)
Exposición accidental al producto (12)
Lesión en las articulaciones (12)
Dolor de procedimiento (12)
Uso del producto en indicación no aprobada (12)
Problema de uso del producto (12)
Dosis extra administradas (11)
Sobredosis intencional (11)
Laceración (10)
Fractura de tobillo (9)
Lesión de espalda (9)
Fractura de pie (9)
Dolor en el lugar de la incisión (9)
Accidente de tráfico (9)
Quemaduras solares (9)
Exposición accidental al producto por parte del niño (8)
Fractura de la extremidad inferior (8)
Técnica incorrecta en el proceso de uso del producto (8)
Accidente (6)
Circunstancia o información capaz de provocar un error de medicación (6)
Problema intencional de uso del producto (6)
Medicamentos maternos que afectan al feto (6)
Complicaciones posteriores al procedimiento (6)
Cicatriz (6)
Toxicidad para varios agentes (6)
Exposición durante la lactancia (5)
Lesión (5)
Cepa muscular (5)
Fractura de fémur (4)
Complicación del sitio de incisión (4)
Esguince de ligamentos (4)
Lesión en la extremidad (4)
Lesión nerviosa (4)
Fractura de la extremidad superior (4)
Daño en la cabeza (3)
Agotamiento por calor (3)
Medicamento de mala calidad administrado (3)
Abrasión de la piel (3)
Quemadura térmica (3)

Lesión vascular (3)
Lesión anal (2)
Mordida de artrópodo (2)
Lesión del cartílago (2)
Conmoción cerebral (2)
Abrasión corneal (2)
Reestenosis de la arteria coronaria (2)
Omisión de dosis de medicamentos (2)
Fractura de los huesos faciales (2)
Fractura de peroné (2)
Fractura de cadera (2)
Hemorragia en el sitio de la incisión (2)
Duración incorrecta de la administración del medicamento (2)
Error interceptado de dispensación de medicamentos (2)
Luxación articular (2)
Error etiquetado de la medicación de interacción fármaco-fármaco (2)
Rotura del ligamento (2)
Exposición materna durante el embarazo (2)
Lesión muscular (2)
Fractura pélvica (2)
Hemorragia postoperatoria (2)
Náuseas de procedimiento (2)
Fractura de costilla (2)
Scratch (2)
Fractura de compresión espinal (2)
Fractura por estrés (2)
Lesión del tendón (2)
Ruptura del tendón (2)
Daño en los dientes (2)
Herida (2)
Fractura de muñeca (2)
Accidente en el trabajo (1)
Sobredosis accidental (1)
Envenenamiento por alcohol (1)
Complicación anestésica (1)
Mordedura de animal (1)
Arthropod sting (1)
Envenenamiento químico (1)
Lesión en el pecho (1)

	Complicaciones del hígado trasplantado (1)
	Confusión postoperatoria (1)
	Medicamento administrado al paciente de edad inapropiada (1)
	Error de prescripción de medicamentos (1)
	Excoriación (1)
	Quemaduras en los ojos (1)
	Contusión ocular (1)
	Lesión ocular (1)
	Cuerpo extraño (1)
	Fractura (1)
	Lesión en la vesícula biliar (1)
	Lesión gastrointestinal (1)
	Golpe de calor (1)
	Hernia incisional (1)
	Dosificación incorrecta administrada (1)
	Lesión interna (1)
	Lesión del ligamento (1)
	Lesiones en la boca (1)
	Lesión nasal (1)
	Rotura del conducto pancreático (1)
	Fractura de la rótula (1)
	Envenenamiento (1)
	Envenenamiento deliberado (1)
	Hinchazón posterior al procedimiento (1)
	Sobredosis recetada (1)
	Complicación de procedimiento (1)
	Lesión en la retina (1)
	Lesión en los tejidos blandos (1)
	Dolor en el sitio del estoma (1)
	Hemorragia subaracnoidea (1)
	Fractura vertebral torácica (1)
	Dislocación de dientes (1)
	Hemorragia de la herida (1)
	Medicamento incorrecto administrado (1)
Investigaciones (3674)	Aumento de peso (2246)
	Aumento de la enzima hepática (178)
	La presión arterial aumentó (149)
	Glucosa en sangre aumentada (93)
	La frecuencia cardíaca aumentó (90)

Glucosa en la sangre disminuida (79)
Prueba de función hepática anormal (78)
Aumento de alanina aminotransferasa (74)
Disminución del peso (71)
Aumento de aspartato aminotransferasa (55)
Colesterol en la sangre aumentado (53)
Orina de sangre presente (40)
El potasio en sangre disminuyó (38)
Análisis de orina anormal (33)
Aumento de la bilirrubina en la sangre (32)
Aumento de fosfatasa alcalina en la sangre (30)
El nivel del medicamento disminuyó (28)
Disminución de la hierro en sangre (25)
Gamma-glutamyltransferasa aumentó (24)
Los triglicéridos en la sangre aumentaron (22)
La presión arterial disminuyó (21)
Cociente internacional normalizado aumentado (19)
Lipasa aumentada (19)
Tiempo de protrombina prolongado (19)
Recuento de glóbulos blancos aumentado (19)
Aumento de la hormona estimulante de tiroides en sangre (17)
Hemoglobina disminuida (15)
Transaminasas aumentadas (15)
Amilasa aumentada (14)
Tiempo de coagulación prolongado (14)
Hemoglobina glicosilada aumentada (13)
Frecuencia cardíaca irregular (13)
Aumento de creatinina en sangre (12)
Nivel hormonal anormal (12)
Recuento de plaquetas disminuido (12)
Aspartato aminotransferasa (11)
Aumento de la creatina fosfoquinasa en la sangre (11)
Aumento de potasio en sangre (11)
Sodio en sangre disminuido (11)
Prueba de laboratorio anormal (10)
La vitamina D disminuyó (10)
Prueba de sangre anormal (9)
Aumento de la lipoproteína de baja densidad (9)
Enzimas pancreáticas aumentadas (9)

Fluctuación de glucosa en sangre (8)
La tasa de filtración glomerular disminuyó (8)
La producción de orina disminuyó (8)
Recuento de glóbulos blancos disminuido (8)
Colonoscopia (7)
El calcio en la sangre disminuyó (6)
La urea en sangre aumentó (6)
La temperatura corporal aumentó (6)
Electrocardiograma QT prolongado (6)
La frecuencia cardíaca disminuyó (6)
Aumento de la tasa de sedimentación de glóbulos rojos (6)
Nivel de fármaco anticonvulsivo disminuido (5)
Sodio en sangre incrementado (5)
Tiempo de coagulación acortado (5)
Electrocardiograma anormal (5)
Grasa fecal aumentada (5)
Aumento de la producción de orina (5)
Colesterol en sangre disminuido (4)
Glucosa en sangre anormal (4)
Insulina en sangre aumentada (4)
La lactato deshidrogenasa en sangre aumentó (4)
Aumento de la hormona paratiroidea sanguínea (4)
Pantalla de drogas positiva (4)
Hematocrito disminuido (4)
Enzima hepática anormal (4)
La lipoproteína de alta densidad disminuyó (4)
Aumento de la presión intraocular (4)
La saturación de oxígeno disminuyó (4)
Nivel de Protrombina disminuido (4)
La ferritina sérica aumentó (4)
Anticuerpos antinucleares positivos (3)
Aumento del calcio en la sangre (3)
La presión arterial sistólica aumentó (3)
La testosterona en sangre disminuyó (3)
La viscosidad de la sangre aumentó (3)
Nivel de fármaco aumentado (3)
Examen de cuidado de emergencia (3)
Lípidos aumentados (3)
Presencia de medicación presente (3)

Sangre oculta positiva (3)
Tiempo de protrombina acortado (3)
Recuento de glóbulos rojos disminuido (3)
Ultrasonido hepático (3)
Circunferencia de la cintura aumentada (3)
Anfetaminas positivas (2)
Anión gap anormal (2)
Biopsia de riñón anormal (2)
Biopsia de hígado (2)
Albúmina de sangre aumentada (2)
Aumento de la creatina en sangre (2)
Aumento del ARN del VIH en sangre (2)
El magnesio en sangre disminuyó (2)
Presión arterial anormal (2)
Presión arterial inconmensurable (2)
La hormona estimulante de la tiroides en la sangre disminuyó (2)
Triglicéridos sanguíneos anormales (2)
Sangre en orina (2)
Aumento del antígeno carcinoembrionario (2)
Soplo cardíaco (2)
Prueba de esfuerzo cardíaco (2)
Prueba de coagulación anormal (2)
Orina de cristal (2)
Ecocardiograma anormal (2)
La relación internacional normalizada disminuyó (2)
Lípidos anormales (2)
Recuento de neutrófilos disminuido (2)
pH orina disminuida (2)
Recuento de plaquetas aumentado (2)
Total de proteína aumentada (2)
Orina proteica presente (2)
El tiempo de protrombina es anormal (2)
Pulso anormal (2)
Pulso ausente (2)
Ancho de distribución de glóbulos rojos aumentado (2)
Frecuencia respiratoria aumentada (2)
Ultrasonido abdomen (2)
Aumento del oxalato urinario (2)
La vitamina K disminuyó (2)

Exploración del abdomen (1)
Aldolasa aumentada (1)
Alfa 1 fetoproteína aumentó (1)
La brecha aniónica aumentó (1)
La actividad anti factor Xa disminuyó (1)
Autoanticuerpo positivo (1)
Salida biliar anormal (1)
Producción de bilis aumentada (1)
Bilirrubina conjugada aumentada (1)
Bilirrubina en orina (1)
Biopsia de médula ósea (1)
Tiempo de sangrado prolongado (1)
Se redujo el 1,25-dihidroxicolecalciferol en sangre (1)
Alcohol en la sangre aumentado (1)
Fosfatasa alcalina de la sangre (1)
El bicarbonato de sangre disminuyó (1)
Calcio de sangre anormal (1)
Disminuye el cloruro en sangre (1)
Aumento del cloruro en sangre (1)
Hemograma anormal (1)
Los electrolitos sanguíneos disminuyeron (1)
El folato en sangre aumentó (1)
Hierro en sangre aumentado (1)
Cuerpo de cetona en sangre (1)
Estrógeno en sangre aumentado (1)
Fósforo en sangre aumentado (1)
Potasio en sangre anormal (1)
La presión arterial diastólica aumentó (1)
Marcador de necrosis miocárdica aumentado (1)
Proporción de copa / disco del nervio óptico aumentada (1)
Enzimas pancreáticas disminuidas (1)
El flujo de la vena porta disminuyó (1)
Células precancerosas presentes (1)
Prueba de embarazo falso positivo (1)
Prueba de embarazo positiva (1)
El total de proteína disminuyó (1)
Nivel de protrombina aumentó (1)
Aumento de la presión de la cuña arterial pulmonar (1)
La prueba de función pulmonar disminuyó (1)

	Calidad de vida disminuida (1)
	Recuento de glóbulos rojos aumentado (1)
	Prueba de función renal anormal (1)
	Análisis de semen anormal (1)
	Viscosidad del semen (1)
	Shift a la izquierda (1)
	Prueba cutánea positiva (1)
	Anticuerpos de músculo liso positivo (1)
	Espujo anormal (1)
	Prueba de Streptococcus positiva (1)
	Prueba de función tiroidea anormal (1)
	Tiroxina disminuida (1)
	Libre de tiroxina disminuida (1)
	Troponina aumentada (1)
	Ultrasonido abdomen anormal (1)
	Ecografía (1)
	Lípidos urinarios presentes (1)
	Aumento de la bilirrubina urinaria (1)
	Caída de calcio en la orina (1)
	Oxalato de orina (1)
	Glóbulos blancos orina (1)
	Glóbulos blancos orina positiva (1)
	La vitamina A disminuyó (1)
	La vitamina B12 aumentó (1)
	La vitamina E disminuyó (1)
	Volumen de sangre disminuido (1)
	Radiografía anormal (1)
Trastornos del metabolismo y la nutrición (1366)	Disminución del apetito (296)
	Fluctuación de peso (178)
	Ansia de comida (166)
	Aumento del apetito (120)
	Deshidratación (118)
	Retención de líquidos (89)
	Hipoglucemia (74)
	Diabetes mellitus (58)
	Hipertrigliceridemia (55)
	Hiperglucemia (34)
	Gota (30)
	Trastorno del apetito (29)

Pérdida de peso pobre (27)
Hiperfagia (26)
Hipocalemia (26)
Hipercolesterolemia (19)
Diabetes mellitus tipo 2 (14)
Tolerancia a la glucosa deteriorada (13)
Deficiencia de vitamina D (13)
Hipovitaminosis (11)
Antojo de sal (10)
Desequilibrio electrolítico (9)
Polidipsia (9)
Hiperlipidemia (8)
Inanición (8)
Deficiencia de hierro (6)
Desnutrición (6)
Deficiencia de vitamina K (6)
Diabetes mellitus control inadecuado (5)
Hipomagnesemia (5)
Hiponatremia (5)
Acidosis láctica (4)
Obesidad (4)
Pérdida anormal de peso (3)
Trastorno de grasa corporal (3)
Aversión a los alimentos (3)
Hipocalcemia (3)
Hipofagia (3)
Hipofosfatemia (3)
Intolerancia a la lactosa (3)
Trastorno del metabolismo lipídico (3)
Trastorno metabólico (3)
Sobrepeso (3)
Deficiencia de vitamina B12 (3)
Intolerancia al alcohol (2)
Anormalidad de la enzima (2)
Trastorno de alimentación (2)
Intolerancia alimentaria (2)
Hemocromatosis (2)
Hiperkalemia (2)
Hiperuricemia (2)

	Hipometabolismo (2)
	Hipoproteinemia (2)
	Hipovolemia (2)
	Cetoacidosis (2)
	Oligodipsia (2)
	Acidosis (1)
	Caquexia (1)
	Calcifilaxis (1)
	Deficiencia de calcio (1)
	Complicación diabética (1)
	Dislipidemia (1)
	Intolerancia a la grasa (1)
	Sobrecarga de fluido (1)
	Deficiencia de folato (1)
	Hiperamilasemia (1)
	Hipercalcemia (1)
	Hipermagnesemia (1)
	Hipernatriemia (1)
	Hipocloremia (1)
	Hipocolesterolemia (1)
	Trastorno del metabolismo del hierro (1)
	La falta de saciedad (1)
	Deficiencia de magnesio (1)
	Acidosis metabólica (1)
	Oxalosis (1)
	Shock hipoglucemiante (1)
	Diabetes mellitus tipo 1 (1)
	Bajo peso (1)
	Deficiencia de vitamina C (1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (1276)	Espasmos musculares (440)
	Dolor de espalda (274)
	Artralgia (177)
	Dolor en la extremidad (139)
	Mialgia (99)
	Hinchazón de la articulación (42)
	Artritis (40)
	Debilidad muscular (22)
	Dolor musculoesquelético (22)
Rigidez de la articulación (21)	

Dolor de cuello (21)
Artropatía (20)
La movilidad disminuyó (20)
Dolor en el pecho musculoesquelético (19)
Dolor en los huesos (16)
Rigidez musculoesquelética (16)
Malestar musculoesquelético (12)
Dolor en la ingle (11)
Trastorno de la espalda (10)
Rabdomiólisis (10)
Artritis reumatoide (8)
Atrofia muscular (7)
Miopatía (7)
Dolor de flanco (6)
Molestia en las extremidades (6)
Estrechez muscular (6)
Miositis (6)
Tendinitis (6)
Fibromialgia (5)
Osteoartritis (5)
Dolor en la mandíbula (5)
Espasmos musculares (4)
Trastorno musculoesquelético (4)
Osteopenia (4)
Bursitis (3)
Exostosis (3)
Deformidad del pie (3)
Degeneración del disco intervertebral (3)
Protrusión del disco intervertebral (3)
Síndrome de estrés tibial medial (3)
Cocicodinia (2)
Fístula (2)
Trastorno de masticación (2)
Trastorno muscular (2)
Rigidez muscular (2)
Fascitis plantar (2)
Poliartritis (2)
Estenosis de la columna vertebral (2)
Lupus eritematoso sistémico (2)

	Tortícolis (2)
	Trastorno óseo (1)
	Lesión ósea (1)
	Camptocormia (1)
	Condritis (1)
	Condropatía (1)
	Costocondritis (1)
	Contractura de Dupuytren (1)
	Exostosis de la mandíbula (1)
	Deformidad del dedo (1)
	Trastorno del disco intervertebral (1)
	Crepitación conjunta (1)
	Derrame articular (1)
	Inestabilidad articular (1)
	Cerradura de junta (1)
	El rango de movimiento de las articulaciones disminuyó (1)
	Deformidad del miembro (1)
	Miopatía mitocondrial adquirida (1)
	Contractura muscular (1)
	Fatiga muscular (1)
	Hipertrofia muscular (1)
	Hinchazón muscular (1)
	Deformidad del cuello (1)
	Osteonecrosis (1)
	Osteonecrosis de la mandíbula (1)
	Polimialgia reumática (1)
	Postura anormal (1)
	Cierre prematuro de suturas craneales (1)
	Síndrome del manguito rotador (1)
	Escoliosis (1)
	Necrosis de tejidos blandos (1)
	Deformidad espinal (1)
	Dolor espinal (1)
	Quiste sinovial (1)
	Trastorno tendinoso (1)
	Tenosinovitis (1)
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados	Cáncer de mama (18)
	Cáncer de colon (11)
	Neoplasia maligna (11)

(incluyendo quistes y pólipos) (160)	Carcinoma pancreático (9)
	Cáncer de mama femenino (8)
	Lipoma (8)
	Neoplasia mamaria (7)
	Cáncer de ovario (6)
	Cáncer renal (5)
	Cáncer de endometrio (4)
	Carcinoma gastrointestinal (4)
	Metástasis (4)
	Leiomioma uterino (4)
	Neoplasia mamaria benigna (3)
	Cáncer de vejiga (3)
	Neoplasia de colon (3)
	Neoplasia pulmonar maligna (3)
	Linfoma (3)
	Linfoma no Hodgkin (3)
	Neoplasia tiroidea (3)
	Adenocarcinoma (2)
	Adenoma benigno (2)
	Neoplasia benigna (2)
	Neoplasia de vejiga (2)
	Cáncer de mama recurrente (2)
	Cáncer hepático (2)
	Leucemia linfocítica (2)
	Histiocitoma fibroso maligno (2)
	Metástasis al hígado (2)
	Neoplasma (2)
	Progresión de la neoplasia (2)
	Mieloma de células plasmáticas (2)
	Carcinoma de células renales (2)
	Cáncer de tiroides (2)
	Cáncer uterino (2)
	Neoplasia uterina (2)
Carcinoma de células basales (1)	
Neoplasia gastrointestinal benigna (1)	
Cáncer de mama in situ (1)	
Tumor carcinoide del tracto gastrointestinal (1)	
Carcinoma de cuello uterino (1)	
Etapa I del cáncer de colon (1)	

	Cáncer de vesícula biliar (1)
	Cáncer gástrico (1)
	Neoplasia gástrica (1)
	Haemangioma (1)
	Hemangioma de hígado (1)
	Adenoma hepático (1)
	Neoplasia pulmonar (1)
	Neoplasia maligna de sitio primario desconocido (1)
	Metástasis a los ganglios linfáticos (1)
	Leucemia mieloide (1)
	Neoplasia mieloproliferativa (1)
	Neoplasia ocular (1)
	Neoplasia ovárica (1)
	Papiloma (1)
	Neoplasia pélvica (1)
	Cáncer de próstata (1)
	Cáncer rectal (1)
	Neoplasia renal (1)
	Cáncer de glándula salival (1)
	Sarcoma (1)
	Cáncer de garganta (1)
	Cáncer de células transicionales de la pelvis renal y el uréter (1)
	Cáncer vaginal metastásico (1)
Trastornos del sistema nervioso (2880)	Dolor de cabeza (1279)
	Mareos (735)
	Jaqueca (146)
	Disgeusia (100)
	Temblor (99)
	Síncope (92)
	Convulsiones (83)
	Hipoestesia (79)
	Somnolencia (77)
	Pérdida de la conciencia (76)
	Parestesia (74)
	Sensación de ardor (43)
	Letargo (33)
	Sueño de mala calidad (29)
	Accidente cerebrovascular (27)
Amnesia (23)	

Trastorno del equilibrio (22)
Trastorno cerebrovascular (19)
Contracciones musculares involuntarias (18)
Presyncope (18)
Coma (17)
Sedación (17)
Trastorno sensorial (17)
Epilepsia (15)
Deterioro de la memoria (15)
Parosmia (15)
Ataque isquémico transitorio (15)
Disastia (14)
Nivel de conciencia deprimido (12)
Perturbación en la atención (12)
Trastorno del movimiento (12)
Trastorno del habla (12)
Afasia (11)
Convulsión tónico-clónica generalizada (11)
Discinesia (10)
Discapacidad mental (10)
Disartria (9)
Encefalopatía hepática (9)
Hipersomnia (9)
Neuropatía periférica (9)
Hiperactividad psicomotora (9)
Dolor de cabeza sinusal (8)
Ageusia (7)
Parálisis facial (7)
Hemiparesia (7)
Hiperestesia (7)
Esclerosis múltiple (7)
Aphonia (6)
Ciática (6)
Dolor de cabeza por tensión (6)
Anosmia (5)
Infarto cerebral (5)
Formicación (5)
Neuralgia (5)
Síndrome de piernas inquietas (5)

Síndrome del túnel carpiano (4)
Encefalopatía (4)
Incomodidad en la cabeza (4)
La presión intracraneal aumentó (4)
Compresión del nervio (4)
Trastorno del sistema nervioso (4)
Ataxia (3)
Hemorragia cerebral (3)
Trombosis cerebral (3)
Desmielinización (3)
Coma hipoglucémico (3)
Neuritis óptica (3)
Parálisis (3)
Epilepsia pequeña mal (3)
Pérdida sensorial (3)
Morder la lengua (3)
Trastorno cognitivo (2)
Mareos postural (2)
Convulsiones discognitivas focales (2)
Hemorragia intracraneal (2)
Hidrocefalia (2)
Hipertonía (2)
Hipocinesia (2)
Hipotonía (2)
III paresia del nervio (2)
Incoherente (2)
Aneurisma intracraneal (2)
Hemorragia intraventricular (2)
Síndrome miasténico (2)
Mielitis transversal (2)
Síntoma neurológico (2)
Polineuropatía (2)
Discurso lento (2)
Estado epiléptico (2)
Defecto del campo visual (2)
Asterixis (1)
Aura (1)
Edema cerebral (1)
Apoplejía cerebral (1)

Sensación de ardor en la mucosa (1)
Oclusión de la arteria carótida (1)
Lesión del sistema nervioso central (1)
Infarto cerebeloso (1)
Hipoperfusión cerebral (1)
Isquemia cerebral (1)
Vasoconstricción cerebral (1)
Coordinación anormal (1)
Coma diabético (1)
Diplejia (1)
Babeo (1)
Dolor de cabeza por abstinencia de drogas (1)
Dispraxia (1)
Distonía (1)
Aura epiléptica (1)
Convulsión febril (1)
Síndrome de Guillain-Barre (1)
Accidente cerebrovascular hemorrágico (1)
Titubación de la cabeza (1)
Hemiplejia (1)
Hiperkinesia (1)
Hiperreflexia (1)
Trombosis del seno venoso intracraneal (1)
Migraña con aura (1)
Monoparesia (1)
Disfunción motora (1)
Recaída de la esclerosis múltiple (1)
Neuritis (1)
Opisthotonus (1)
Enfermedad de Parkinson (1)
Parálisis del nervio peroneo (1)
Reflejos anormales (1)
Trastorno del habla desarrollo (1)
Disquinesia tardía (1)
Parálisis de la lengua (1)
Amnesia global transitoria (1)
Neuralgia del trigémino (1)
No responde a los estímulos (1)
Vasculitis cerebral (1)

Embarazo, puerperio y condiciones perinatales (118)	Aborto espontáneo (33)
	Aborto (20)
	Embarazo (17)
	Embarazo no deseado (14)
	Embarazo con anticonceptivos orales (9)
	Embarazo ectópico (7)
	Aborto perdido (6)
	Muerte fetal (3)
	Restricción del crecimiento fetal (3)
	Ictericia neonatal (3)
	Oligohidramnios (3)
	Bebé prematuro (3)
	Nacimiento vivo (2)
	Trastorno neonatal (2)
	Parto prematuro (2)
	Rotura prematura de membranas (2)
	Entrega (1)
	Recién nacido normal (1)
	Trastorno de la placenta (1)
	Preeclampsia (1)
Embarazo contraceptivo (1)	
Embarazo con implante anticonceptivo (1)	
Separación prematura de la placenta (1)	
Anormalidad del cordón umbilical (1)	
Vómitos en el embarazo (1)	
Emisiones de productos (1169)	Problema de calidad del producto (1141)
	Producto falsificado (10)
	Producto falsificado sospechoso (9)
	Cantidad de embalaje del producto (3)
	Problema de embalaje del producto (2)
	Problema físico del producto (2)
	Manipulación del producto (2)
	Dislocación del dispositivo (1)
	Mal funcionamiento del dispositivo (1)
	Problema de etiqueta de producto físico (1)
	Contaminación del producto (1)
	Número de lote de producto (1)
	Producto de potencia medida (1)
Problema de sustitución de productos (1)	

Trastornos psiquiátricos (1284)	Insomnio (242)
	Ansiedad (211)
	Depresión (173)
	Nerviosismo (95)
	Estrés (61)
	Miedo (59)
	Estado de ánimo deprimido (55)
	Irritabilidad (55)
	Disminución de la tolerancia a la frustración (54)
	Trastorno del sueño (53)
	Trastorno alimentario (43)
	Estado confusional (41)
	Cambios de humor (27)
	Estado de ánimo alterado (26)
	Agitación (23)
	Pesadilla (22)
	Pensamientos obsesivos (22)
	Ideación suicida (22)
	Trastorno emocional (21)
	Atracones de comida (20)
	Angustia emocional (19)
	Sueños anormales (17)
	Agresión (17)
	Trastorno psicótico (17)
	Insomnio inicial (15)
	Libido disminuido (15)
	Insomnio medio (14)
	Ira (13)
	Alucinación (13)
	Ataque de pánico (13)
	Reacción de pánico (12)
	Apatía (11)
	Pereza (11)
Desorientación (10)	
Paranoia (10)	
Trastorno mental (9)	
Afectar labilidad (8)	
Abuso de drogas (8)	
Trastorno bipolar (7)	

Dependencia (7)
Intento de suicidio (7)
Manía (6)
Inquietud (6)
Ideación auto agresiva (5)
Listless (4)
Pensamiento anormal (4)
Trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido (3)
Suicidio completado (3)
Delirio (3)
Dependencia de drogas (3)
Estado de ánimo eufórico (3)
Alucinación, visual (3)
Ilusión (3)
Impaciencia (3)
Aumento de la libido (3)
Cambio de personalidad (3)
Trastorno esquizofreniforme (3)
Tensión (3)
Trastorno por déficit de atención / hiperactividad (2)
Bruxismo (2)
Trastorno de comunicación (2)
Delirio (2)
Depresión suicida (2)
Desrealización (2)
Enuresis (2)
Sensación de desesperación (2)
Logorrea (2)
Pérdida de la libido (2)
Cambios en el estado mental (2)
Trastorno obsesivo compulsivo (2)
Trastorno de la personalidad (2)
Fobia (2)
Esquizofrenia (2)
Comportamiento evitativo social (2)
Sonambulismo (2)
Comportamiento anormal (1)
Abuso de alcohol (1)
Problema de alcohol (1)

	Anhedonia (1)
	Anorexia nerviosa (1)
	Anorgasmia (1)
	Trastorno dismórfico corporal (1)
	Bulimia nerviosa (1)
	Delirio de grandeza (1)
	Desorden de despersonalización / desrealización (1)
	Distracción (1)
	Perturbación en la excitación sexual (1)
	Disfemia (1)
	Miedo a la muerte (1)
	Miedo a comer (1)
	Miedo de aumento de peso (1)
	Sentimientos de inutilidad (1)
	Flashback (1)
	Trastorno de síntomas somáticos gastrointestinales (1)
	Ideación homicida (1)
	Hipomanía (1)
	Afecto inapropiado (1)
	Depresión mayor (1)
	Pensamientos negativos (1)
	Dependencia de la nicotina (1)
	Fagofobia (1)
	Trastorno de estrés postraumático (1)
	Síntoma psiquiátrico (1)
	Comportamiento psicótico (1)
	Psicosis reactiva (1)
	Gritando (1)
	Trastorno selectivo de la alimentación (1)
	La autoestima disminuyó (1)
	Vómitos autoinducidos (1)
	Terror de sueño (1)
	Trastorno de síntomas somáticos del embarazo (1)
	Sopor (1)
	Abuso de sustancias (1)
	Taquifenia (1)
	Transmisión de pensamiento (1)
	Tic (1)
	Pollakiuria (208)

Trastornos renales y urinarios (964)	Nefrolitiasis (135)
	Cromaturia (122)
	Lipiduria (60)
	Disuria (57)
	Dolor renal (53)
	Nefropatía (44)
	Insuficiencia renal (44)
	Lesión renal aguda (41)
	Hematuria (39)
	Insuficiencia renal (32)
	Olor a orina anormal (32)
	Urgencia miccional (29)
	Incontinencia urinaria (24)
	Poliuria (21)
	Trastorno renal (19)
	Nocturia (13)
	Atrofia tubular renal (12)
	Necrosis tubular renal (11)
	Trastorno de vejiga (10)
	Cólico renal (10)
	Fibrosis renal (9)
	Proteinuria (9)
	Retención urinaria (9)
	Anormalidad en la orina (8)
	Incomodidad en la vejiga (7)
	Hiperoxaluria (7)
	Trastorno miccional (7)
	Nefritis (7)
	Azotemia (6)
	Dolor en la vejiga (6)
	Incontinencia (6)
	Trastorno del tracto urinario (6)
	Enfermedad renal crónica (5)
Lesión renal (5)	
Flujo de orina disminuido (4)	
Anuria (3)	
Nefropatía cristalina (3)	
Glomerulonefritis (3)	
La frecuencia miccional disminuyó (3)	

	Nefritis tubulointersticial (3)
	Hemorragia uretral (3)
	Nefropatía diabética (2)
	Glicosuria (2)
	Hemorragia del tracto urinario (2)
	Síndrome nefrótico (2)
	Oliguria (2)
	Dolor uretral (2)
	Hemorragia de la vejiga urinaria (2)
	Bilirrubinuria (1)
	Obstrucción de la vejiga (1)
	Cálculo urinario (1)
	Cistitis hemorrágica (1)
	Cistitis intersticial (1)
	Cistitis no infecciosa (1)
	Glomeruloesclerosis segmentaria focal (1)
	Glomeruloesclerosis (1)
	Hidronefrosis (1)
	Hydroureter (1)
	Agrandamiento de riñón (1)
	Mioglobinuria (1)
	Nefropatía tóxica (1)
	Vejiga neurógena (1)
	Aneurisma renal (1)
	Atrofia renal (1)
	Quiste renal (1)
	Hemorragia renal (1)
	Trastorno tubular renal (1)
	Incontinencia urinaria de esfuerzo (1)
	Ureterolitiasis (1)
	Trastorno uretral (1)
	Obstrucción uretral (1)
	Estenosis uretral (1)
	Vacilación urinaria (1)
	Obstrucción del tracto urinario (1)
	Urobilinuria (1)
	Hemorragia urogenital (1)
	Desorden menstrual (135)
	Menstruación irregular (124)

Sistema reproductivo y trastornos mamarios (805)	Hemorragia vaginal (95)
	Menorragia (79)
	Metrorragia (75)
	La menstruación se retrasa (68)
	Amenorrea (39)
	Descarga vaginal (37)
	Dismenorrea (32)
	Polimenorrea (31)
	Dolor en los senos (27)
	Síndrome premenstrual (21)
	Hemorragia posmenopáusica (16)
	Sensibilidad mamaria (11)
	Disfunción eréctil (10)
	Síntomas de la menopausia (10)
	Oligomenorrea (8)
	Dolor vulvovaginal (8)
	Masa mamaria (7)
	Prurito genital (7)
	Galactorrhea (6)
	Hemorragia genital (6)
	Dolor pélvico (6)
	Disfunción sexual (6)
	Malestar vulvovaginal (6)
	Secreción mamaria (5)
	Agrandamiento de senos (5)
	Hipomenorrea (5)
	Dolor en el pezón (5)
	Quiste ovárico (5)
	Hemorragia uterina (5)
	Hinchazón de la mama (4)
	Endometriosis (3)
	Gynaecomastia (3)
	Sensación de quema vulvovaginal (3)
Dolor en el útero adnexal (2)	
Atrofia mamaria (2)	
Calcificaciones mamarias (2)	
Quiste de pecho (2)	
Congestión mamaria (2)	
Trastorno del cuello uterino (2)	

Sangrado del coito (2)
Dispareunia (2)
Trastorno de eyaculación (2)
Hiperplasia endometrial (2)
Enfermedad fibroquística de la mama (2)
Desorden genital femenino (2)
Infertilidad (2)
Menometrorragia (2)
Ovarios poliquísticos (2)
Dolor testicular (2)
Trastorno uterino (2)
Dolor uterino (2)
Trastorno vaginal (2)
Hiperplasia prostática benigna (1)
Brotos mamarios bilaterales (1)
Malestar en los senos (1)
Induración de los senos (1)
Decoloración de la leche materna (1)
Edema de mama (1)
Pólipo cervical (1)
Sangrado uterino disfuncional (1)
Eyaculación fallida (1)
Fístula del tracto genital femenino (1)
Dolor genital (1)
Erupción genital (1)
Hematospermia (1)
Trastorno de la lactancia (1)
Malestar menstrual (1)
Trastorno del pene (1)
Prostatitis (1)
Prostatomegalia (1)
Trastorno testicular (1)
Quiste uterino (1)
Prolapso uterino (1)
Espasmo uterino (1)
Sensibilidad uterina (1)
Ampliación vaginal (1)
Olor vaginal (1)
Ulceración vaginal (1)

	Trastorno de Vulval (1)
	Inflamación vulvovaginal (1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (733)	Disnea (323)
	Tos (87)
	Asma (61)
	Dolor orofaríngeo (43)
	Epistaxis (32)
	Ajuste de la garganta (25)
	Broncoespasmo (24)
	Rinorrea (23)
	Edema faríngeo (22)
	Embolia pulmonar (20)
	Congestión nasal (18)
	Dolor laríngeo (16)
	Hemoptisis (14)
	Edema pulmonar (13)
	Irritación de garganta (12)
	Garganta seca (11)
	Disfonía (11)
	Hiperventilación (11)
	Congestión sinusal (11)
	Disnea de esfuerzo (8)
	Trastorno de los pulmones (8)
	Congestión pulmonar (8)
	Estornudo (8)
	Sibilancias (8)
	Hipo (6)
	Incomodidad nasal (6)
	Trastorno respiratorio (6)
	Trastorno sinusal (6)
	Sensación de sofocación (6)
	Sequedad nasal (5)
	Derrame pleural (5)
Trombosis pulmonar (5)	
Aspiración (4)	
Pleuresía (4)	
Dificultad respiratoria (4)	
Espujo decolorado (4)	
Stridor (4)	

Asfixia (3)
Sensación de asfixia (3)
Hipoxia (3)
Edema laríngeo (3)
Dolor pleurítico (3)
Tos productiva (3)
Hipertensión pulmonar (3)
Atelectasia (2)
Hipoventilación (2)
Respiración dolorosa (2)
Trastorno faríngeo (2)
Neumonitis (2)
Neumotórax (2)
Insuficiencia respiratoria (2)
Tachypnoea (2)
Síndrome de dificultad respiratoria aguda (1)
Faringitis alérgica (1)
Asma de inicio tardío (1)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (1)
Diafragmalgia (1)
Enfisema (1)
Hipopnea (1)
Aumento de la secreción bronquial (1)
Enfermedad pulmonar intersticial (1)
Infiltración pulmonar (1)
Trastorno nasal (1)
Edema nasal (1)
Úlcera nasal (1)
Depresión respiratoria neonatal (1)
Ampollas orofaríngeas (1)
Hemorragia faríngea (1)
Masa faríngea (1)
Ulceración faríngea (1)
Granuloma pulmonar (1)
Respiración anormal (1)
Paro respiratorio (1)
Depresión respiratoria (1)
Congestión del tracto respiratorio (1)
Irritación del tracto respiratorio (1)

	Síndrome de apnea del sueño (1)
	Ronquidos (1)
	Espujo aumentado (1)
	Desorden de Tonsillar (1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (2053)	Erupción (408)
	Prurito (368)
	Alopecia (254)
	Urticaria (247)
	Hiperhidrosis (143)
	Piel seca (89)
	Acné (74)
	Eritema (72)
	Dermatitis (63)
	Erupción pruriginosa (52)
	Cara hinchada (45)
	Prurito generalizado (44)
	Erupción generalizada (42)
	Erupción eritematosa (41)
	Olor a piel anormal (39)
	Blister (33)
	Erupción maculo-papular (32)
	Trastorno de la piel (31)
	Sudor frío (29)
	Decoloración de la piel (29)
	Sarpullido macular (28)
	Textura del cabello anormal (23)
	Angioedema (21)
	Equimosis (20)
	Trastorno del cabello (20)
	Trastorno de las uñas (19)
	Reacción de fotosensibilidad (18)
	Psoriasis (17)
	Onychoclasia (16)
	Piel amarilla (15)
Dermatitis ampollosa (13)	
Rash papular (13)	
Eccema (12)	
Sudores nocturnos (12)	
Atrofia de la piel (12)	

Seborrea (11)
Exfoliación de la piel (11)
Úlcera cutánea (11)
Eritema multiforme (9)
Vasculitis por hipersensibilidad (8)
Eritema nodoso (7)
Cambios en el color del cabello (7)
Decoloración de uñas (7)
Púrpura (7)
Fisuras de la piel (7)
Irritación de la piel (7)
Erupción farmacológica (5)
Miliaria (5)
Petequias (5)
Dermatitis acneiforme (4)
Liquen plano (4)
Rosácea (4)
Reacción de la piel (4)
Dermatitis alérgica (3)
Contacto dermatitis (3)
Dermatitis exfoliativa (3)
Hipertrichosis (3)
Milia (3)
Sensación de ardor en la piel (3)
Masa de la piel (3)
Arrugas en la piel (3)
Tricorrexia (3)
Acné quístico (2)
Alopecia areata (2)
Anhidrosis (2)
Caspa (2)
Hiperqueratosis (2)
Queratosis liquenoide (2)
Lipoatrofia (2)
Melanosis (2)
Neurodermatitis (2)
Dolor de la piel (2)
Eritema palmar (2)
Erupción vesicular (2)

Scab (2)
Dermatitis seborreica (2)
Lesión cutánea (2)
Placa de la piel (2)
Rigidez de la piel (2)
Piel cálida (2)
Decoloración del sudor (2)
Alopecia total (1)
Alopecia universalis (1)
Ampolla de sangre (1)
Lupus eritematoso cutáneo (1)
Vasculitis cutánea (1)
Úlcera de decúbito (1)
Dermatitis atópica (1)
Eccema dishidrótico (1)
Ephelides (1)
Piel excesiva (1)
Sarpullido exfoliativo (1)
Erupción fija (1)
Hemorragia subcutánea (1)
Crecimiento del cabello anormal (1)
Púrpura de Henoch-Schonlein (1)
Uña de crecimiento (1)
Lentigo (1)
Liquen escleroso (1)
Lipodistrofia adquirida (1)
Livedo reticularis (1)
Macule (1)
Urticaria mecánica (1)
Sarpullido mucocutáneo (1)
Distrofia de las uñas (1)
Onycholysis (1)
Pápula (1)
Peau d'orange (1)
Piloerección (1)
Eritema plantar (1)
Lesión en la piel precancerosa (1)
Erupción morbiliforme (1)
Dolor de cicatriz (1)

	Despigmentación de la piel (1)
	Incomodidad en la piel (1)
	Hemorragia de la piel (1)
	Hiperpigmentación de la piel (1)
	Necrosis de la piel (1)
	Araña naevus (1)
	Síndrome de Stevens-Johnson (1)
	Trastorno de las glándulas sudoríparas (1)
	Necrólisis epidérmica tóxica (1)
	Erupción tóxica de la piel (1)
	Urticaria papular (1)
	Erupción vasculítica (1)
	Xantelasma (1)
	Xantoma (1)
Circunstancias sociales (714)	Incumplimiento del tratamiento (677)
	Postrado en cama (5)
	Discapacidad (5)
	Inmóvil (5)
	Pérdida de la independencia personal en las actividades diarias (5)
	Capacidad de trabajo deteriorada (4)
	Menopausia (3)
	Usuario de prótesis dentales (2)
	Falta de ejercicio de (2)
	Usuario de tabaco (2)
	Consumo de alcohol (1)
	Lactancia materna (1)
	Problema económico (1)
	Capacidad de conducción deteriorada (1)
Pérdida de empleo (1)	
Bebedor social de alcohol (1)	
Usuario de silla de ruedas (1)	
Procedimientos quirúrgicos y médicos (193)	Colecistectomía (65)
	Cirugía (18)
	Apendicectomía (11)
	Operación de la vesícula biliar (11)
	Aborto inducido (8)
	Trasplante de hígado (8)
	Hospitalización (6)
Histerectomía (5)	

Colectomía (4)
Operación de la rodilla (4)
Diálisis (3)
Funcionamiento del pie (3)
Bypass gástrico (3)
Artroplastia de rodilla (3)
Extracción de dientes (3)
Eliminación de muelas del juicio (3)
Operación cardíaca (2)
Colostomía (2)
Procedimiento endodóntico (2)
Artroplastia de cadera (2)
Ileostomía (2)
Cirugía laparoscópica (2)
Ventilación mecánica (2)
Dieta médica (2)
Nefrectomía (2)
Cirugía oral (2)
Colocación de stent (2)
Cirugía artroscópica (1)
Terapia astringente (1)
Operación cerebral (1)
Operación de juanete (1)
Cesárea (1)
Endarterectomía carotídea (1)
Operación de cataratas (1)
Colocación del catéter (1)
Colelitotomía (1)
Operación de colon (1)
Inserción de stent arterial coronaria (1)
Cirugía de la arteria coronaria (1)
Eliminación de quistes (1)
Cuidado dental (1)
Cirugía electiva (1)
Cuidado de emergencia (1)
Hepatectomía (1)
Reparación de hernia (1)
Terapia de reemplazo hormonal (1)
Cirugía de articulaciones (1)

	Amputación de pierna (1)
	Bloqueo nervioso (1)
	Trasplante renal (1)
	Automedicación (1)
	Sigmoidectomía (1)
	Amputación del dedo del pie (1)
	Amigdalectomía (1)
	Transfusión (1)
	Ureterectomía (1)
Trastornos vasculares (532)	Hipertensión (157)
	Hipotensión (71)
	Hemorragia (48)
	Hot Flush (43)
	Flushing (38)
	Trombosis (34)
	Pallor (21)
	Trombosis venosa profunda (19)
	Colapso circulatorio (13)
	Hematoma (13)
	Frialdad periférica (12)
	Fluctuación de la presión sanguínea (9)
	Vasculitis (7)
	Embolia (6)
	Arteriosclerosis (5)
	Hipotensión ortostática (5)
	Flebitis (5)
	Choque (4)
	Angiopatía (3)
	Enfermedad oclusiva arterial (3)
	Aneurisma roto (2)
	Sangrado sangriento (2)
	Embolia arterial (2)
	Infarto (2)
Presión arterial lábil (2)	
Linfedema (2)	
Isquemia periférica (2)	
Vasodilatación (2)	
Trastorno de venas (2)	
Aneurisma (1)	

Arterioesclerosis aórtica (1)
Calcificación aórtica (1)
Dissección aórtica (1)
Trastorno arterial (1)
Dissección de la arteria (1)
Presión arterial inadecuadamente controlada (1)
Síndrome del dedo azul (1)
Embolismo venoso (1)
Inestabilidad hemodinámica (1)
Hiperemia (1)
Crisis hipertensiva (1)
Claudicación intermitente (1)
Hipertensión maligna (1)
Fenómeno de Raynaud (1)
Spider vein (1)
Arteritis temporal (1)
Tromboflebitis (1)
Vena varicosa (1)
Oclusión vascular (1)
Dolor vascular (1)
Vasoconstricción (1)
Decoloración de la vena (1)
Trombosis venosa (1)

ANEXO 3. PIEZA COMUNICATIVA DIDÁCTICA

Orlistat
 Obesidad y Orlistat: identificación, prevención, tratamiento y eventos adversos del medicamento

Orlistat

¿Cómo actúa?
 Orlistat, también llamado tetrahidrolipolactona. Es un derivado sintético saturado de liposomas, un producto natural aislado de *Stereosorus toxicifolius* y tiene un efecto inhibidor sobre las lipasas pancreáticas y gástricas.

Interacciones

Retinol
 Warfarina
 Ciclosporina
 Disminución en la efectividad y/o absorción de
 Amiodarona
 Levotiroxina
 Vitaminas liposolubles

Introducción

El sobrepeso y la obesidad son trastornos metabólicos de gran interés a nivel mundial debido a las tasas de crecimiento que se han observado en el transcurso del tiempo. Según reportes realizados por la OMS, desde 1975 la obesidad se ha triplicado en todo el mundo, generando una alarma para la salud pública.

Este tipo de trastornos afectan a la población en un mayor número de personas, no obstante, se denota un mayor índice de reportes en mujeres que en hombres. Según la OMS en 2016 alrededor del 39 % de los adultos a nivel mundial, padecen sobrepeso de los cuales 40 % eran mujeres y 39 % hombres y alrededor de 13 % de la población adulta a nivel mundial, eran considerados obesos con un porcentaje de 11 % para hombres y 15 % para mujeres. Además de esto, la obesidad y el sobrepeso en infantes, niños y adolescentes se está convirtiendo en una grave problemática para la salud pública a nivel mundial.

Es por esto importante conocer en que consiste este trastorno y saber que tratamientos farmacológicos se ofrecen hoy en día para mejorar la calidad de vida de las personas.

Introducción

El sobrepeso y la obesidad son trastornos metabólicos de gran interés a nivel mundial debido a las tasas de crecimiento que se han observado en el transcurso del tiempo. Según reportes realizados por la OMS, desde 1975 la obesidad se ha triplicado en todo el mundo, generando una alarma para la salud pública.

Este tipo de trastornos afectan a la población en un mayor número de personas, no obstante, se denota un mayor índice de reportes en mujeres que en hombres. Según la OMS en 2016 alrededor del 39 % de los adultos a nivel mundial, padecen sobrepeso de los cuales 40 % eran mujeres y 39 % hombres y alrededor de 13 % de la población adulta a nivel mundial, eran considerados obesos con un porcentaje de 11 % para hombres y 15 % para mujeres. Además de esto, la obesidad y el sobrepeso en infantes, niños y adolescentes se está convirtiendo en una grave problemática para la salud pública a nivel mundial.

Es por esto importante conocer en que consiste este trastorno y saber que tratamientos farmacológicos se ofrecen hoy en día para mejorar la calidad de vida de las personas.

Efectos adversos

Cefalea
 Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos; infección de las vías respiratorias altas y bajas.
 Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal
 Trastornos gastrointestinales: flatulencias, eructos, gases, heces grasas, entre otras.
 Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipoglicemia
 Menos frecuentes como fatiga y ansiedad

Trastornos gastrointestinales: flatulencias, eructos, gases, heces grasas, entre otras

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipoglicemia

Menos frecuentes como fatiga y ansiedad

Sobrepeso y Obesidad

El sobrepeso y la obesidad se definen como: "Trastorno crónico caracterizado por un exceso de tejido adiposo, que se debe a una ingesta calórica que excede de forma mantenida las necesidades metabólicas normales del organismo", y que puede ser perjudicial para la salud.

El sobrepeso y la obesidad en adultos es un importante factor de riesgo generador de otro tipo de enfermedades como:

- Trastornos del aparato locomotor
- Enfermedades cardiovasculares
- Diabetes
- Cáncer como el de mama, próstata, hígado, entre otros.

Cuando se debe considerar un estado de sobrepeso u obesidad

Según la OMS, el índice de masa corporal (IMC), es el indicador de la relación entre peso y talla que nos permite identificar casos de sobrepeso y obesidad en adultos; este se calcula dividiendo el peso de la persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (Kg/m²). En el caso de niños, se identifica por medio de patrones establecidos, en donde se identifica las desviaciones por encima del patrón.

Valores de índice de masa corporal de acuerdo con el estado de la persona

Importancia de la notificación de eventos adversos

La eficacia de una programa nacional de vigilancia pos comercialización depende de la activa participación de los profesionales de la salud, que son los encargados directamente para realizar la notificación sobre sospechas de eventos adversos de medicamentos basados en la observación diaria del paciente bajo su cuidado.

Todos los profesionales de la salud deben notificar los eventos adversos de medicamentos, incluso si existe duda acerca de una precisa relación con la medicación dada como parte de su ética profesional.

Reconocimiento de eventos adversos

Los mismos eventos adversos a medicamentos pueden actuar a través de las mismas vías fisiológicas y patológicas como actúan las enfermedades, lo cual dificulta la misma diferenciación de estos. Es por ello que los siguientes pasos son de ayuda en la determinación de eventos adversos a medicamentos:

1. Asegurar que el medicamento ordenado es el mismo que se administra al paciente y en la dosis que se hizo la prescripción. (los datos chequeados son de ayuda)

2. Verificar que el inicio de una sospecha de evento adverso se dio posteriormente a la administración del medicamento, no anterior a ella y supervisar minuciosamente los signos observados en el paciente.

3. Reportar cualquier sospecha de evento adverso a medicamentos a la persona encargada en el centro médico para notificar al centro nacional de farmacovigilancia o hacerlo directamente.

Procedimiento

Se deben recibir quejas y reclamos de los clientes respecto a los problemas generados por el uso de medicamentos y/o dispositivos médicos, para esto se debe tener presente lo siguiente:

- Tomar los datos necesarios del cliente, como lo es nombre completo, número de cédula, dirección y teléfono de contacto.
- Tomar además datos del producto, nombre, vía de administración, fabricante, propietario del registro sanitario, registro sanitario, lote y fecha de vencimiento.
- Tomar la descripción del evento adverso al medicamento de manera completa y detallada, teniendo en cuenta el tiempo, cantidad y la forma de uso de dicho medicamento y/o dispositivo médico.
- Con la información anterior se debe llenar el formulario correspondiente de INVIMA (FORMULARIO REPORTE O DE SUSPECHA DE EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTO) (FORMA) y enviarlo en la página web: <http://www.invima.gov.co> o enviarlo como electrónico (reporte@invima.gov.co) al igual que debe informarse al Hospital del Consumiente, a la secretaría de salud o al área de vigilancia en salud.

Otras formas de saber si hay presencia de sobrepeso

Existen algunos indicadores para saber si una persona presenta sobrepeso:

- IMC > 25 kg/m²
- IMC > 30 kg/m²

IMC > 30 kg/m²
 Dificultad para respirar, cansancio al hacer ejercicio, diabetes, hipertensión y colesterol elevados.
 Ejemplo: salud.gub.ve

Es por esto que se buscan alternativas farmacológicas para mejorar la calidad de vida de las personas y que a su vez faciliten el proceso durante el tratamiento de este trastorno, por ello se busca el uso de fármacos que actúan en la supresión del apetito o disminuyendo en un porcentaje la absorción de grasa para el tratamiento de la obesidad.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que el uso de estos fármacos está reservado para pacientes considerados obesos o con sobrepeso, con índices de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² (obesidad), o mayor de 27 kg/m² (sobrepeso) si existe además algún otro factor de riesgo vascular asociado.

Referencias

- Reporte Obesidad y Sobrepeso, OMS, 2017. Tomado de: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Guerrero D. 2006. Manual de nutrición y metabolismo. Ed. Díaz Santos, pag. 625.
- Jiménez Rojas, R., Herrera Castillo, (2017). ESTUDIO EXPLORATORIO DE REACCIONES ADVERSAS POR ESTADISTAS REPORTADOS AL PROGRAMA DISTRICTAL DE FARMACOVIGILANCIA BOGOTÁ D.C. 2008-2016. pp.51-55
- Londoño Lemos, M. E. (2012). Tratamiento farmacológico contra la obesidad. Rev. Colomb. Oncol. farm., Volumen 41, Número 2, p. 217-261, 2012. ISSN electrónico 1905-6356.
- Escalante, C. R. 58(6), A. 1996. La obesidad y sus complicaciones: tratamiento médico y quirúrgico. Ed. Universidad de Cantabria, 1996- 239 páginas

Angie Carolina Marín Espinosa
 Julieth Paola Rodríguez Rodríguez
 Director: Juan Sebastián Sabogal Carmona
 UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES
 U.D.C.A. 2018

Blank space for additional information or notes.

ANEXO 4. ARTÍCULO

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE EVENTOS ADVERSOS CON ORLISTAT REPORTADOS AL PROGRAMA MUNDIAL DE FARMACOVIGILANCIA DE UPPSALA 1994-2018

Autores: Sabogal-Carmona, J. Rodríguez-Bohórquez, J. & Marín-Espinosa, C. ^a

^a Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales. UDCA. Bogotá. 2018.

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: La obesidad es un trastorno crónico caracterizado por un exceso de tejido adiposo; como tratamiento farmacológico se usa el Orlistat, el uso de este medicamento presenta un beneficio pero así mismo su uso genera una serie de eventos adversos que pueden ser incómodos para el paciente. Este estudio pretende describir los eventos adversos con Orlistat reportados al Programa mundial de Farmacovigilancia de Uppsala durante los años 1994 a 30 de marzo de 2018. **Métodos y resultados:** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal de 28.208 casos por Orlistat y 46.027 eventos adversos reportados por la base de datos Uppsala Monitoring Center a nivel mundial durante el periodo de 1994 a 30 de Marzo de 2018.

Conclusión: La mayoría de casos reportados corresponden a sexo femenino, de edades entre 18 y 49 años, del continente americano. Los eventos adversos más reportados fueron estreñimiento, esteatorrea, diarrea y secreción rectal. Se reportaron 52 muertes.

Palabras clave: Orlistat, Obesidad, Sobrepeso, Evento adverso.

SUMMARY

Background and aim: Obesity is a chronic disorder characterized by an excess of adipose tissue; Orlistat is used as a pharmacological treatment, the use of this medicine presents a benefit but also its use generates a series of adverse events that may be uncomfortable for the patient. This study aims to describe the adverse events with Orlistat reported to the Uppsala Pharmacovigilance World Program during the years 1994 to March 30, 2018.

Methods and results: A descriptive study crosscut 28,208 cases by Orlistat and 46,027 adverse events reported by the database Uppsala Monitoring Center worldwide during the period 1994 to March 30, 2018 was performed, in which a number of cases of adverse events associated with the use are presented of Orlistat that have been reported.

Conclusions: The majority of cases were reported by female sex, with ages between 18 and 49 years, from the American continent. The most reported adverse events were constipation, steatorrhea, diarrhea and rectal secretion. 52 deaths were reported.

Key words: Orlistat, Obesity, Overweight, Adverse event.

INTRODUCCIÓN

La obesidad según Escalante, C. & Setién, A. (1996) es un “Trastorno crónico caracterizado por un exceso de tejido adiposo, que se debe a una ingesta calórica que excede de forma mantenida las necesidades metabólicas normales del organismo”; es la alteración nutricional más frecuente en los países occidentales; según un reporte de la OMS en 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos, el 39% de los adultos de 18 o más años (un 39% de los hombres y un 40% de las mujeres) tenían sobrepeso y en general, alrededor del 13% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesos (1).

Si bien el sobrepeso y la obesidad se consideraban antes un problema propio de los países de ingresos altos, actualmente ambos trastornos aumentan en los países de ingresos bajos y medianos, en particular en los entornos urbanos. La prevalencia del sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes (de 5 a 19 años) ha aumentado de manera alarmante, del 4% en 1975 a más del 18% en 2016. En África, el número de menores de 5 años con sobrepeso ha aumentado cerca de un 50% desde el año 2000. En 2016, cerca de la mitad de los niños menores de cinco años con sobrepeso u obesidad vivían en Asia. En 2016 había más de 340 millones de niños y adolescentes (de 5 a 19 años) con sobrepeso u obesidad (1).

Es por ello considerado como uno de los problemas de salud pública más importantes, ya que aparte del estigma social que impone, es un factor de riesgo de diversas enfermedades como hipertensión, diabetes mellitus, colestiasis, dislipemias, enfermedades coronarias entre otras (2).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) los costos de la enfermedad en diferentes países considerados en desarrollo o industrializados, representan entre el 2 y el 7% del presupuesto total de la salud pública; relacionado en gran parte a que los individuos con sobrepeso requieren mayores dosis de medicación, mayor número de consultas y más días de seguimiento que personas consideradas no obesas, incluso con patologías no relacionadas con la obesidad. Los mayores gastos incluyen costos de medicamentos para las patologías asociadas a la obesidad y costos de internación. En conclusión, la obesidad, especialmente la severa y mórbida, tiene un efecto muy significativo en el aumento en los costos en salud y en el ausentismo laboral por efecto directo (3).

Una alternativa para el tratamiento de la obesidad se plantea en el uso de fármacos que actúan en la supresión del apetito o disminuyendo en un porcentaje la absorción de grasa para el tratamiento de la obesidad, ya que puede ser eficaz en el mantenimiento de estos objetivos al disminuir parcialmente la hiperfagia o la compulsión que caracterizan a muchos de los pacientes obesos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el uso de estos fármacos está reservado para pacientes considerados obesos o con sobrepeso, con índices de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² (obesidad), o mayor de 27 kg/m² (sobrepeso) si existe además algún otro factor de riesgo vascular asociado (4).

Un ejemplo de estos fármacos que actúa disminuyendo la absorción de grasa, es el Orlistat (tetrahidrolipstatina), un derivado hidrogenado de la lipstatina que es producida por la bacteria *Streptococcus toxytricini*; es un inhibidor específico de la lipasa gástrica o pancreática, enzima clave en la digestión de los triglicéridos provenientes de la alimentación (5).

En condiciones fisiológicas normales, la totalidad de los triglicéridos aportados por la alimentación son hidrolizados por una enzima, la lipasa gástrica o pancreática que posteriormente se convierte a

2-monoacilglicerol (2-MAG) y ácidos grasos libres, estos penetran libremente al enterocito y son sintetizados nuevamente a triglicéridos para incorporarse a los quilomicrones e ir al interior del organismo. La administración de Orlistat a la dosis terapéutica común (120 mg), inhibe la digestión del aproximadamente 30% de los triglicéridos de la alimentación, lo que genera la ausencia de hidrólisis y por lo tanto la imposibilidad de que sean absorbidos, estos triglicéridos no se absorben y son eliminados en las heces fecales, reduciendo de manera importante el aporte calórico de la alimentación. En cuanto al tratamiento farmacológico para esta enfermedad se debe apoyar en el cumplimiento de una dieta baja en calorías, aumento de la actividad física y modificación de la conducta alimentaria del paciente. Sin embargo, en muchos casos, suele ser ineficaz a largo plazo por diversas razones (5).

A través de diversos estudios se ha demostrado que el Orlistat presenta una eficacia significativa para el tratamiento de esta enfermedad, no obstante, presenta un gran número de eventos adversos. El medicamento Orlistat no se absorbe en circulación sistémica, y su mecanismo de acción es enteramente luminal, absorbiéndose menos del 1% del fármaco, lo que genera que sus efectos secundarios se presenten en su gran mayoría, a nivel gastrointestinal. (5)

La eficacia de este fármaco fue demostrada con los resultados publicados del Orlistat, en donde también se observaron los efectos secundarios más frecuentes; entre estos se destaca: heces oleosas, urgencia fecal y en algunos pacientes meteorismo, relacionados precisamente con su mecanismo de acción. Aunque usualmente ceden después del primer mes a dos meses de tratamiento, y se asocian al consumo elevado de grasas; es por ello que la terapia con Orlistat se constituye también en un tratamiento adyuvante para conseguir que el paciente se adhiera a su plan dietoterápico (6). Otra reacción adversa muy importante se relaciona con impedir la absorción de las vitaminas liposolubles, es por ello que se recomienda administrar preparados multivitamínicos (7).

Los eventos adversos reportados por el uso de Orlistat presentan un mayor número de reportes a nivel internacional que nacional, por eso se hace necesario la consulta en el Programa mundial de Farmacovigilancia Uppsala.

Teniendo en cuenta que muchos pacientes usan este medicamento en el mundo, se realizó el trabajo investigativo con el fin de describir los eventos adversos reportados en el programa mundial de farmacovigilancia de Uppsala entre los años de 1994 a 30 de marzo de 2018, relacionados con el uso de Orlistat como tratamiento farmacológico para el sobrepeso y la obesidad. De igual forma, se describen las variables de persona, tiempo, lugar y las propias de los eventos adversos para los casos reportados, generando así información para promover el uso racional y seguro de los medicamentos en beneficio de la comunidad.

MÉTODO

Estudio descriptivo de corte transversal. Se analizaron 28.208 casos de eventos adversos por el uso de Orlistat reportados por la base de datos Uppsala Monitoring Center a nivel mundial durante el periodo de 1994 a 30 de Marzo de 2018, obtenidos del programa Vigiacces de la OMS (<http://www.vigiaccess.org/>).

Se tuvieron en cuenta las siguientes variables descriptoras de los eventos adversos ya determinadas en el programa mundial de farmacovigilancia de Uppsala:

- Tiempo (reportes en cada año).
- Personas (edad, sexo).

- Lugar (continente).
- Descriptores de los eventos adversos en terminología WHOART Y SUB WHOART

Se utilizó el programa de Excel® Versión 2016, en el cual se encuentran los casos reportados por sospecha de eventos adversos a Orlistat para los años del 1994 a 30 de Marzo de 2018; este mismo programa se utilizó para realizar métodos estadísticos que permitieron el procesamiento de datos de tipo descriptivo donde se pudieron evidenciar variables de tipo cualitativas o categóricas y variables cuantitativas que permitieron hacer una descripción apropiada de las diversas características que se presentaron en la muestra cómo fueron el número de casos reportados con sus respectivas variables por las alteraciones generadas por el medicamento Orlistat reportados, estos fueron presentados en forma de tablas y gráficas permitiendo el fácil análisis de los casos presentados basado en documentos bibliográficos relacionados.

RESULTADOS

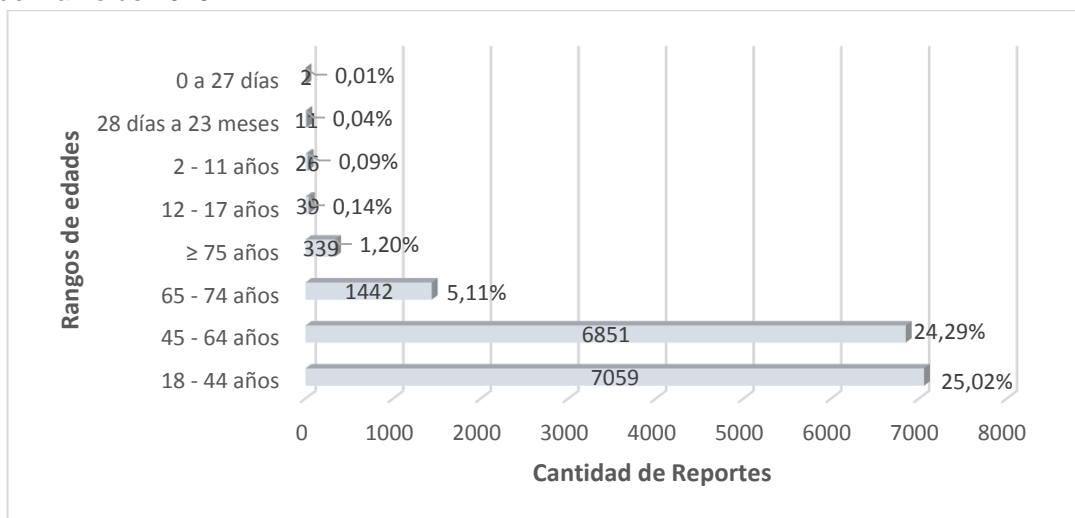
Para la realización de la presente investigación se recopilaron los reportes de eventos adversos de Orlistat, por medio de la base de datos mundial sobre eventos adversos a los medicamentos Vigiacces y el Centro Colaborador de Uppsala, entre el año 1994 a 30 de Marzo de 2018 obteniéndose una muestra de 28.208 casos y 46.027 eventos adversos.

1. Número de reportes por grupo de edad

A continuación, se representan el número de reportes de eventos adversos al Orlistat, entre los años 1994 a 30 de Marzo de 2018 teniendo en cuenta la edad de los pacientes, esta gráfica muestra que el grupo de edad que contiene mayor número de casos es la de 18 a 44 años, exceptuando los reportes en los que no se identificó la edad de los pacientes (n=12.439). La información se presenta en los rangos de edades reportados por la base de datos del programa mundial de Farmacovigilancia de Uppsala

El rango de edad en el que se presentan mayor número de reportes corresponde a las edades en las que la incidencia de obesidad y sobrepeso es mayor.

Gráfica 1. Número de eventos adversos por edad de Orlistat a nivel mundial en los años 1994 – a 30 de Marzo de 2018



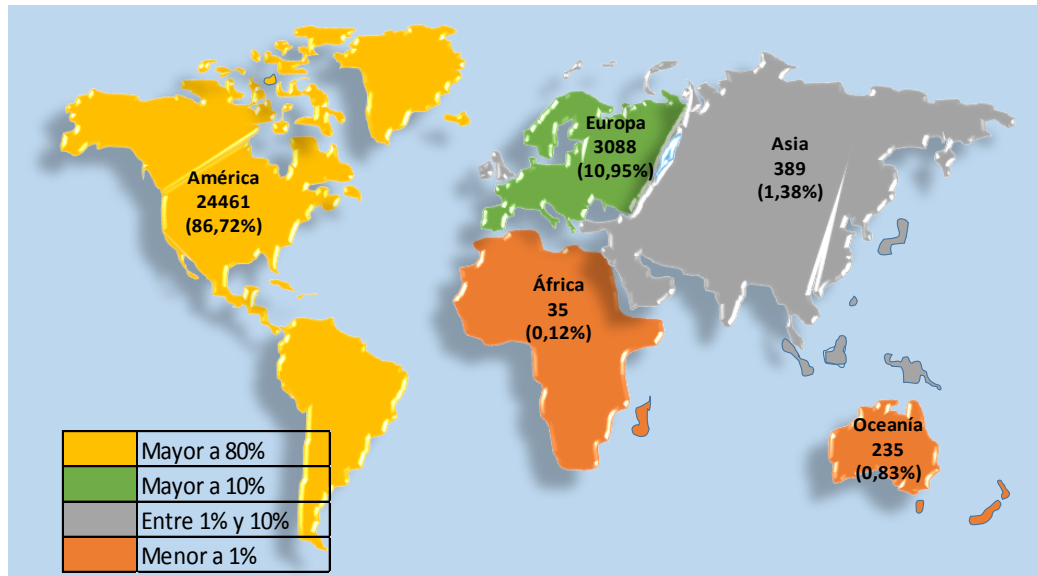
Fuente: Uppsala Monitoring Center (8).

2. Número de reportes por distribución geográfica

Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de Presentación Proyecto de Grado

A continuación, se representan el número de reportes de eventos adversos al Orlistat, entre los años 1994 a 30 de Marzo de 2018 por distribución geográfica, se logra evidenciar que en el continente de América se registra mayor número de reportes con respecto a los otros continentes.

Gráfica 2. Número de eventos adversos por distribución geográfica a nivel mundial en los años de 1994 – 2018



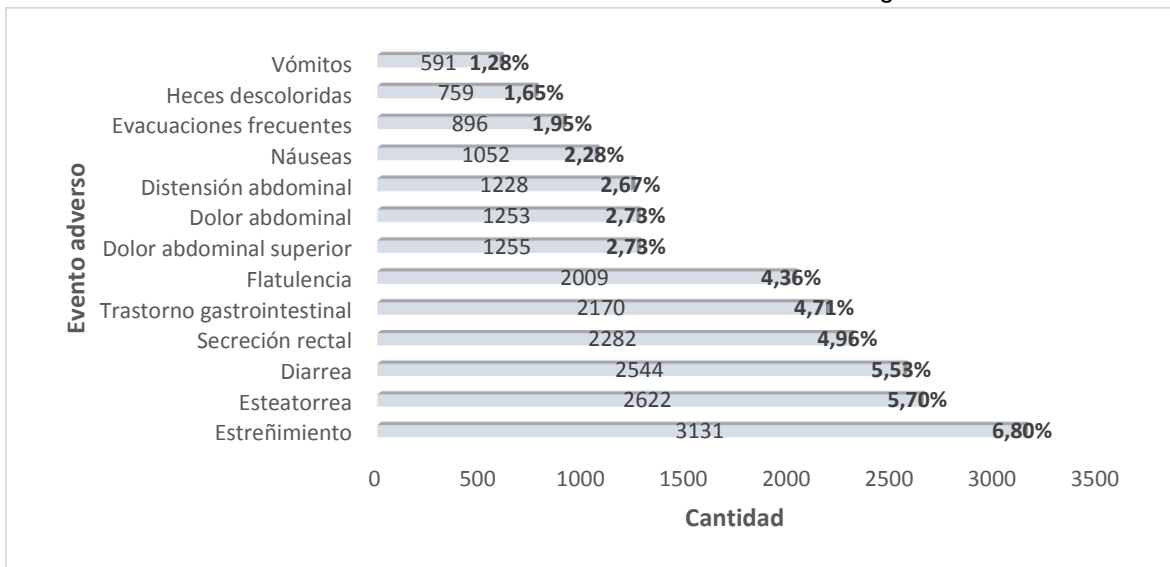
Fuente: Uppsala Monitoring Center (8).

3. Reporte de eventos adversos

Los sistemas que mayor presentan alteraciones por el uso de Orlistat de acuerdo a la información obtenida por el programa mundial de farmacovigilancia de Uppsala a corte de 30 de Marzo de 2018 son el sistema gastrointestinal (n=16540) y alteraciones generales (n=7505).

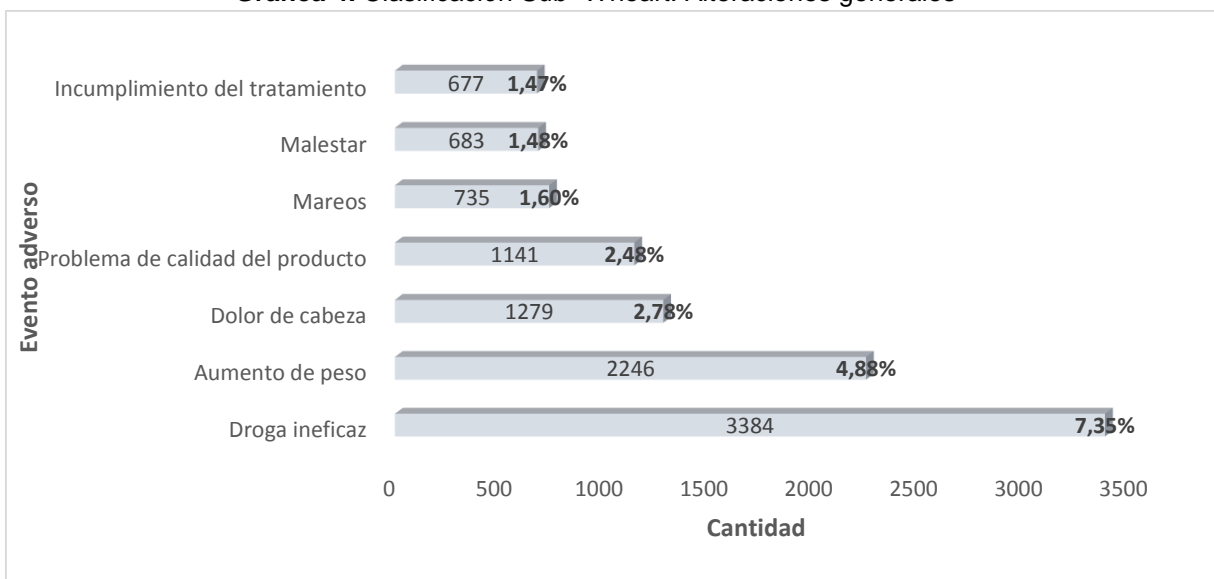
En las gráficas 3 y 4 se muestra la clasificación SUB-WHOART, en donde se describen los eventos adversos del Orlistat con mayor número de reportes y el sistema afectado por este fármaco.

Gráfica 3. Clasificación Sub- Whoart. Alteraciones del sistema gastrointestinal



Fuente: Uppsala Monitoring Center (8).

Grafica 4. Clasificación Sub- Whoart. Alteraciones generales



Fuente: Uppsala Monitoring Center (8).

En 57 casos se encuentra como evento adverso muerte correspondiente a una letalidad del 0,2% (57/28208).

DISCUSIÓN

1. Número de reportes por grupo de edad

En la gráfica 1 se puede evidenciar que el rango de edad que presenta mayor número de reportes de eventos adversos es el de 18 a 44 años con 7059 casos, posterior a ellos se encuentra el rango de 45 a 64 años con 6851 casos reportados, por su parte las edades que comprenden entre los mayores a 75 años fueron las que reportaron menos casos, al igual que en el de niños menores de

17 años. Al realizar el análisis se observa que los rangos de edad donde hay más probabilidad de presentar reacciones adversas con Orlistat es en los adultos, dado que según los reportes realizados por la OMS en el año 2016; se observa una prevalencia de la obesidad más alta en adultos que en niños, en donde, más de 1900 millones de adultos, alrededor del 39%, tenían sobrepeso, y de los cuales 650 millones eran obesos, con un porcentaje de 13 % de la población (9).

Por otra parte se observa reporte de eventos adversos, aunque en un mínimo porcentaje, en niños de las edades desde cero a 12 años, teniendo una mayor frecuencia entre las edades de 2 a 17 años, esto según estudios realizados por Matias Forrester en niños menores de 5 años que usaban Orlistat, donde se describe el patrón de las exposiciones a Orlistat entre los niños pequeños reportados a los centros de toxicología, los niños y adolescentes están expuestos al Orlistat en su mayoría de manera no intencional, esto debido a que en 2007 la FDA autorizó la venta libre de este medicamento, por lo que los niños tienen un mayor acceso a ellos en sus lugares de residencia. Cabe resaltar que hoy en día existe poca información sobre las consecuencias luego de la ingesta de Orlistat en niños (10).

En 2009 la FDA aprobó el uso de Orlistat en niños desde los 12 años, y por ende se cuenta con eventos reportados en los rangos de edades de 12 a 17 años, sin embargo este tratamiento según las guías NICE del Reino Unido se sugiere en este tipo de pacientes para el tratamiento de la obesidad si hay comorbilidades psicológicas graves o físicas importantes (11); según una guía de la Endocrine Society se sugirió que la farmacoterapia debe considerarse en niños que tienen obesidad solo después de haber realizado un programa intensivo de modificación del estilo de vida, y que este no funcione en niños con sobrepeso y además de esto si presentan condiciones comórbidas graves. Además de esto el Orlistat demostró una caída significativa en el IMC de 0,7 kg/m², pero el tratamiento se asoció con mayores tasas de efectos secundarios gastrointestinales que incluyen molestias abdominales, dolor y esteatorrea; generalmente que disminuyen con el uso del medicamento continuamente y se presentan de manera leve o moderada, no obstante, fue un alto indicador para la deserción en el tratamiento con orlistat en pacientes entre esta edad (12).

2. Número de reportes por distribución geográfica

En la gráfica 2 se observa un mayor índice de reportes en los continentes de América y Europa, que se pueden relacionar con tres factores:

- a. Mayor incidencia de obesidad en continentes más desarrollados o industrializados, que generan un alto uso de herramientas y acciones para la disminución del sobrepeso y la obesidad, lo que implica el uso de medicamentos como Orlistat y, por ende, a un mayor índice de eventos adversos reportados. La extensión de la obesidad en países que hace poco se consideraba como en vías de desarrollo delata la causa genérica de esta condición, que tiene que ver con el estilo de vida que se va extendiendo por el mundo a causa de la globalización. En este contexto se ha hablado de la “transición nutricional”, que nos dice que, a medida que las economías crecen, la población cambia su dieta tradicional a otras más densas en energía. De esa manera los países en vías de desarrollo enfrentan un doble desafío a la salud pública: la obesidad y la desnutrición (13). Su prevalencia en los países industrializados es cada vez mayor; de ahí se observa que la tasa más alta la ocupan países de América y Europa y la tasa más baja en países de Asia, África y Oceanía. Un estudio de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), demuestra que la obesidad ha registrado en la última década un aumento de 32.2% de la población mayor de 15 años que es obesa en Estados Unidos (14). México se

coloca en el segundo lugar mundial con el 30.2% de obesos. Además, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) casi un tercio de los niños y niñas en México tienen sobrepeso u obesidad, lo que ubica a México con las tasas más altas de obesidad infantil a nivel mundial (15). Por otro lado, en Grecia, Australia, Nueva Zelanda y Hungría, aproximadamente un quinto de su población de 15 años y más presenta obesidad. Además, se puede ver que en Asia el problema es notablemente menor, donde por ejemplo en Corea del Sur y Japón sólo el 3.5 y el 3.0 % de la población de quince años o más es obesa, correspondientemente. No obstante, a medida que se dispone de información en países subdesarrollados se comprueba que la epidemia de la obesidad es un fenómeno universal (16).

- b. El sistema de farmacovigilancia presenta un papel relevante, en el que se evidencia un uso más elevado en los continentes de América y Europa, que se puede relacionar a que la gran mayoría de países que hacen parte de organismos internacionales que participan de forma activa en la implementación y difusión de la Farmacovigilancia, hacen parte de América y Europa; además de esto presentan mayor número de centros nacionales de farmacovigilancia para el registro de reacciones adversas a los medicamentos. Por otro lado, se relaciona con el conocimiento, accesibilidad y comprensión de la farmacovigilancia por parte de los consumidores, y de la promoción por parte de profesionales, para motivarles a compartir sus experiencias; y por ende generar un mayor índice de notificación de eventos adversos en continentes como África, Asia y Oceanía.
- c. Como se observa en las figuras 6 y 7, los países donde hay una mayor prevalencia de obesidad ($\geq 30\%$) y sobrepeso ($\geq 60\%$) se encuentran en el continente de América, seguido de los continentes de Oceanía, Europa, Asia y por último el continente de África. Esto podría explicar el comportamiento que presentan y que se evidencia con el número de reportes por continente obtenidos del programa mundial de farmacovigilancia de Uppsala.

De acuerdo con el reporte más reciente de la OMS, actualmente existen en el mundo más de un billón de adultos con sobrepeso, y al menos 300 millones de ellos son obesos. La distribución del sobrepeso y la obesidad es desigual, pues las prevalencias van desde menos de 5% en países como China y algunos de África, hasta 75% en las Islas del Pacífico Sur. En algunos de los países latinoamericanos como México, las tasas de obesidad son intermedias (18.6% en hombres y 28.1% en mujeres), pero cercanas a las de países desarrollados como EUA (31% en hombres y 33.2% en mujeres) e Inglaterra (22.3% en hombres y 23% en mujeres) (Lopez Alarcón & Rodriguez Cruz, 2008).

El continente que mayor presenta reporte de eventos adversos es el Americano, presentando más del 50 % del total reportado, según la FAO, en la región de las Américas el 58 % de los habitantes vive con sobrepeso y obesidad (360 millones de personas), siendo Chile (63%), México (64 %) y Bahamas (69%) los que presentan las tasas más elevadas, esto es un indicativo del porque la mayor cantidad de reportes se presentan en el continente Americano, cabe destacar que el aumento de la obesidad en América Latina y el Caribe impacta de manera desproporcionada a las mujeres: en más de 20 países, la tasa de obesidad femenina es 10 puntos porcentuales mayores que la de los hombres (Malo-Serrano, Castillo M, & Pajita D, 2017); además esto se debe a que su uso inicialmente y por un periodo prolongado

fue en Estados Unidos siendo el país donde se diseñó y elaboró el medicamento el que en continentes como Europa se empezó a utilizar en el tratamiento de la obesidad hasta ocho años después de su lanzamiento (Quimica.es, 2018).

Según estimaciones de la OMS, desde 1980 la prevalencia mundial de la obesidad ha aumentado en más del doble, registrando incrementos importantes en todas las regiones, como lo es el caso del continente americano; En América del Norte y Europa, la prevalencia de la obesidad alcanza sus tasas más altas en los grupos con menos ingresos. En cambio, en los países donde la epidemia de la obesidad es un fenómeno más reciente, como la región de Asia y el Pacífico, este problema se observa primeramente en la población urbana de ingresos altos (Chan, 2016). De acuerdo al estudio realizado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) sobre la salud en las Américas, para el año 2014 que la prevalencia de obesidad y sobrepeso en adultos fue de 62,6 % en Hombres y 59,9 % en Mujeres; y para el caso puntual de América del norte de 72,4 % para hombres y 62,6 % para mujeres, para América latina y el Caribe de 57,1 % para hombres y 58,3 % para mujeres (OPS, 2017). Estos datos tienen una relación estrecha con la cantidad de reportes de eventos adversos en el continente Americano. A pesar de las diferencias en la distribución geográfica de la obesidad, resulta evidente que la prevalencia de la misma ha mostrado un incremento casi constante en el mundo.

Es de importancia resaltar que el continente con mayor población para el 2017 según las naciones unidas con 4.460.000.000 habitantes es Asia, en donde los reportes por eventos adversos por Orlistat son mínimos (n=389) comparadas con la cantidad total de población de este continente (17). Esto puede deberse al estilo de vida que llevan las personas del continente asiático en países como India, China y Japón, en donde las políticas gubernamentales, educación, así como la promoción de una cultura en torno a la comida contribuyen a controlar el sobrepeso y la obesidad. Caso contrario en los países en vías de desarrollo que son los que más presentan índices de obesidad y sobrepeso.

3. Reporte de eventos adversos

En la gráfica 3 se observan las alteraciones del sistema gastrointestinal, donde se evidencian los siguientes subgrupos: Vómito, heces descoloridas, evacuaciones frecuentes, náuseas, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, flatulencia, trastorno gastrointestinal, secreción rectal, diarrea, esteatorrea y estreñimiento. Según los resultados de la tabla se puede observar que el sub-grupo de estreñimiento es el que reporta mayor número de eventos adversos el cual es de 3131. Según diversos estudios (Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Kopperschaar H et al.1998; Davidson, Hauptman,; Girolamo,; et al. 1999; Hollander P, Elbein S, Hirsch I, Kelley D, McGill J, Taylor T et al. 1998) estos efectos adversos se relacionan en gran medida al mecanismo de acción del Orlistat, puesto que inhibe la lipasa intestinal disminuyendo la absorción de grasas que luego se excretan en las heces, como consecuencia genera la presencia de efectos adversos como flatulencia, esteatorrea, estreñimiento, secreción rectal, diarrea, trastornos gastrointestinales, entre otros.

Otro estudio que describió estos mismos eventos adversos presentes por el uso concomitante con Orlistat es el estudio XENDOS, el ensayo clínico más grande de orlistat con 3304 personas, en donde el 91% de las personas experimentaron al menos un evento gastrointestinal con orlistat y el 8% de las personas se retiró del estudio debido a la presencia de los mismos. La disminución de la

absorción de triglicéridos en el intestino, propio del mecanismo de acción del medicamento, plantea varios riesgos, entre ellos una disminución significativa en la absorción de las vitaminas A, D, E y K que se observó en el estudio (18).

En anterior gráfica se muestra en orden decreciente los reportes de eventos adversos obtenidos del programa mundial de farmacovigilancia de Uppsala, en donde el principal sistema afectado por el uso de Orlistat es el gastrointestinal, siendo estos eventos los que se encuentran principalmente en estudios clínicos realizados con el fármaco versus un placebo, sin embargo estos eventos no tan agradables para el paciente disminuyen con el tiempo de uso, estudios realizados en ratas wistar han dado un indicio de que los eventos adversos por Orlistat no solo se deban a la inhibición de la lipasa, si no que puede deberse también a un daño histológico en las membranas del borde en cepillo y en los tejidos conectivos de las vellosidades de la mucosa del intestino delgado, así como a la migración de linfocitos a la mucosa del intestino delgado, pero no obstante estos efectos no se han replicado aun en humanos (19).

Si bien es cierto que parte de estos síntomas es explicable también por la presencia de dietas que contienen un alto contenido de fibra, cabe tener presente, al prescribir un tratamiento con Orlistat, las alteraciones gastrointestinales que éste produce. Con una dieta pobre en grasas (30% del aporte calórico total), la frecuencia de aparición de estos efectos secundarios disminuye drásticamente (4). Por otro lado, se observa en mayor cantidad presencia de efectos adversos gastrointestinales, ya que este actúa exclusivamente a nivel gastrointestinal sin que exista absorción sistémica, el Orlistat carece de los efectos secundarios habituales en los fármacos anorexígenos hasta ahora utilizados en el tratamiento de la obesidad; no obstante, también presenta en menor cantidad eventos adversos de tipo sistémico como cefalea, taquicardia o hipertensión arterial, jaquecas entre otros (4). Estudios han demostrado que el uso de Orlistat en pacientes que presentan obesidad y sobrepeso favorece a una disminución de la presión arterial relacionado con la disminución del IMC, de esta manera el uso del Orlistat junto con una dieta saludable podrían mejorar los niveles de presión arterial (20).

En la gráfica 4 se observan las alteraciones generales, donde se evidencian los siguientes subgrupos: Incumplimiento del tratamiento, malestar, mareos, problemas de calidad del producto, dolor de cabeza, aumento de peso y droga ineficaz, Según los resultados de la gráfica se puede observar que el sub-grupo de droga ineficaz es el que reporta mayor número de eventos adversos el cual es de 3384.

Un porcentaje importante de eventos adversos reportado es el de droga ineficaz (7,35%), el cual se puede explicar por la falta de adherencia al tratamiento que es dada por lo incomodo que puede llegar a ser los eventos adversos que se presentan con el uso de Orlistat y además de que los ensayos clínicos generalmente sobreestiman los beneficios de orlistat, ya que la adherencia a la medicación y el estilo de vida asociado a la prescripción es probable que sean más altos que en un entorno del mundo real (11).

Además de esto se observa que el segundo evento adverso más reportado para esta clasificación WHOART de alteraciones generales es el aumento de peso, que puede estar relacionada al consumo del medicamento sin una adherencia adecuada al consumo de una dieta hipocalórica; según un estudio realizado los pacientes que recibieron una dieta hipocalórica que era de 500 Kcal/día menor al de las necesidades calculadas para el primer año, obtuvieron una pérdida de peso del 6,1 % de su peso corporal inicial con el placebo; y una perdida mayor en conjunto con el uso de Orlistat en un 10,2% de su peso corporal inicial (21).

Es de importancia resaltar que se presentó 52 casos de muertes reportadas por el uso de Orlistat durante el periodo de estudio; estudios realizados mencionan que se relacionaba las muertes

reportadas por una lesión hepática grave que desencadenó la muerte en estos pacientes, sin embargo en 2009 la FDA emitió un comunicado en el que informó que no se encontró relación causal entre el uso de Orlistat y la lesión hepática, así como que otros factores pueden haber predispuesto al desarrollo de la lesión hepática. En 2012, el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisó los datos disponibles, incluida la vigilancia posterior a la comercialización, los datos de los estudios que respaldan las autorizaciones de comercialización, los estudios basados en la población en la literatura publicada y los datos solicitó a las compañías que comercializan orlistat y concluyó que no había pruebas sólidas de que orlistat aumentara el riesgo de lesión hepática grave en donde la tasa de reacciones hepáticas graves fue menor que la tasa de fondo esperada en la población de usuarios y que otros factores aumentaron el riesgo de lesión hepática, esto debido a que no había ningún mecanismo conocido por el cual se espera que cause trastornos hepáticos; sin embargo hubo casos muy raros de daño hepático grave en el que el orlistat no podía descartarse como posible causa (11).

En una revisión sistemática realizada sobre los eventos adversos producidos por tratamiento para la obesidad se encontró que el Orlistat es uno de los medicamentos aprobados por la FDA para tratar la obesidad más efectivos que existen hoy en día, esto en comparación con un placebo con una reducción del 5% de peso en 52 semanas aproximadamente. Se encontró que el Orlistat está dentro de los medicamentos con menor tasa de eventos adversos sin embargo se asoció también con tasas más bajas de lograr todos los resultados de pérdida de peso (22). El uso de Orlistat confiere mejoras modestas en la presión arterial sistólica y diastólica, colesterol, lipoproteínas de baja densidad (LDL), los parámetros glucémicos, y la progresión a diabetes en personas con intolerancia a la glucosa, de manera general tiene un buen perfil de seguridad y son poco frecuentes los eventos adversos graves (incluidos los informes de lesiones graves en él y daño hepático). Sin embargo, una alta tasa de efectos secundarios gastrointestinales limita la adherencia al tratamiento (23).

Orlistat junto con la modificación del estilo de vida es eficaz en la reducción del índice de masa corporal de los pacientes de manera significativa en comparación con el placebo y pueden ser útiles en la reducción de la morbilidad y la mortalidad a largo plazo. Sin embargo, debe administrarse con precaución debido a la alta incidencia de efectos secundarios asociados (24).

A pesar de que las referencias encontradas mencionan que Orlistat es un medicamento seguro (11), el presente estudio encontró que hay un número considerable de eventos adversos (46.027) relacionados con el uso de Orlistat correspondientes a 28.208 pacientes afectados. El manejo de estos eventos adversos representa un costo para el sistema de salud en materia de atención de pacientes, y así mismo estos representan un daño en la salud del paciente, en donde incluso se presentaron casos de muertes por el uso de este medicamento. El Orlistat es un medicamento relativamente nuevo, y por ende el periodo de vigilancia que se está describiendo en este trabajo no permite predecir los eventos adversos que se puedan generar cuando más pacientes empiecen a hacer uso de este. Por otro lado teniendo en cuenta que la efectividad del medicamento, depende en gran parte del acompañamiento de una dieta hipocalórica, y que debido al incumplimiento de esta indicación es que se presentan algunos de los eventos adversos, el papel del químico farmacéutico vendría a jugar un papel importante en los procesos de atención farmacéutica velando de esta manera por el cumplimiento de las indicaciones de uso del medicamento.

11 REFERENCIAS

1. **OMS., Reporte Obesidad y Sobrepeso.** OMS. [En línea] 2017. <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. **Escalante, C. & Setién, A.** La obesidad y sus complicaciones: tratamiento médico y quirúrgico. . s.l. : Ed. Universidad de Cantabria, 1996 , pág. 239 páginas.
3. **Bellini, A. & otros.** *Obesidad: su impacto social y económico.* . s.l. : Curso Anual Auditoria Médica Hospital Alemán., 2012. .
4. *Recomendaciones para el uso clínico de orlistat en el control de la obesidad.* . **Cuatrecasas, & Formiguera.** 2000, Endocrinol. Nutr., págs. Vol. 47:161-4. Núm. 6.
5. **Guerrero, D.** *Manual de nutrición y metabolismo.* . s.l. : Ed. Díaz de Santos., 2006. .
6. *Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients.* **Rissanen, L, y otros.** s.l. : Lancet, 1998, Vol. 352, págs. 167-172.
7. *Orlistat y Sibutramina en el manejo del síndrome metabólico.* **Mendivila, C.** 3, Bogotá : s.n., 2005, Acta Médica Colombiana, Vol. 30, págs. 168-170.
8. **Uppsala Monitoring Center.** VigiAccess TM. [En línea] 30 de Marzo de 2018. <http://www.vigiaccess.org/>.
9. **OMS.** Reporte 10 datos sobre la obesidad. [En línea] 2017. <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/>.
10. *PATTERN OF ORLISTAT EXPOSURES IN CHILDREN AGED 5 YEARS OR LESS.* **Forrester, Mathias.** 4, 2009, The Journal of Emergency Medicine, Vol. 37, págs. 396-399.
11. *Benefit-Risk Assessment of Orlistat in the Treatment of Obesity.* **Sumithran, Priya y Proietto, Joseph.** 2014, Springer International Publishing Switzerland, págs. 597-608.
12. *Screening for Obesity and Interventions for Weight Management in Children and Adolescents: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force .* **O'Connor EA, Evans CV, Burda BU, Walsh ES, Eder M, Lozano P.** 2017, Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality.
13. **Sebastián., Luis de.** *Un planeta de gordos y hambrientos: la industria alimentaria al desnudo.* s.l. : Ed. Grupo Planeta (GBS)., 2009.
14. **CDC.** Centers for Disease control and Prevention. Overweight and Obesity. . [En línea] agosto de 2010. <http://www.cdc.gov/obesity/>.
15. **INSP.** *Obesidad infantil. Boletín de Práctica Médica Efectiva.,* 2006.
16. **FAO.** Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación: Europa y Asia central: en transición hacia nuevas formas de mal nutrición. [En línea] 2017. <http://www.fao.org/news/story/es/item/522891/icode/>.
17. **Fondo de Población de las Naciones Unidas .** UNFPA. [En línea] [Citado el: 10 de Septiembre de 2018.] <https://www.unfpa.org/es/data/world-population-dashboard>.
18. *Safety and tolerability of new-generation antiobesity medications: a narrative review.* **Stanford, Dhiren K Patel & Fatima Cody.** 2018, Postgraduate Medicine, págs. 130:2, 173-182. DOI: 10.1080/00325481.2018.1435129.
19. *Orlistat-Associated Adverse Effects and Drug Interactions.* **Filippatos, Theodosios D, y otros.** 1, 2008, Adis Data Information BV, Vol. 31, págs. 53-65.
20. *Effects of orlistat on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of 27 randomized controlled clinical trials.* **Sahebkar, Amirhossein, y otros.** 2, 2018, Journal of the American Society of Hypertension, Vol. 12, págs. 80-96.
21. **Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt.** *Enfermedades digestivas y hepáticas: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.* s.l. : Elsevier Health Sciences - 2656 páginas, 2017.
22. *Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events A Systematic Review and Meta-analysis.* **Khera, Rohan, y otros.** 22, 2016, American Medical Association, Vol. 315, págs. 2424-2434.

23. *Reporting of harms outcomes: a comparison of journal publications with unpublished clinical study reports of orlistat trials.* **Hodkinson, Alex, Gamble, Carrol y Smith, Catrin Tudur.** 207, York : BioMed Central, 2016, Vol. 17, págs. 1-11.
24. *WEIGHT REDUCTION; TO EVALUATE IN OBESE PATIENTS WITH ORLISTAT AS COMPARED TO PLACEBO USING BODY MASS INDEX IN AN OPD SETTINGS.* **Abid, Rizwan, Rehman, Bashir-ur y Hameed, Humera.** 11, 2017, The Professional Medical Journal, Vol. 24, págs. 1630-1634.
25. **Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica.** VADEMECUM. IQB. [En línea] 10 de Agosto de 2014. [Citado el: 7 de Noviembre de 2017.] <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t050.htm>.
26. *Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients.* **Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Kopperschaar H et al.** 1998, Lancet, págs. 352, pp. 167-172.
27. *Prevención de los efectos secundarios gastrointestinales del orlistat con la prescripción concomitante de Psyllium muciloide (Plantago) en población mexicana. .* **Trujillo, R., Acosta, A., Tapia, M., González, M.** 2011, págs. 27(4):333-342.
28. *Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (Xendos study).* **Torgerson JS, Boldrin MN, Hauptman J, Sjöstrom L.** 2004, Diabetes Care. , págs. 27:155-61.
29. **Mendivila, C.** *Orlistat y Sibutramina en el manejo del síndrome metabólico.* Bogotá, Colombia : Acta Médica Colombiana, vol. 30, núm. 3, 2005.
30. **UNFPA.** Fondo de Población de las Naciones Unidas. [En línea] 10 de Septiembre de 2018. <https://www.unfpa.org/es/data/world-population-dashboard>.
31. *Epidemiología y genética del sobrepeso y la obesidad. Perspectiva de México en el contexto mundial.* **Lopez Alarcón, Mardia y Rodriguez Cruz, Maricela.** 6, 2008, Boletín médico del Hospital Infantil de México, Vol. 65, págs. 421-430.
32. *La obesidad en el mundo.* **Malo-Serrano, Miguel, Castillo M, Nancy y Pajita D, Daniel.** 2, 2017, Anales de la facultad de medicina, Vol. 78, págs. 173-178.
33. *Obesidad y diabetes, una plaga lenta pero devastadora: discurso inaugural de la Directora General en la 47ª reunión de la Academia Nacional de Medicina.* **Chan, Margaret.** Washington D.C : <http://www.who.int/dg/speeches/2016/obesity-diabetes-disaster/es/>, 2016.
34. **OPS.** Organización Panamericana de la Salud. *Indicadores básicos: Situación actual de las américas.* [En línea] 2017. http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34330/IndBrasicos2017_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1.

ANEXO 5. LISTADO DE REGISTROS SANITARIOS VIGENTES DE MEDICAMENTOS CON PRINCIPIO ACTIVO

ORLISTAT

FECHA DE GENERACION: 2018/09/25

EXPEDIENTE	PRODUCTO	PRINCIPIO ACTIVO	REGISTRO SANITARIO	ESTADO REGISTRO	VENCIMIENTO	MODALIDAD	TITULAR	TIPO DOCUMENTO	DOCUMENTO	FECHA APROBACION
230167	XENICAL® CAPSULAS 120 MG	ORLISTAT	INVIMA 2009 M- 012899- R1	Vigente	2019-06-17	IMPORTAR Y VENDER	CHEPLAPHAR M ARZNEIMITTE L GMBH	No Registra	00000000	2000-01-01
19931314	ORLISTAT 120 MG	ORLISTAT	INVIMA 2018M- 0001793-R2	Vigente	2023-04-03	FABRICAR Y VENDER	PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S. A. "PROCAPS S. A."	RESOLUCION	200201848 2	2002-08-29
19962743	DISGRASIL®	ORLISTAT	INVIMA 2017M- 0006196-R1	Vigente	2022-09-22	FABRICAR Y VENDER	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.	RESOLUCION	200601776 0	2006-08-04
19962743	DISGRASIL®	ORLISTAT	INVIMA 2017M- 0006196-R1	Vigente	2022-09-22	FABRICAR Y VENDER	LAFRANCOL INTERNACIONAL S.A.S.	RESOLUCION	200601776 0	2006-08-04
19993082	ORLIGTH® ORLISTAT 120 MG	ORLISTAT	RSM- Exp20080008453	Vigente	2018-10-07	FABRICAR Y EXPORTAR	PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S. A. "PROCAPS S. A."	RESOLUCION	200802645 0	2008-09-19
19993982	LIPPOX® 120 MG CAPSULAS	ORLISTAT	INVIMA 2010M- 0010687	Vigente	2020-04-30	FABRICAR Y VENDER	LABORATORIO BUSSIÉ S.A.	RESOLUCION	201000945 7	2010-04-14
19997128	ORLISTAT 120 MG CAPSULAS	ORLISTAT	INVIMA 2009M- 0009698	Vigente	2019-06-12	IMPORTAR, SEMIELAB ORAR Y VENDER	LABORATORIO LA SANTÉ S.A.	RESOLUCION	200901540 0	2009-06-01
19997166	KILOSTOP 120 MG CAPSULAS	ORLISTAT	INVIMA 2009M- 0009765	Vigente	2019-07-13	FABRICAR Y VENDER	MANUFACTURERA MUNDIAL FARMACEUTICA S.A.	RESOLUCION	200901784 1	2009-06-23
19997167	XEROGRAS 120 MG CAPSULAS	ORLISTAT	INVIMA 2009M- 0009792	Vigente	2019-07-24	IMPORTAR, SEMIELAB ORAR Y VENDER	GALENO QUIMICA S.A.	RESOLUCION	200901839 9	2009-07-01

19997536	ORLISTAT	ORLISTAT	INVIMA 2009M-0009379	Vigente	2019-03-31	FABRICAR Y VENDER	LABORATORIOS LA SANTÉ S.A.	RESOLUCION	2009007348	2009-03-17
19997828	KILOSTOP 60 MG CAPSULA	ORLISTAT	INVIMA 2009M-0009843	Vigente	2019-07-30	FABRICAR Y VENDER	MANUFACTURERA MUNDIAL FARMACEUTICA S.A.	RESOLUCION	2009020390	2009-07-16
20001766	ALLI CAPSULAS 60 MG	ORLISTAT	INVIMA 2009M-0009545	Vigente	2019-05-15	IMPORTAR Y VENDER	GLAXOSMITH KLINE COLOMBIA S.A.	RESOLUCION	2009012104	2009-05-04
20002171	ORLISTAT CÁPSULAS 120 MG.	ORLISTAT	INVIMA 2017M-0011214-R1	Vigente	2022-02-13	FABRICAR Y VENDER	LABORATORIOS ECAR S.A.	RESOLUCION	2010025096	2010-08-17
20007600	COLMED ORLISTAT FAST	ORLISTAT	INVIMA 2009M-0010156	Vigente	2019-11-06	FABRICAR Y VENDER	COLMED LTDA	RESOLUCION	2009032353	2009-10-22
20008665	YASTA	ORLISTAT	INVIMA 2010M-0010551	Vigente	2020-03-31	FABRICAR Y VENDER	PROCAPS S.A.	RESOLUCION	2010005958	2010-03-17
20011735	TRIMFAT® 120 MG CAPSULAS	ORLISTAT	INVIMA 2010M-0010811	Vigente	2020-06-09	IMPORTAR Y VENDER	FARMA DE COLOMBIA S.A.S.	RESOLUCION	2010014815	2010-05-25
20011736	TRIMFAT® 60 MG CAPSULAS	ORLISTAT	INVIMA 2010M-0010802	Vigente	2020-06-02	IMPORTAR Y VENDER	FARMA DE COLOMBIA S.A.S.	RESOLUCION	2010014398	2010-05-20
20016149	GRAZILAN 120 MG CAPSULA	ORLISTAT	INVIMA 2010M-0010790	Vigente	2020-05-21	FABRICAR Y VENDER	MATPRIFAR LTDA	RESOLUCION	2010013597	2010-05-13
20062101	ORLISTAT 120 MG CAPSULAS	ORLISTAT	INVIMA 2014M-0015161	Vigente	2019-09-08	FABRICAR Y VENDER	LABORATORIO INTERNACIONAL DE COLOMBIA S.A.S - LABINCO S.A.S	RESOLUCION	2014023157	2014-07-28
20067229	ORLISTAT 60 MG	ORLISTAT	INVIMA 2015M-0015700	Vigente	2020-03-05	FABRICAR Y VENDER	TECNOQUIMICAS S.A.	RESOLUCION	2015005459	2015-02-17
20068289	OBEDRIN®	ORLISTAT	INVIMA 2015M-0016087	Vigente	2020-09-01	FABRICAR Y VENDER	BIOQUIMICO PHARMA S.A.	RESOLUCION	2015028837	2015-07-24
20075572	LIPOGRAS® 60 MG CAPSULA CON CONTENIDO LIQUIDO	ORLISTAT	INVIMA 2016M-0017221	Vigente	2021-08-24	FABRICAR Y VENDER	NOVAMED S.A.	RESOLUCION	2016030000	2016-08-08

20086856	ORLIFAR	ORLISTAT	INVIMA 2016M-0016925	Vigente	2021-04-13	FABRICAR Y VENDER	PATMAR S.A.	RESOLUCION	2016009524	2016-03-17
20091755	ANGIOSTAT 120 MG CAPSULAS.	ORLISTAT	INVIMA 2016M-0017155	Vigente	2021-08-04	FABRICAR Y VENDER	INVERSIONES COMERFAR LTDA.	RESOLUCION	2016025844	2016-07-08
20102710	FINOBES® 120 MG.	ORLISTAT	INVIMA 2016M-0017224	Vigente	2021-08-24	FABRICAR Y VENDER	JOINPHARM S.A.	RESOLUCION	2016030010	2016-08-08
20117919	ORLISHER 120 MG CAPSULAS	ORLISTAT	INVIMA 2018M-0018153	Vigente	2023-05-25	FABRICAR Y VENDER	DISTRIBUCIONES FARMACEUTICAS HERSON S.A.S	RESOLUCION	2018016296	2018-04-19
20127811	SOGRAS	ORLISTAT	INVIMA 2018M-0018193	Vigente	2023-05-24	FABRICAR Y VENDER	GLOBAL INTERNATIONAL MEDICINE S.A.S- GIMED S.A.S	RESOLUCION	2018018935	2018-05-04

(INVIMA, 2018)