

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

“IDENTIFICACION DE SUSTANCIAS ANTAGÓNICAS PRESENTES EN
PREPARADOS SÓLIDOS PARA LA REDUCCIÓN DE PESO”

Informe de Tesis

Presentado por

Jorge Armando Ramírez Alvarez

Para optar al título de

Químico Farmacéutico

Guatemala, Agosto 2006.

INDICE

	P.
I. RESUMEN	01
II. INTRODUCCIÓN	02
III. ANTECEDENTES	04
A. Medicamentos utilizados para la reducción de peso	05
a. Sibutramina	05
b. Orlistat	05
c. Mazindol	06
d. Anfetaminas	07
B. Plantas medicinales que se les atribuyen propiedades Adelgazantes	09
IV. JUSTIFICACIÓN	17
V. OBJETIVOS	18
VI. MATERIALES Y MÉTODOS	
A. Universo y muestra	19
B. Materiales	19
C. Método analítico	20
D. Diseño de muestreo	24
VII. RESULTADOS	26
VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	30
IX. CONCLUSIONES	34
X. RECOMENDACIONES	35
XI. REFERENCIAS	37
IX. ANEXOS	41
A. Convenios Internacionales sobre control de sustancias psicotrópicas	41
B. Artículos relacionados al control de sustancias psicotrópicas en Guatemala	43

TODA LA INFORMACIÓN ANTERIOR SE ENCUENTRA EN:

[Informe Final.doc](#)

- C. Resultados y cromatogramas obtenidos por Cromatografía de Gases acoplado a Detector de Masas, en la identificación de sustancias químicas en las muestras analizadas.

Muestra A	cromatogramas\A
Muestra B	cromatogramas\B
Muestra C	cromatogramas\C
Muestra D	cromatogramas\D
Muestra E	cromatogramas\E
Muestra F	cromatogramas\F
Muestra G	cromatogramas\G
Muestra H	cromatogramas\H
Muestra I	cromatogramas\I
Muestra J	cromatogramas\J

- D. Resultados y cromatogramas obtenidos por HPLC para la cuantificación de cafeína.

Muestra B
Muestra C
Muestra E
Muestra F
Muestra G

Estándares del 1 al 6

Determinación de la curva de calibración para cafeína

Resultados obtenidos para la cuantificación de cafeína en las muestras analizadas, utilizando la curva de calibración

[Gráfica de cafeina.xls](#)

- E. Respuesta a consulta realizada al Centro Guatemalteco de Información de medicamentos (CEGIMED), solicitando la revisión sobre la asociación de Diazepan y Norseudoefedrina

I. RESUMEN

El presente estudio se realizó con el objetivo general de analizar los productos sólidos para la reducción de peso que no poseen registro sanitario como medicamento, para identificar sustancias químicas presentes en el contenido de los mismos y verificar si éstas ejercen antagonismo entre ellas.

Se tomó una muestra de diez productos de los mencionados anteriormente y a cada muestra se le asignó una letra de la “A” a la “J” para identificarlas. Se realizaron extracciones en medio ácido, básico y metanólico. Las extracciones fueron inyectadas en el cromatógrafo de gases acoplado a detector de masas, con lo que se identificaron los principios activos de cada muestra.

De las diez muestras analizadas se encontró que el 50% de éstas contenían cafeína, un 10% sustancias antagónicas y un 40% no contienen sustancias químicas importantes.

La muestra “J” contenía las sustancias antagónicas siguientes: Diazepan y Nourseudofedrina, esta asociación no está aprobada por la FDA y no está reportada en la literatura consultada.

A las muestras que poseían cafeína, se le realizó la cuantificación por un método de la USP XXVI a través de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), con el objetivo de conocer la cantidad en mg por dosis recomendada de cada producto.

Se obtuvo que las muestras B, C y F contenían a la cafeína en mayor proporción.

II. INTRODUCCIÓN

Actualmente, la publicidad efectuada en diferentes medios de comunicación ha conducido a un interés generalizado de la población a mejorar su aspecto físico, por lo que recurren a distintos métodos para dicho fin, entre los cuales cabe mencionar las dietas, el ejercicio, productos para reducción de peso, uso de cosméticos, entre otros. Ante esta situación algunas empresas ofrecen mejorar el aspecto físico a través de sus productos o servicios y crean en la mente de las personas una imagen del “cuerpo ideal”, sin tomar en cuenta el riesgo que puede implicar para su salud.

En nuestro país se comercializan productos para la reducción de peso en centros comerciales, gimnasios, salones de belleza, e incluso se ofrecen a través de medios de comunicación escritos y televisivos; muchos de éstos dicen ser de origen natural y que no presentan ninguna reacción adversa pero su contenido exacto se desconoce, ya que no poseen un número de registro sanitario que los identifique y avale como productos naturales.

Por lo tanto, algunos de estos productos pudieran contener sustancias con actividad terapéutica para la reducción de peso o no contener ningún principio activo; lo cual es un riesgo para la persona que los consume. Se han expuesto casos en los cuales los consumidores llegan a la clínica médica presentando problemas de salud.

Dentro de los medicamentos estimulantes pueden citarse a las anfetaminas, moléculas que se han utilizado en tratamientos para la reducción de peso, y éstas podrían estar incluidas, junto con otras, como principios activos de los ya mencionados productos.

En Guatemala, en el año 2001, se encontró un producto sin número de registro, cuyos principios activos eran sustancias que ejercían antagonismo entre sí, ya que contenía un estimulante y un depresor del Sistema Nervioso Central tipo benzodiazepina. El análisis fue realizado por el Departamento de Toxicología a petición de varios profesionales de la salud. Los estimulantes y depresores del Sistema Nervioso Central son moléculas que por sus propiedades y riesgos están sujetas a control por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

La identificación de sustancias antagónicas en productos sólidos para reducción de peso, adquiere gran importancia, ya que a través de ésta se llegarán a conocer cuántos de los productos a analizar tienen en su composición sustancias que pueden generar desórdenes en las funciones del organismo, ya que por un lado, un principio activo lo estimula y por otro, lo deprime.

Por lo anterior es importante obtener y analizar los productos que sin Registro Sanitario se comercializan en el mercado, con el propósito de establecer si contienen sustancias que pudiesen representar riesgo a la salud, si se comprueba su presencia, los resultados obtenidos se presentarán ante las autoridades de Salud Pública para que tomen las medidas necesarias de control.

Los análisis de las muestras se realizaron en el Laboratorio de Toxicología, del Departamento de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Se efectuaron extracciones ácidas, básicas y metanólicas de cada producto y luego fueron inyectadas en el Cromatógrafo de Gases acoplado a Detector de Masas (GC-MS). Este equipo posee un software con una base de datos que contiene todas las sustancias registradas en el Chemical Abstract, con lo cual se logró la identificación de las sustancias químicas presentes en las muestras analizadas.

Debido que en varias muestras se encontró cafeína, se cuantificó por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), para complementar el estudio.

III. ANTECEDENTES

Del mercado español han sido retirados varios adelgazantes por los graves efectos secundarios que provocan. También se han detectado anfetaminas y sustancias ilegales en la composición de pastillas y fórmulas magistrales recetadas para perder peso. (16)

En España, éstas sustancias son recetadas irresponsablemente por familiares y amigos y generalmente se preparan bajo "recetario magistral". Es decir, son elaboradas en dosis inexactas de derivados anfetamínicos y otros químicos para generar la sensación de saciedad en el cerebro. Según especialistas, la ingesta de pastillas para adelgazar produce un desequilibrio hormonal tal que vulnera la personalidad del individuo ante determinadas situaciones. (32)

En Madrid, los productos para adelgazar que se venden como medicamentos de forma ilegal provienen de laboratorios fantasmas, que no pasan registros para ahorrar gastos, y se anuncian en la radio y televisión locales en la mayoría de los casos, según lo han declarado varios farmacéuticos. Los nombres de estos productos ilegales se inspiran claramente en otros que sí están registrados y controlados. La mayoría de los productos adelgazantes que se venden de manera irregular están compuestos de sustancias inocuas, lo que supone un timo para el consumidor. (26)

Las autoridades sanitarias de España, retiraron 121 productos destinados a eliminar grasa, que bajo la etiqueta de naturales escondían sustancias consideradas como medicamentos. El retiro de los productos se produjo a raíz de las investigaciones llevadas a cabo por el Instituto Nacional de Toxicología, en dicha investigación encontraron que tres productos adelgazantes, de los llamados "naturales", contienen sustancias que solo pueden ser utilizadas en la elaboración de medicamentos, dichas sustancias son la cafeína, benzocaína y norefedrina. (15)

En el Departamento de Toxicología de la Universidad de San Carlos de Guatemala, se realizó el análisis de un producto de gran popularidad, ya que ofrecía bajar de 15 a 20 libras en menos de 30 días. En este análisis se encontraron sustancias estimulantes y depresoras del Sistema Nervioso Central, dentro del mismo producto. El análisis fue

realizado en el año 2001, por solicitud de varios profesionales de la salud que atendían a personas que presentaban problemas como resultado de consumir este producto. (6)

A. MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA LA REDUCCIÓN DE PESO.

Las sustancias que se utilizan para la reducción de peso registradas en el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala son las siguientes: sibutramina, mazindol y orlistat. (7, 13, 120).

a. SIBUTRAMINA:

Pertenece a una clase de agentes conocidos como los inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (SNRIs). Es una amina terciaria que sufre un extenso primer paso metabólico hacia estructuras amino secundarias de agentes serotonérgicos. En un estudio de baja escala en mujeres, se demostró una reducción en el insumo de energía de 420 kcal/día y un cambio en la selección de los macronutrientes a favor de carbohidratos en lugar de grasas. Las reducciones en los lípidos plasmáticos podrían deberse más bien a la pérdida de peso que por efecto de la droga *per se*. Aunque una mayor actividad simpática puede promover la pérdida de peso incrementando la tasa metabólica, existe cierta preocupación concerniente a su actividad estimulante sobre la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca. Esto ha conducido a considerar la Sibutramina como una droga contraindicada en las fallas congestivas del corazón, enfermedad coronaria, hipertensión no controlada, derrame cerebral y arritmias cardíacas. Por otro lado, la Sibutramina parece ser bien tolerada y está claramente diferenciada de la dexfenfluramina y las anfetaminas en términos de eficacia, seguridad, y abuso potencial. La dosis recomendada es de 10 a 15 mg en una sola dosis diaria. (2, 11)

b. ORLISTAT:

Análogo derivado de la lipstatina, es el único inhibidor de lipasas actualmente en uso para el tratamiento de la obesidad. Inhibe irreversiblemente a las lipasas, pero no inhibe otras enzimas intestinales, incluyendo otras hidrolasas digestivas como tripsina, y fosfolipasas. Su absorción es muy escasa y no tiene efectos sobre las lipasas sistémicas.

Con una dieta de 30% de grasa, la pérdida de grasa fecal se incrementa rápidamente con la dosis hasta los 200 mg al día, llegando a un nivel fijo con dosis por encima de 400 mg al día. El nivel fijo significa una pérdida de la grasa alimentaria en las deposiciones de aproximadamente 32%. La absorción de las vitaminas A y E y los beta-carotenos puede reducirse ligeramente, y esto podría requerir una terapia vitamínica en un pequeño número de pacientes, sin embargo, los niveles medios de vitaminas liposolubles generalmente permanecen en los rangos de referencia. (2, 24)

Los principales efectos adversos ocurren a nivel gastrointestinal, por lo general, al comienzo del tratamiento y tienden a disminuir con la administración continua del medicamento. Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia, estuvieron relacionados con una disminución en la absorción de grasas e incluyeron, diarreas oleosas, esteatorrea e incontinencias. Los efectos adversos sistémicos atribuibles son insignificantes. Los pacientes deben mantener una baja ingesta de grasas para evitar o reducir estos efectos. (24)

c. MAZINDOL:

Es un derivado imidazoisindólico estructuralmente diferente a las anfetaminas. Produce una pérdida de peso adicional y una mejoría en la sensibilidad de la insulina en pacientes que ya han perdido peso corporal con dietas de muy bajas calorías. El mazindol resultó efectivo en el tratamiento a largo plazo de la pérdida de peso en japoneses obesos quienes lograron una pérdida adicional de peso con respecto a una dieta, pero la interrupción en su administración debido a sus efectos adversos fue del 50%. Estos pueden reducirse usando dosis pequeñas con incrementos graduales hasta alcanzar 2 mg al día. (2, 28)

Los efectos adversos más comunes encontrados fueron boca seca, estreñimiento, malestar estomacal, náusea, trastornos del sueño, mareos, insomnio y cefaleas. En términos generales es un fármaco que puede ser útil en el paciente obeso hasta por un año, con relativamente leves efectos colaterales y una reducción de peso significativamente mayor que con placebo. El mazindol disminuye también el apetito, con menos propiedades estimulantes que la anfetamina. (2, 11, 28)

d. ANFETAMINAS:

Con este nombre se agrupan una serie de sustancias, con características simpaticomiméticas y estimulantes del SNC, cuyo patrón lo constituye la molécula de fenilisopropilamina. La anfetamina y los distintos compuestos relacionados con ella representan un grupo de sustancias de las que con frecuencia se hace un uso no médico, con la finalidad de obtener efectos estimulantes del sistema nervios central (SNC). Las anfetaminas causan grandes efectos sobre el SNC que duran más tiempo, aunque con menor intensidad, que los producidos por la cocaína. El uso a largo plazo conduce a una dependencia psicológica y tolerancia, aunque el síndrome de abstinencia que suelen producir es considerablemente más leve que aquel producido por opiáceos o sedantes-hipnóticos. (5, 7, 12, 13, 20, 27, 34)

Su uso médico se dio a partir de 1932. En la literatura se menciona que fueron manejadas en la enuresis y anorexiantes en el tratamiento de la obesidad, en niños con trastornos de la atención y en psiquiatría para la denominada fatiga mental y la narcolepsia. Existen en el mercado farmacéutico sustancias relacionadas estructuralmente: clobenzorex, dexfenfluramina, fenproporex, anfepramona, fenfluramina, etc., todas ellas son medicamentos anorexígenos. Se comercializa y se administra en forma líquida, tabletas, por vía oral o inyectable. (7, 13, 20, 27)

Los metabolitos principales de la anfetamina son la fenilacetona, el ácido hipúrico, el benzoilglucurónido, la norefedrina, la p-hidroxinorefedrina conjugada y la p-hidroxianfetamina conjugada, este último metabolito es un potente alucinógeno al que se considera implicado en el desarrollo de las psicosis inducidas por anfetamina. (18).

El mecanismo de acción consiste, fundamentalmente, en la liberación de catecolaminas en la sinapsis, con resultado de excitación de los diversos sistemas de neurotransmisores. (7, 20)

A nivel del SNC produce agilidad física y mental, excitación, insomnio, disminución del apetito. A nivel respiratorio produce broncodilatación. Produce taquicardia, hipertensión, mayor peristalsis, midriasis, incremento de la transpiración, sequedad bucal, acentúa la hipertermia. Los efectos a largo plazo son: pérdida del apetito, alucinaciones, agitación motora y convulsiones. También hay cuadros de psicosis tóxica

que remedan la esquizofrenia paranoide. Otros hacen cuadros depresivos importantes que suelen terminar en suicidio. (7, 9, 14, 20)

La tolerancia aparece después de varias semanas del uso continuado del fármaco. (20)

Complicaciones a largo plazo a dosis normales: puede producirse un estado de tolerancia tan sólo en unas pocas semanas. El uso habitual del fármaco puede conducir no sólo a ésta, sino también a una dependencia psíquica y probablemente física. La sintomatología que aparece tras el uso crónico no difiere mucho de la producida por la cocaína; fundamentalmente consiste en una labilidad emocional, pérdida de apetito, somnolencia, irritabilidad, insomnio. Rara vez se ha mencionado la aparición de dermatitis, anemia aplásica, miocardiopatía crónica. Su uso en períodos prolongados de tiempo, ha dado lugar a una psicosis esquizofrénica paranoide. Ésta se caracteriza por alucinaciones visuales y auditivas, ideación paranoide, desorganización del pensamiento, pobre concentración e ideación y comportamiento compulsivo y estereotipado. Las alucinaciones son frecuentes, la ideación paranoide clara, disprosexia, bradipsiquia o taquipsiquia, comportamiento compulsivo y estereotipado y finalmente desorganización del propio pensamiento. Finalmente, se citan como complicaciones de la intoxicación crónica, casos de necrosis local arterial en el punto de la inyección, granulomas y abscesos locales, fibrosis pulmonar, granulomas pulmonares, hipertrofia ventricular derecha, hipertensión pulmonar, edema agudo de pulmón, rabdomiolisis, coagulación intravascular diseminada, hepatopatías inespecíficas con aumento de las transaminasas y otras patologías semejantes. (4, 5, 7, 8, 13)

Los tratamientos con medicamentos que se ofrecen hoy en día, tienen una eficacia limitada. En una combinación de dieta y medicamentos antiobesidad, el parámetro de éxito es un 10-15 % de reducción en el peso corporal. Los estudios realizados con orlistat y sibutramina sugieren que entre un 5% al 10% del peso perdido puede ser atribuido a la acción del medicamento. Se han suscitado dudas sobre la duración de esta pérdida de peso.

Sin embargo, los beneficios en la salud producidas por reducciones modestas en el peso corporal han sido reconocidos desde principios de los años noventa. (2, 11)

Cuando la mayoría de los pacientes con sobrepeso consiguen pérdidas ponderales tan modestas como un 10%, su calidad de vida y su estado metabólico mejoran de manera apreciable. Sin embargo, el mantenimiento a largo plazo de esta pérdida de peso es, desafortunadamente, muy rara. (2, 11)

De la gran cantidad de opciones terapéuticas que se han intentado utilizar en el tratamiento del paciente con obesidad, la dieta y el ejercicio siguen siendo la piedra angular, pero por múltiples razones, la mayor parte de los pacientes obesos no cumplen a largo plazo con dichas prescripciones, por lo que un enfoque farmacológico coadyuvante es necesario y estaría justificado. (2, 11)

Existe consenso médico respecto de la peligrosidad de estos medicamentos. A los conocidos desórdenes alimenticios, como bulimia y anorexia, siquiátras, sicólogos y nutricionistas citan un aumento en los trastornos mentales y anímicos asociados a su uso. Estados angustiosos, crisis de pánico, depresiones y desequilibrios a nivel hormonal son sólo algunos de los síntomas que podrían generar estos fármacos. (32)

B. PLANTAS MEDICINALES QUE SE LES ATRIBUYEN PROPIEDADES ADELGAZANTES.

Las plantas con dichas propiedades son las siguientes: abedul, achicoria, algarrobo, alquequenje, apio, cebolla, ciruelo, cola de caballo, diente de león, dulcámara, esparraguera, espirulina, fucus, glucomanano, guar, guaraná, guindo, garrafal, judía, laminaria, limonero, maíz, malva, marrubio, musgo de irlanda, orno, ortiga mayor, ortiga menor, ortiga muerta, ortosifón, piña, rosal silvestre, tamarindo malabar, trigo y vara de oro. A continuación se describe el nombre científico, la acción e indicación de cada planta. (1)

ABEDUL

Betula pendula Roth. Los flavonoides y las sales potásicas le confieren una acción diurética, favoreciendo la eliminación de agua, cloruros, urea y ácido úrico. La savia tiene

un efecto diurético y analgésico. Indicada en sobrepeso acompañado de retención de líquidos. (1)

ACHICORIA

Cichorium intybus L. El ácido chicorésido tiene una acción “depurativa”: diurética, colerética, ligeramente laxante, la inulina es diurética y moderadamente hipotensora. Indicada para sobrepeso acompañado de retención de líquidos. (1)

ALGARROBO

Ceratonia siliqua L. La “goma”, por su riqueza en galactomananas tiene un efecto secuestrante (forma un gel viscoso que retrasa la absorción de lípidos y glúcidos), un efecto voluminizante (aumenta la repleción del estómago y prolonga la sensación de saciedad) y un efecto laxante emoliente, por el mucílago. Indicado como laxante y coadyuvante en tratamientos de sobrepeso. (1)

ALQUEQUENJE

Physalis alkekengi L. Diurético uricosúrico, ligeramente laxante. Indicado en sobrepeso acompañado de retención de líquidos. (1)

APIO

Apium graveolens L. Diurético. Indicado en sobrepeso acompañado de retención de líquidos. (1)

CEBOLLA

Allium cepa L. Las fructosanas son responsables de su acción diurética, reforzada por las sales potásicas y los flavonoides. Indicado en sobrepeso acompañado de retención de líquidos. (1)

CIRUELO

Prunas domestica L. Vitamínico, demulcente, laxante mecánico. Coadyuvante en curas de adelgazamiento. (1)

COLA DE CABALLO

Equisetum arvense L. Los flavonoides y las sales de potasio le confieren la acción diurética. Indicado en sobrepeso acompañado de retención de líquidos. (1)

DIENTE DE LEÓN

Taraxacum officinale Weber. Los polifenoles son responsables de su actividad colerética y diurética salurética (acción reforzada por la inulina y las sales de potasio). Además es laxante osmótico suave (inulina). Indicado en sobrepeso acompañado de retención de líquidos. (1)

DULCÁMARA

Solanum dulcamara L. Tiene un efecto diurético uricosúrico y laxante, por lo que se considera “depurativo”. Indicado en sobrepeso acompañado de retención de líquidos. Es una planta poco segura por la vía oral, ya que contiene alcaloides que pueden provocar intoxicación. (1)

ESPARRAGUERA

Asparagus officinalis L. Las fructosanas, las sales potásicas y los saponósidos le confieren una acción diurética. La abundancia de fibra de los espárragos produce un efecto laxante. Indicado en sobrepeso acompañado de retención de líquidos. (1)

ESPIRULINA

Spirulina máxima Setch y Garner. Debido a los mucílagos y a su alto contenido en proteínas, produce sensación de plenitud gástrica, reduciendo con ello el apetito. Tiene además un efecto demulcente, antiinflamatorio-protector de las mucosas y laxante

mecánico. Indicado como suplemento dietético en curas de adelgazamiento, desnutrición o situaciones especiales de gran actividad psico-física. (1)

FUCUS

Mucus vesiculosus L. Debido a sus virtudes como colagogo y emoliente ayuda a disolver las grasas acumuladas en diversas partes del cuerpo y a eliminarlas con facilidad, el ácido algínico proporciona un efecto laxante mecánico suave (no se absorbe a nivel intestinal) y una acción emulsionante y espesante que contribuye a dar volumen a los alimentos ingeridos al llegar al estómago, en especial tras una abundante ingesta de agua, generando así una pasajera sensación de plenitud. Empleado medicinalmente como suplemento dietario en casos de obesidad y endocrinopatías. (1, 23)

GLUCOMANANO

Amorphophallus konjak Koch. La glucomanana tiene un efecto volumizante (aumenta la repleción del estómago y prolonga la sensación de saciedad), efecto secuestrante (forma un gel viscoso que retrasa la absorción de lípidos y glúcidos). Los mucílago le confieren una acción laxante y demulcente. Se utiliza como coadyuvante en el tratamiento del sobrepeso, hiperglucemia, hiperlipidemias, estreñimiento y diarreas. (1)

GUAR

Cyamopsis tetragonoloba (L) Taub. Los polisacáridos producen efecto secuestrante (forma un gel viscoso que retrasa la absorción de lípidos y glúcidos), efecto volumizante (aumenta la repleción del estómago y prolonga la sensación de saciedad). Además es demulcente y laxante suave. Se utiliza como coadyuvante en el tratamiento del sobrepeso, hiperglucemias, hiperlipidemias y de las dispepsias hipersecretoras, estreñimiento y diarreas. (1)

GUARANÁ

Paullinia cupana H.B.K. Anorexígeno (efectos similares a los producidos por el café pero más intensos, al contener mayor proporción de taninos y cafeína). Suele utilizarse como coadyuvante en regímenes de adelgazamiento, por su efecto anorexígeno. (1)

GUINDO GARRAFAL

Prunus cerasus L. Las sales potásicas y los flavonoides le confieren propiedades diuréticas. Indicado para sobrepeso acompañado de retención de líquidos. (1)

JUDÍA

Phaseolus vulgaris L. Posee un efecto diurético. Indicada para sobrepeso acompañado de retención de líquidos. (1)

LAMINARIA

Laminaria cloustonii Le Jolis. Es un estimulante del metabolismo general al activar la tiroides. La algina, por su gran capacidad de hinchamiento produce sensación de repleción gástrica. Se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de sobrepeso. (1)

LIMONERO

Citrus limonum (L) Burn. fil. El aceite esencial es antiséptico, eupéptico, carminativo y diurético, actividad reforzada por la presencia de flavonoides. Indicado para sobrepeso acompañado de retención de líquidos. (1)

MAÍZ

Zea mays L. Las sales de potasio, que se encuentran en los estilos, así como los flavonoides le confieren propiedades diuréticas y ligeramente hipotensoras. Indicado para sobrepeso acompañado de retención de líquidos. (1)

MALVA

Malva sylvestris L. Es una planta con efecto laxante, ligeramente diurética. Indicada en obesidad. (1)

MARRUBIO

Marrubium vulgare L. Las sales potásicas son responsables de su acción diurética. Indicado para sobrepeso acompañado de retención de líquidos. (1)

MUSGO DE IRLANDA

Chondrus crispus Lyngby. Posee efecto saciante, reduce la absorción intestinal de lípidos y glucósidos, se usa como laxante. Indicado como coadyuvante en el tratamiento del sobrepeso, hiperlipidemias. (1)

ORNO

Fraxinus ornus L. El maná (jugo obtenido por incisión de la corteza) se comporta como laxante suave, si bien puede ser purgante a dosis elevadas. Además es diurético osmótico. Indicado para sobrepeso acompañado de retención de líquidos. (1)

ORTIGA MAYOR

Urtica dioica L. Hojas: acción diurética por que favorece la eliminación de cloruros, ácido úrico y urea. Indicada para sobrepeso acompañado de retención de líquidos. (1)

ORTIGA MENOR

Urtica urens L. Hojas: acción diurética por que favorece la eliminación de cloruros, ácido úrico y urea. Indicada para sobrepeso acompañado de retención de líquidos. (1)

ORTIGA MUERTA

Lamium album L. Ejerce efecto diurético, por la acción de los saponósidos. Se utiliza como coadyuvante en los tratamientos que requieran un aumento de la diuresis (sobrepeso, edemas por insuficiencia venosa, hiperuricemia, oliguria, gota). (1)

ORTOSIFÓN

Orthosiphon stamineus Benth. Por la abundancia de sales potásicas, junto a la acción de los flavonoides y saponósidos, es un potente diurético clorúrico y azotúrico (activa la eliminación de cloruros y catabolitos nitrogenados). Se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de la obesidad. (1)

PIÑA

Ananas comosus (L) Cerril. Posee efecto diurético. El corazón de pina se ha utilizado como coadyuvante en regímenes de adelgazamiento, por su contenido de fibra, con acción saciante y ligeramente laxante. (1)

ROSAL SILVESTRE

Rosa canina L. Los escaramujos, debido a su contenido de flavonoides, determinan una acción diurética y vitamínica. Las flores le confieren una acción suavemente laxante y tónica general. Indicado para sobrepeso acompañado de retención de líquidos. (1)

TAMARINDO MALABAR

Garcinia cambogia L. El ácido hidroxycítrico bloquea parcialmente la síntesis de ácidos grasos (inhibe la acción de la ATP citrato-liasa), reduce la conversión de carbohidratos en grasa, aumenta la neoglucogénesis hepática y reduce el apetito. Se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de sobrepeso. (1)

TRIGO

Triticum aestivum L. El salvato posee un efecto laxante, saciante, hipocolesterolemia, hipoglucemiantes (reduce la reabsorción intestinal de lípidos y glúcidos). Se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de sobrepeso. (1)

VARA DE ORO

Solidago virgaurea L. Los saponósidos son responsables de su acción diurética, reforzada por los flavonoides. Se utiliza como coadyuvante en tratamientos de sobrepeso, si se acompaña de retención de líquidos. (1)

IV. JUSTIFICACIÓN

La utilización de los productos para reducción de peso se ha hecho popular porque es un método que no requiere mucho tiempo, ni de un esfuerzo grande (como es el caso de dietas y ejercicio).

En el mercado guatemalteco existen productos para la reducción de peso que poseen un número de registro sanitario otorgado por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, el que los autoriza para su comercialización, pero también se encuentran otros que no lo poseen y que por lo tanto se desconocen sus ingredientes activos, sitio de fabricación, fecha de fabricación y fecha de expiración.

Se ha encontrado que uno de los productos no registrados contiene en su composición como ingredientes activos sustancias depresoras y estimulantes, las que, además de no estar autorizadas para combinarse en una formulación, son principios activos sujetos a control por parte del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, por el riesgo a la salud que constituye su uso. Dicho producto se puede encontrar en salones de belleza y cualquier persona lo puede adquirir. La identificación de los principios activos de este producto fue realizado en el Departamento de Toxicología, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, en el año 2001.

Por lo anterior se ve la necesidad de investigar las sustancias antagónicas (depresoras y estimulantes) presentes en estos preparados comerciales y dar a conocer los resultados a las autoridades de Salud, para que se tomen las medidas correspondientes.

V. OBJETIVOS

A. GENERALES:

- Analizar los productos sólidos para la reducción de peso que se comercializan en gimnasios, centros comerciales y salones de belleza en la ciudad capital, que no cuentan con número de registro sanitario.

B. ESPECÍFICOS:

1. Identificar los principios activos de los productos sólidos para la reducción de peso.
2. Revisar si los principios activos encontrados en un producto para la reducción de peso ejercen actividad antagónica entre ellos.
3. Determinar el porcentaje de productos para reducción de peso que contienen sustancias antagónicas u otras sustancias.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

A. UNIVERSO Y MUESTRA:

Universo: Los productos sólidos para la reducción de peso que se comercializan en gimnasios, centros comerciales y salones de belleza de la ciudad capital, que no cuentan con registro sanitario.

Muestra: Diez productos sólidos para la reducción de peso, utilizando muestreo por conveniencia.

B. MATERIALES:

Equipo:

Cromatógrafo de gases HP 5890 serie II (GC)

Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución (HPLC) LaCrom Classic
con detector UV

Detector de masas HP 5971A (MS)

TOXILAB:

TOXITUBOS A

TOXITUBOS B

Copas concentradoras descartables

Plancha de calentamiento

Porta copas

Pantalla

Secadora de mano

Balanza analítica

Vortex

Centrífuga

Cristalería:

Micro pipetas Pasteur

Bulbos de caucho

Tubos de ensayo

Tapones de hule

Beacker de 100 mL

Mortero y pistilo

Pipetas de 1, 2, 3, 5, 7, 10 mL

Balones aforados de 25, 200ml.

Filtros de membrana de nylon y de nitrocelulosa de 0.45 y 0.22 μ m

Reactivos:

Metanol HPLC

Ácido acético glacial

Agua destilada en vidrio

Agua grado HPLC

Cafeína anhidra (100.1% de pureza)

TOXITUBOS A:

Heptano

1,2 dicloroetano

Diclorometano

Isopropanol

Bicarbonato de sodio

Carbonato de sodio

Cloruro de sodio

TOXITUBOS B:

Heptano

Diclorometano

Ácido clorhídrico 1N

Cloruro de sodio

C. Método analítico: (25, 30, 31)

Extracción en medio acuoso:

- i. Del producto a analizar, colocar cinco cápsulas o tabletas en un mortero y triturarlas.

- ii. Pesar 10 mg de muestra y diluirla en 1 mL de agua destilada en vidrio, dentro de un tubo de ensayo; ésta será la solución acuosa (10mg/mL). Agitar fuertemente en Vortex.
- iii. Transferir 0.5 ml de la solución acuosa a cada uno de los TOXITUBOS A y B, completar el volumen necesario para llegar al primer aforo de cada TOXITUBO con estos lavados.
- iv. Tapar los tubos y mezclar por inversión durante dos minutos.
- v. Centrifugar por 3 minutos a 2500 rpm y transferir la fase orgánica (arriba) a las copas concentradoras descartables con micropipetas Pasteur.
- vi. Insertar las copas concentradoras en el porta copas, posteriormente, colocar en la plancha de calentamiento y cubrir con la pantalla. Evaporar las muestras con una corriente tibia de aire directamente a la parte superior de las copas, con una secadora de mano. Evaporar a sequedad.
- vii. Reconstituir la muestra en las copas concentradoras con 50 ó 60 μ l de metanol HPLC.
- viii. Inyectar, por separado, 1 μ L de las muestras de TOXI A y TOXI B ya reconstituidas en el CG/MS.

Extracción en medio metanólico:

- i. Del producto a analizar, colocar cinco cápsulas o tabletas en un mortero y triturarlas.
- ii. Pesar 10 mg de la muestra y diluir en 1 mL de metanol (solución metanólica a 10mg/ml).
- iii. Agitar fuertemente en Vortex y luego centrifugar para separar los sólidos.
- iv. De la solución metanólica a 10mg/mL, hacer una dilución de concentración final de 1mg/mL, en metanol.
- v. Inyectar 1 μ L de la solución metanólica final en el CG/MS.

Condiciones del GC/MS:

- Temperatura inicial del horno: 50°C. Tres minutos iniciales, aumento de 20 °C por minuto hasta 280 °C, 15 minutos tiempo final.
- Total de cada corrida: 29.50 minutos.
- Temperatura puerto de inyección: 250 °C.
- Temperatura detector: 280 °C.
- Librería: PMW_Tox2.L
- Modo de detección: SCAN (Barrido total de sustancias entre 50 – 500 de peso molecular)
- Columna:
 - WCOT FUSED SILICA 30m x 0.25 mm ID
 - COATING: CP-SIL 8CB FOR AMINES DF = 0.25
 - VARIAN, CAT. No.: CP7451

Cuantificación de Cafeína (22)

Preparación de la muestra:

Cápsulas:

- Pesar analíticamente el contenido de 20 cápsulas y determinar el peso promedio.
- Pesar una muestra de peso equivalente a una cápsula, en balanza analítica y colocarla en un balón aforado de 200mL. Agregar 75 ml de diluyente, llevar a baño de ultrasonido por 5 minutos. Aforar a volumen con diluyente.
- Tomar 3 ml de la solución anterior, colocarla en un balón aforado de 25 ml y aforar con diluyente. Filtrar una porción de ésta solución con filtros de 0.22µm.

Tabletas:

- Pesar analíticamente 20 tabletas, y luego pulverizarlas en un mortero.

- Pesar una muestra de peso equivalente a una tableta, en balanza analítica y colocarla en un balón aforado de 200 mL. Agregar 75 ml de diluyente, llevar a baño de ultrasonido por 5 minutos. Aforar a volumen con diluyente.
- Tomar 3 ml de la solución anterior, colocarla en un balón aforado de 25 ml y aforar con diluyente. Filtrar una porción de ésta solución con filtros de 0.22 μ m.

Preparación de estándares:

- Pesar analíticamente 20.0 mg de estándar de cafeína y colocarlo en un balón aforado de 50 mL, llevar a baño de ultrasonido por 5 minutos. Aforar a volumen con diluyente. (solución madre)
- Realizar las siguientes diluciones para la elaboración de la curva de cuantificación:
 - Std 1: Tomar 1ml de sol. Madre y llevar a 25 mL con diluyente.
 - Std 2: Tomar 2ml de sol. Madre y llevar a 25 mL con diluyente.
 - Std 3: Tomar 3ml de sol. Madre y llevar a 25 mL con diluyente.
 - Std 4: Tomar 5ml de sol. Madre y llevar a 25 mL con diluyente.
 - Std 5: Tomar 7ml de sol. Madre y llevar a 25 mL con diluyente.
 - Std 6: Tomar 10ml de sol. Madre y llevar a 25 mL con diluyente.
- Filtrar una porción de cada dilución (std 1 a std 6) por medio de filtros de 0.22 μ m.

Condiciones:

- Equipo: LaCrom Classic, Merck – Hitachi
 - Interface: D-7000
 - UV-Detector: L-7400
 - Bomba: L-7100
- Columna: LiChrospher RP-18 125 mm x 4 mm, 5 μ m.
- Longitud de onda del detector: 275 nm.
- Flujo: 1mL/min
- Diluyente: Agua, metanol (70:30)
- Fase móvil: Agua, metanol, ácido acético glacial (69:28:3)
- Método utilizado: USP XXVI para la cuantificación de cafeína y acetaminofén en tabletas.

Procedimiento:

- Fase móvil: realizar una mezcla de agua, metanol y ácido acético glacial (69:28:3), desgasificar y filtrar con filtro de membrana de nylon de 0.45 μ m.
- Acondicionar la columna hasta un ruido menor de 10.
- Inyectar los estándares para construir la ecuación. Determinar la ecuación, obteniendo los valores para a, b y R.
- Inyectar las muestras por duplicado, para obtener resultados más confiables.
- Realizar los cálculos correspondientes para encontrar la cantidad de cafeína presente en la muestra, utilizando para ello la ecuación.

D. Diseño de muestreo:

Muestra:

Diez muestras de los productos sólidos para la reducción de peso que se comercializan en la ciudad capital y que no poseen registro sanitario; seleccionadas por conveniencia.

Variables medidas en este estudio:

- Principios activos
- Características organolépticas

Análisis de resultados:

- Análisis de los cromatogramas para determinar cual o cuales son los principios activos que se encuentran dentro de cada producto, según lo encontrado en la librería del software del CG/MS (librería: PMW_Tox2.L). El valor de match (porcentaje de parecido) mínimo para que una sustancia identificada pueda ser considerada en el estudio es del 80%.

VII. RESULTADOS

Tabla No. 01. Características organolépticas y de envase de las muestras recolectadas de los productos sólidos para la reducción de peso que no poseen registro sanitario. Se incluye la forma de uso de cada producto.

Muestra	Características de envase	Características del producto	Forma de uso
A	Frasco plástico de color blanco con tapadera roja, etiqueta fotocopiada pegada con Tape transparente. Se lee: “Controla su apetito, quema grasa acumulada en intestinos y estómago, desparasita. 100% natural. Sin efectos adversos”	Cápsulas de gelatina dura que contiene material vegetal seco y triturado.	Tomar una cápsula antes de cada comida.
B	Frasco plástico de color blanco con tapadera blanca. Se menciona que el producto contiene: “Té de Java y té verde”.	Cápsulas de gelatina dura que contiene material vegetal seco y triturado	Tomar una cápsula 20 minutos antes de cada comida
C	Frasco plástico de color blanco con tapadera blanca. Se menciona las siguientes plantas como contenido del producto: “Ilex paraguarienses, Paullinia cupana, Theobroma cacao, Camellia sinensis, Coffee arabica”, además se mencionan el siguiente aminoácido: “L-tirosina”.	Cápsulas de gelatina dura que contiene material vegetal seco y triturado	Tomar una cápsula tres veces al día
D	Frasco plástico de color blanco con tapadera blanca. En la etiqueta se lee: “No cafeína, 100% natural. Spirulina.”	Cápsulas de gelatina dura que contiene un polvo fino de color verde.	Tomar de 2 a 3 cápsulas con agua 3 veces al día como suplemento dietético.
E	Caja de cartón que contiene dos bolsas de plástico con 45 cápsulas cada una. En la etiqueta se lee: “Producto 100% natural. Elimina todo tipo de parásitos, limpia y purifica los intestinos, derrite grasa y las elimina, acaba con el mal aliento, reafirma zonas adiposas y obesas, desaparece estreñimientos y ayuda a la buena digestión.	Cápsulas de gelatina dura de color amarillo y corinto; contiene material vegetal seco y triturado.	Los primeros 10 días se tomará una cápsula diaria por las noches, los segundos 10 días se tomarán 2 cápsulas juntas diarias y por las noches, los terceros 10 días se tomarán 3 cápsulas juntas

	Ingredientes: Algas marinas, ruibarbo, parietaria, salvia, bardana. Este producto es un complemento de la alimentación. No es un medicamento”		diarias y por las noches. Si al terminar el primer tratamiento no has llegado al peso adecuado puedes aumentar la dosis hasta llegar a tomar 5 cápsulas diarias, posteriormente se descansará 15 días y se volverá a empezar con dos o más cápsulas según sea el caso, hasta lograr el efecto deseado.
F	Frasco plástico de color blanco y tapadera blanca. Se menciona como contenido del producto: “Camelia sinensis, extracto de cardamomo, extracto de limón, polvo de cafeína natural, flor de hibiscus y extracto de Malva silvestre”. No se menciona la cantidad de cafeína que posee.	Granulado de color café.	Una cucharada dos o tres veces al día
G	Frasco plástico de color blanco y tapadera blanca. En la etiqueta se menciona el contenido del producto y se lee: “Este producto no es un medicamento. El consumo de este producto es responsabilidad de quien lo recomienda y de quien lo usa.”	Tabletas de color café. Se observa material vegetal comprimido.	Tomar una tableta antes de cada comida
H	Caja de cartón con 20 bolsas de té. Se menciona el nombre de las siguientes plantas: “Cochayuyo, Ortiga blanca, Platero, Frangula, Tilo, Marrubio”.	Bolsas de té.	Tomar una bolsa cuatro veces al día, antes de la comida.
I	Frasco plástico de color blanco y tapadera blanca. En la etiqueta se lee “Fibra 100% Natural. Dosis: Tomar 1 cápsula 20 minutos antes de cada comida. Ambos sexos”	Cápsulas de gelatina dura de color blanco, que contiene material vegetal finamente triturado	Tomar una cápsula 20 minutos antes de cada comida.

J	Frasco plástico de color blanco, etiqueta de color rosado con letras blancas. Se lee: “Advertencias: no consumir si padece de Corazón, Riñones, Tiroides, Presión alta u otra enfermedad. Durante el embarazo y lactancia. Leer folleto adjunto. 1 cápsula antes del desayuno, el consumo de este producto es responsabilidad del usuario.	Cápsulas de gelatina dura transparente, en su interior se observan pellets de color rosado, blanco y negro	Tomar una cápsula una vez al día.
---	--	--	-----------------------------------

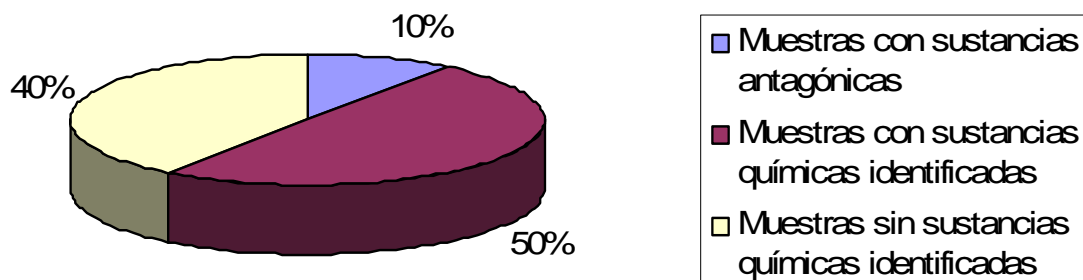
Fuente: Muestras recolectadas.

Tabla No.02. Sustancias químicas encontradas (principios activos) en las muestras de los productos sólidos para la reducción de peso evaluadas. Se observan las sustancias según el medio de extracción que se utilizó. Al costado de la sustancia identificada se muestra el match (porcentaje del parecido de la sustancia identificada con respecto a la sustancia de referencia en la biblioteca del software del CG-MS).

Muestra	Metanol	Toxi A	Toxi B
A	No se encontró sustancia química importante	No se encontró sustancia química importante	No se encontró sustancia química importante
B	Cafeína, 96%	Cafeína, 94%	Cafeína, 97%
C	Cafeína, 95%	Cafeína, 96%	Cafeína, 96%
D	No se encontró sustancia química importante	No se encontró sustancia química importante	No se encontró sustancia química importante
E	Cafeína, 95%	Cafeína, 97%	Cafeína, 97%
F	Cafeína, 93%	Cafeína, 95%	Cafeína, 93%
G	Cafeína, 93%	No se encontró sustancia química importante	No se encontró sustancia química importante
H	No se encontró sustancia química importante	No se encontró sustancia química importante	No se encontró sustancia química importante
I	No se encontró sustancia química importante	No se encontró sustancia química importante	No se encontró sustancia química importante
J	Diazepan, 99%	Norseudofedrina, 91%; Diazepan, 99%	Diazepan, 99%

Fuente: Datos Experimentales. (Ver anexo “C” de la página 45 a la página 137)

Gráfica No.01. Categorías de las muestras analizadas y su porcentaje.*



* Se analizó un total de diez muestras.

Fuente: Datos Experimentales.

Tabla No.03. Cuantificación de cafeína en las muestras donde se identificó esta sustancia, realizada por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Muestra	mg. de cafeína obtenidos experimentalmente	mg. de cafeína diarios, al consumir el producto
B	95.71 mg/cápsula	287.13 mg/día
C	57.78 mg/cápsula	173.34 mg/día
E	0.502 mg/cápsula	Primeros 10 días = 0.502 mg /día Segundos 10 días = 1.004 mg /día Terceros 10 días = 1.506 mg /día
F	107.23 mg/ ½ cucharada ó 1.7000 g	321.69 mg/día
G	0.135 mg/tableta	0.270 mg/día

Fuente: Datos experimentales. (Ver en el anexo "D" los cálculos, páginas de 138 a 153)

Curva obtenida en la cuantificación de Cafeína: (Ver anexo D, páginas de 155 a 161)

$$Y = 32695555.9X + (-38424.94186)$$

Donde Y = área; X = concentración.

$$\text{Coeficiente de correlación lineal (R)} = 0.999959841$$

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las muestras analizadas de los productos sólidos para la reducción de peso que se comercializan en la ciudad capital, suman un total de diez. La característica principal para que un producto se incluyera en este estudio fue la de no poseer un número de registro sanitario como producto farmacéutico o como suplemento alimenticio. A dichas muestras se les asignó una letra de la “A” a la “J” que las identifica.

En la Tabla No. 01, se pueden observar las características organolépticas y forma de uso de cada producto, según sus respectivas etiquetas.

Cabe mencionar que un 90% de éstos productos son de origen natural y en algunas etiquetas se leen los nombres comunes y en otros casos nombres científicos de las plantas utilizadas en su elaboración. El riesgo que se corre al consumir este tipo de productos naturales es que no se posee ningún tipo de control en cuanto a su producción, distribución y venta por no poseer número de registro sanitario; por lo que no se tiene ninguna garantía de su calidad.

La etiqueta que se presenta en algunos productos no es apropiada, como en la muestra A que es una fotocopia pegada con tape transparente; y en otras se mencionan beneficios espectaculares con el afán de que las personas lo adquieran, por ejemplo, en la muestra E. (ver Tabla No.01)

Las diez muestras fueron analizadas según lo descrito en el método analítico, buscándose la presencia de alguna (s) sustancia (s) que pudiera (n) contener efectos nocivos a la salud, tomándose un match (porcentaje del parecido de la sustancia identificada con respecto a la sustancia de referencia en la biblioteca del software del CG-MS) del 80% para incluir a la sustancia en el estudio. (Ver espectros y cromatograma de iones totales obtenidos, en el Anexo “C” de la página 45 a la 147)

Las sustancias identificadas se muestran en la tabla No.02. En las muestras A, D, H e I no se encontraron sustancias químicas importantes; esto quiere decir que no contenían ningún principio activo que fuera de origen sintético (match menor al 80%).

En las muestras B, C, E, F y G se identificó la presencia de cafeína, con un match (porcentaje de parecido) de no menos del 93% (Tabla No.02)(Ver Anexo “C”, páginas 60,

67, 82, 103 y 110). Cabe mencionar que el software que posee el equipo identifica la presencia de una sustancia con base a la semejanza de los iones de los patrones puros al compararlos, anotando un número en la escala de 1 a 100 (match) al lado de los compuestos; a mayor cercanía del número a 100, mayor semejanza.

En la muestra J se identificó la presencia de diazepam, con un match de 99% y norseudofedrina con un match de 91%. (Ver Anexo “C”, página 130)

Esto significa que el porcentaje de muestras con sustancias antagónicas es del 10%, con sustancias químicas identificadas es del 50% y muestras sin sustancias químicas identificadas es de 40% (Gráfica No.01).

Según los resultados, en la muestra J se encontraron presentes, como ya se dijo, dos sustancias químicas cuya asociación no se reporta en las referencias consultadas, según el Centro Guatemalteco de Información de Medicamentos (CEGIMED) (Anexo E). Las sustancias son: diazepam y norseudofedrina. El diazepam es un depresor del sistema nervioso central y su uso es controlado por autoridades sanitarias (Anexo A y B); es utilizado como sedante, ansiolítico, anticonvulsivante, relajante muscular, inductor del sueño; este medicamento no está indicado para la reducción de peso, según las referencias consultadas. La norseudofedrina es el estereo-isómero D óptico de los cuatro posibles de la efedrina, tiene propiedades simpaticomiméticas y es utilizado como anorexígeno; en algunos países la venta de productos con norseudofedrina está prohibida (por ejemplo, Francia) y la Comunidad Europea recomendó, en el año 2000 (mes de marzo), suspender la autorización de su comercialización por considerar que la falta de eficacia terapéutica ocasiona una relación riesgo-beneficio desfavorable. La combinación del diazepam y la norseudofedrina no está permitida por la Food Drug Administration de Estados Unidos (FDA). (3,19, 21, 22, 33)

Las características de los fármacos que constituyen a la muestra J, pueden causar daños que son impredecibles. El diazepam por su parte tiene los siguientes efectos: sedación, debilidad muscular, ataxia (son los efectos adversos más frecuentes). Éstos generalmente aumentan durante la administración continua y son consecuencia de la depresión del sistema nervioso central. Los efectos menos frecuentes son jaqueca, confusión, depresión, cambios en la libido, temblores, disturbios visuales, retención

urinaria o incontinencia, disturbios gastrointestinales, cambios en la salivación y amnesia. Algunos pacientes pueden experimentar una excitación paradójica que puede ser representada como hostilidad, agresión y desinhibición. Se han reportado raramente desórdenes sanguíneos e hipersensibilidad. Ocurre ocasionalmente depresión respiratoria e hipotensión con altas dosis. Se pueden aumentar los valores de las enzimas hepáticas. Una sobredosis produce depresión del SNC y coma, o excitación paradójica. Las fatalidades son raras cuando el diazepam se toma solo. El desarrollo de la dependencia es común después del uso regular del diazepam u otras benzodiazepinas aún en dosis terapéuticas por cortos períodos. La dependencia se da especialmente en pacientes con historia de abuso de alcohol o de drogas, con marcados desordenes de personalidad. El diazepam no puede ser discontinuado abruptamente después de un uso regular aun de pocas semanas, pero puede haber una reducción gradual de la dosis cuyo tiempo necesario puede variar de cuatro semanas a un mes o más. (17)

La norseudoefedrina por su parte posee los efectos adversos siguientes: cefalea, nerviosismo, insomnio, blufee delirante, taquicardia y aumento o caída de la presión arterial. (17)

Al efectuar una revisión de productos para reducción de peso registrados, que en su formula se incluya diazepam y norseudoefedrina, se constató que en México existe un producto que contiene a éstos dos principios activos, pero además, contiene Sulfato de Atropina, Aloína y Triyodotironina. Este producto se comercializa bajo receta médica y con retención de la misma por la farmacia, según la fuente consultada. Esta asociación no está aprobada por la FDA. (3)

Debido a que en el 50% de las muestras analizadas se encontró cafeína (muestras B, C, E, F, G) se cuantificó para complementar el estudio, utilizando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Para la cuantificación se elaboró una ecuación que relaciona la concentración de estándares de cafeína con sus respectivas áreas determinadas por HPLC. (Ver Anexo D, de la página 138 a 161)

Las muestras con mayor contenido de cafeína por dosis fueron: B, C y F. La concentración de cafeína en la muestra B (97.71 mg/cápsula), muestra C (57.78 mg/cápsula) y muestra F (107.23mg/ ½ cucharada) corresponde a tomarse una taza de café

(preparado o instantáneo). La cafeína se encuentra clasificada como un estimulante, cuyos efectos en el organismo humano son: facilitar la ejecución de trabajo muscular e incrementar el trabajo total que puede ser ejecutado por un músculo, también tiene una función diurética. Por lo que la persona que ingiera alguno de los productos B, C o F y además consuma café o té, potencializará los efectos estimulantes que la cafeína posee, así como también aumentará el riesgo de sufrir alguno de sus efectos adversos; dichos efectos adversos son: estimulación del sistema nervioso central excesiva (mareos, aumento del pulso, temblores, dificultad para dormir, irritabilidad, nerviosismo); irritación gastrointestinal (diarrea, náusea, vómitos).

El Comité Olímpico Internacional considera que la cafeína actúa como factor estimulante (doping) si las cantidades en orina sobrepasan los 12 $\mu\text{g/L}$, por lo que los deportistas deben de considerar éstos productos para no utilizarlos junto a otros que contengan cafeína. (17)

IX. CONCLUSIONES

- Con base a los resultados obtenidos, se puede afirmar que en Guatemala existen productos para reducción de peso cuyo consumo puede ser perjudicial, debido a que se encontró uno que contiene diazepam y norseudofedrina en el mismo preparado farmacéutico.
- La mayoría de productos para la reducción de peso analizados son de origen natural, sin embargo, al no poseer un registro sanitario, no se tiene la certeza de que el material utilizado en la elaboración del producto sea realmente el declarado en la etiqueta y se encuentre en la proporción adecuada para ser utilizado de una forma segura.
- Los productos analizados carecen de información que debería encontrarse en la etiqueta, tales como número de lote, fecha de expiración, contenido del producto, forma de uso, dosificación. Estos parámetros son muy importantes, debido a que según los resultados obtenidos en este estudio se encontró que el 50% de las muestras contenían cafeína.

X. RECOMENDACIONES

➤ Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social:

- Ejercer un mayor control en la fabricación, distribución y venta de los productos sólidos para la reducción de peso que carecen de registro sanitario, debido a que algunos de éstos pueden ser perjudiciales a la salud de la persona que los consume.
- Verificar que los productos que dicen ser naturales demuestren que contienen el material vegetal que declara en la etiqueta y si contienen sustancias agregadas (por ejemplo cafeína) se declare la cantidad, para que los consumidores tomen en cuenta los riesgos que le pueden provocar a su salud.

➤ A Químicos Farmacéuticos:

- Informarse y mantenerse actualizados sobre qué productos se utilizan actualmente para el tratamiento de la obesidad, sus riesgos, dosis usuales, etc.; para orientar a los pacientes que recurren a una terapia de esta naturaleza.
- Mantener un contacto mayor con los pacientes que utilicen productos para la reducción de peso para realizar una revisión del estado de salud del paciente y si existe un problema relacionado con medicamentos.
- Reportar cualquier anomalía que se observe en pacientes que consumen éstos productos o en productos que dicen ser de origen natural pero que no tienen registro sanitario como medicamento.

➤ Al Público en General:

- Tomar en consideración que una dieta bien balanceada y ejercicio es la primera opción al momento de disponerse a bajar de peso; para dicho fin consultar a una clínica de nutrición.
- Si desea reducir peso con medicamentos, consultar a su médico para que él evalúe el mejor tratamiento y cuide al mismo tiempo su salud.
- Consultar a un farmacéutico al iniciar una terapia con productos para reducción de peso, para orientarse sobre los efectos adversos, complicaciones e indicaciones de los mismos.

XI. REFERENCIAS

1. Alonso, J. 1998. Tratado de Fitomedicina, Bases Clínicas y Farmacológicas. ISIS ediciones S.R.L. Argentina. P. 54, 72, 80, 89, 148-149, 160, 163, 180, 185, 199-200, 205, 237, 246, 247, 249, 279, 281, 292, 302, 304, 313, 336, 352, 355, 356, 375, 403, 430, 442, 452.
2. Bastarrachea, R. Medicina Basada en Evidencias en el Desarrollo de Fármacos Antiobesidad: Conceptos Actuales y Perspectivas Futuras. Consultado el día 11 de enero de 2005. Disponible en: <http://www.saota.org.ar>
3. Behavenet: Clinical Capsule. Combination drugs: Redotex. Consultado el 10 de octubre de 2005. Disponible en: <http://www.behavenet.com/capsules/treatments/drugs/drug.htm>
4. Bonet, C y et. al. 2002. Manual de Drogodependencias. España. Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad. P. 103-116.
5. Cabrera, J. 1999. Medicina Legal en Drogodependencias. España. Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad. P. 36.
6. Callejas, L. 2002. Peligro Mortal por Adelgazante. Siglo Veintiuno. Guatemala, Septiembre. P. 2-3.
7. Córdova, D. 2000. Toxicología. 4ta. Edición. Colombia. Editorial Manual Moderno. P. 422.
8. Dreisbach, R y True B. 2003. Manual de Toxicología Clínica de Dreisbach: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. 7a. Edición en español, traducida de la 13a. Edición en inglés. Trad. Germán Arias Rebatet, Martha Elena Araiza Martínez. México. El Manual Moderno. P. 351-355.
9. Drogas de Abuso. Guía de Bolsillo para el Laboratorio. Roche Diagnostic Systems. España. Trad. PC Works, S.L. P. 7 y 35.
10. Gisbert, J.A. 1998. Medicinal Legal y Toxicología. 5a. Edición. España. Masson S.A. P. 798, 897, 904.
11. Harman, J; Lee Limbird y Alfred G. 2003. Goodman&Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10a. Edición en español. Trad. Dr. José

- Blengio, Dr. Bernardo Rivera, Dr. Guillermo Di Girolamo. México. Mc Graw Hill. P. 249, 286.
12. LaDou, J. 1999. Medicina Laboral y Ambiental. 2a. Edición. Trad. Ma. Antonieta de Jesús Araujo Solís, Luz María Carvajal Salgado. México. El Manual Moderno. P. 672, 675.
 13. Laita, D. 2004. Intoxicaciones Agudas en Medicina de Urgencia y Cuidados Críticos. España. Masson S.A. P. 149-150, 180-181.
 14. Ling, L y et al. 2002. Secretos de la Toxicología. México. Mc Graw-Hill. P. 137-140.
 15. Lluciá, Q. Suplementos Adelgazantes Bajo Sospecha. Consultado el 6 de agosto de 2004. Disponible en: <http://www.alimentacion-sana.com.ar/informaciones/novedades/quemadores%20de%20grasa.htm>
 16. Los Peligros de Querer Adelgazar Cuando Llega el Buen Tiempo. Consultado el día 14 de enero de 2005. Disponible en: <http://www.indalia.es/sociedad/salud/alimentacion/17845/>
 17. Martindale. 2002. The Complete Drug Reference. Gran Bretaña. Tres tomos. Editado por Sean C Sweetman. Pharmaceutical Press. Edición 33. Pp. 664, 665, 761, 762, 777, 1507.
 18. Mercadal, J.A. y Desoille H. 2002. Medicina del Trabajo. 2a. Edición. España. Masson S.A. P. 704-705.
 19. Redotex. Consultado el 15 de octubre de 2005. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm/mex/ingrediente/index.htm>
 20. Repetto, M y et. al. 1985. Toxicología de la Drogadicción. España. Ediciones Diaz de Santos S.A. P. 40-42
 21. Retirada del mercado de los medicamentos anorexígenos de acción central. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española del Medicamento. Consultado el 30 de enero 2006. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumanoseguridad/anorexigenos.htm>
 22. Retiros del mercado. Agentes Anoréxicos: se recomienda suspender las autorizaciones de comercialización (Comunidad Europea). Revista

- Panamericana de Salud Pública. Volumen 7, No. 06. Washington, Junio 2000. Consultado el 30 de enero de 2006. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892000000600014
23. Rodríguez, E. y Franco, L. 2000. Manual de Toxicología Básica. España. Ediciones Díaz de Santos. P. 406-409, 99-101.
 24. Salazar, L. 2001. Tratamiento Farmacológico de la Obesidad, Orlistat. Consultado el día 11 de mayo de 2005. Disponible en: <http://www.nutrinfo.com.ar/pagina/info/orlistat.html>
 25. Segura, J. y Rafael T. 1992. First International Symposium. Current issues of drug abuse testing. EE.UU. CRC Press, inc. P. 130.
 26. Sola, P. 2002. Polémica de los Medicamentos. Consultado el 6 de agosto de 2004. Disponible en: <http://www.el-mundo.es/sociedad/2002/1016648427.html>
 27. Stockley, D. 1999. Drogas Guía Ilustrada. Trad. Charles Crowley. España, Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad. P. 62-65, 81.
 28. Tafur, Max. Mazindol. Consultado el 11 de mayo de 2005. Disponible en: <http://www.diet22.com.ar/mazindol.htm>
 29. The United States Pharmacopeia. USP 26. 2003. Tomo 1. United States Pharmacopeial convention, INC. P. 21.
 30. TOXI-LAB. Broad Spectrum. Drug Detection Systems. Instruction Manual. TOXILAB, inc. Irvine, CA. 92718.
 31. TOXI-LAB. Training programs. TOXILAB, inc.
 32. Trastornos Físicos y Mentales de su Consumo. Los Peligrosos Riesgos de las "Píldoras de la Delgadez". Consultado el 30 de julio 2004. Disponible en: <http://www.something-fishly.org/dangers/methods.phd>
 33. Uso Racional. Fármacos Anoréxicos: Se restringe el uso (Francia). Revista Panamericana de Salud Pública. Volumen 2, No. 01. Washington, Julio 1997. Consultado el 30 de enero de 2006. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49891997000700024

34. Vallejo, N.E. 1997. Aspectos Toxicológicos de la Drogodependencia. Argentina. SEDRONAR. P. 61-69, 122-132.

XII. ANEXOS

A. CONVENIOS INTERNACIONALES SOBRE CONTROL DE SUSTANCIAS PSICOTRÓPICAS:

El primer intento internacional para buscar una normativa en el comercio y distribución de las sustancias psicoactivas fue la *Comisión Internacional del Opio* en Shanghai, en 1909, integrada por representantes de 13 países, que proporcionan la firma en La Haya del primer tratado de fiscalización de estupefacientes, el denominado *Convenio Internacional del Opio, de 1912*. (9)

A este acuerdo siguió una serie de resoluciones desarrolladas al amparo de la Asamblea de la Sociedad de Naciones (1925, 1931, 1936), tendentes a limitar la fabricación mundial y ajustarla a las necesidades científicas y médicas. Con el nacimiento de las Naciones Unidas tras la Segunda Guerra Mundial se firman los Convenios de 1948 y 1953. En 1961 se aprobó la *Convención Única sobre estupefacientes*, agrupó y codificó los diferentes tratados multilaterales; se creó la *Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes*, que funcionaba en un solo organismo el Órgano de Fiscalización de Estupefacientes y el Comité Central Permanente del Opio. La Convención Única de 1961 fue ampliada y reforzada por el *Protocolo de 1972* de modificación de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961. (9)

El *Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas* de 1971 ampliaba el sistema internacional de control, incluyendo una serie de sustancias como las anfetaminas, los sedantes-hipnóticos y los alucinógenos. (9)

El *Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas* contiene cuatro listas:

- a. *Lista I*. Contiene el grupo de los alucinógenos, LSD, DMT, psilobicina, mescalina, etc. Son sustancias de carácter peligroso y con

un posible uso terapéutico más que dudoso. Están sometidas a un estricto control, su empleo queda limitado a la investigación, por lo que se exigen licencias especiales para su fabricación y distribución.

(9)

- b. *Lista II.* Está formada por sustancias estimulantes, como las anfetaminas (de una muy limitada utilidad terapéutica), analgésicos-narcóticos como la fenciclidina, etc. Las medidas de fiscalización son semejantes a las de la lista I, sin las exigencias de éstas en cuanto a fabricación, distribución, etc. (9)

- c. *Lista III.* Contiene los barbitúricos de acción rápida y media, que poseen utilidad terapéutica. Los requisitos son semejantes a los de las listas I y II, pero no se exigen autorizaciones para su exportación e importación, ni la presentación de estadísticas de producción, etc. a la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. (9)

- d. *Lista IV.* Se incluyen tranquilizantes, hipnóticos y analgésicos de amplio uso terapéutico, pero que pueden provocar dependencia; el control es menos estricto que en los casos anteriores. (9)

B. ARTÍCULOS RELACIONADOS AL CONTROL DE SUSTANCIAS PSICOTRÓPICAS EN GUATEMALA

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL REGLAMENTO PARA EL CONTROL SANITARIO DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS AFINES

*Acuerdo Gubernativo Número 712-99
Guatemala, 17 de septiembre de 1,999*

TÍTULO III ESTUPEFACIENTES, PSICOTRÓPICOS Y PRECURSORES CAPÍTULO ÚNICO

ARTÍCULO 57. De la clasificación de los estupefacientes y psicotrópicos. Los estupefacientes y psicotrópicos a que se refiere el presente Reglamento son los enumerados en la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, en el Convenio de las Naciones Unidas contra el Tráfico ilícito de Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas y otras sustancias consideradas como tales por las leyes del país y por las disposiciones dictadas por las autoridades de salud.

ARTÍCULO 62. De la utilización y prescripción de estupefacientes y psicotrópicos. Sólo los profesionales universitarios médicos, odontólogos y veterinarios, debidamente colegiados y autorizados para el efecto por EL DEPARTAMENTO, podrán aplicar en sus respectivos pacientes las drogas contenidas en los instrumentos a que hace mención el artículo 57 de este reglamento.

Las prescripciones de estupefacientes y psicotrópicos sólo deben hacerse con fines terapéuticos, empleándose las especialidades farmacéuticas registradas, o fórmulas oficinales y magistrales, en las concentraciones máximas que fije EL DEPARTAMENTO.

Las recetas de productos estupefacientes que expidan los profesionales mencionados en este artículo deberán llevar la fecha de emisión, nombre y dirección del paciente, nombre, firma, número de colegiado activo y sello registrado por el profesional ante EL DEPARTAMENTO. También debe indicarse claramente el nombre de la droga prescrita, la cantidad en números y letras. No se despachará recetas de psicotrópicos y estupefacientes a menores de edad.

ARTÍCULO 66. De las inspecciones de control de estupefacientes y psicotrópicos. EL DEPARTAMENTO debe practicar inspecciones periódicas, o cuando lo juzgue conveniente, a los establecimientos de salud y farmacéuticos autorizados, con el fin de verificar el uso de psicotrópicos y estupefacientes.

ARTÍCULO 67. De las prohibiciones de prescripción y dispensación de estupefacientes y psicotrópicos. EL DEPARTAMENTO al comprobar que se está proveyendo o administrando estupefacientes o psicotrópicos sin sujetarse a las prescripciones legales y reglamentarias, podrá prohibir que un médico recete o que una farmacia expendá estos productos, en forma temporal o definitiva, según el caso, sin perjuicio de las demás sanciones que puedan imponer las autoridades competentes.

C. RESULTADOS Y CROMATOGRAMAS OBTENIDOS POR CROMATOGRAFÍA DE GASES ACOPLADA A DETECTOR DE MASAS, EN LA IDENTIFICACIÓN DE SUSTANCIAS QUÍMICAS EN LAS MUESTRAS ANALIZADAS.

(Ver páginas siguientes)

D. RESULTADOS Y CROMATOGRAMAS OBTENIDOS POR HPLC PARA LA CUANTIFICACIÓN DE CAFEÍNA.

(Ver páginas siguientes)

E. RESPUESTA A CONSULTA REALIZADA AL CENTRO GUATEMALTECO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS (CEGIMED), SOLICITANDO LA REVISIÓN SOBRE LA ASOCIACIÓN DE DIAZEPAN Y NORSEUDOEFEDRINA.

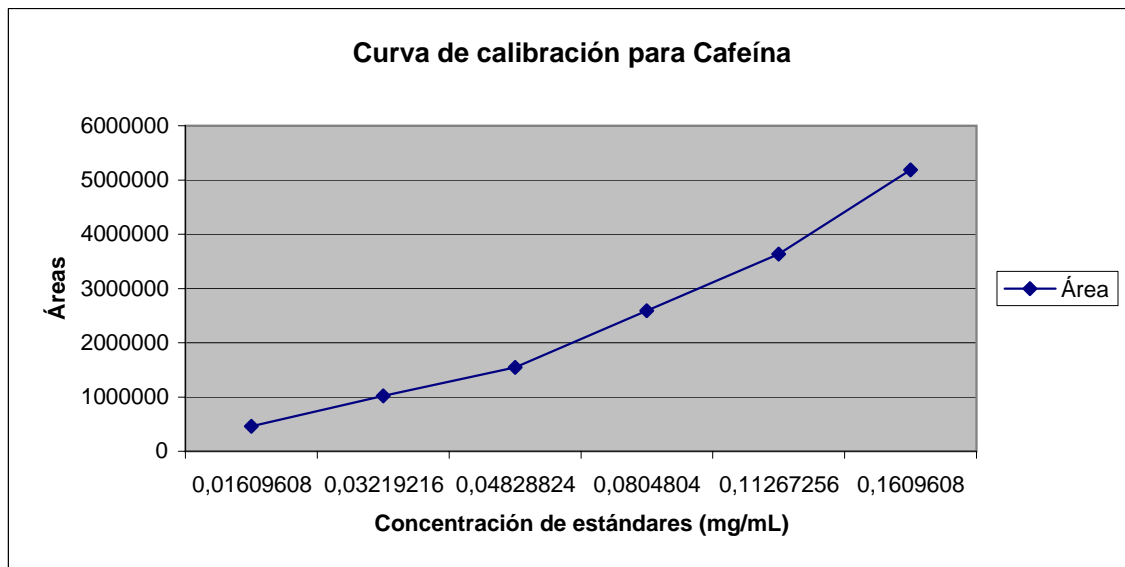
(Ver página siguiente)

No.	[] sol. Madre	ml de sol. Madre	[] sol. final	Area
1	0,402402	1	0,01609608	458475
2	0,402402	2	0,03219216	1019086
3	0,402402	3	0,04828824	1546343
4	0,402402	5	0,0804804	2589394
5	0,402402	7	0,11267256	3632018
6	0,402402	10	0,1609608	5186391

20 en 50 y 3 en 25

$$Y = aX + b$$

$$X = (Y - b) / a$$



	Concentración fina	Área
Concentr	1	
Área	0,999959841	1

b -38424,94186
a 32695555,9
r 0,999959841

Valor a encontrar 458475

Concentración encontrada 0,015197782

Muestra	Promedio áreas	Peso Mx
B	3717835,5	1,0506
C	18852835,5	1,0424
E	1015	0,4436
F	4325386,5	1,7633
G	6130,5	1,7194

Peso promedio	[] de cafeína en la muestra	Dimensional
1,0503	95,71096475	mg/cápsula
0,5212	57,77929117	mg/cápsula
0,221595	0,502151441	mg/cápsula
1,7	107,2305957	mg/ 1/2 cucharada
0,851855	0,135030159	mg/cápsula