

INFORME ULTRARRÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MAZINDOL

PROGRAMA DE ETS - ANMAT

Fecha de realización: 30/09/2016

Fecha de última actualización: 06/09/2016

Código interno: IURETS009_20160930_ANMAT

ÍNDICE

Resumen para la Comunidad	3
Resumen Ejecutivo	4
Contexto	5
Introducción	6
Información Epidemiológica	7
Tecnología	11
Objetivo	12
Búsqueda y análisis de la evidencia científica	12
Criterios de Elegibilidad de los estudios	13
Búsqueda y selección bibliográfica	14
Resumen de los resultados y conclusiones por condición clínica	14
Obesidad refractaria	14
Diabetes	16
Síndrome de Prader Willi (SPW)	17
Narcolepsia	18
Distrofia muscular de Aran-Duchenne (DMD)	19
Prevención de la recaída en el consumo de cocaína	21
Implicancias para la clínica	22
Discusión	23
Conclusión	23
Conflicto de intereses	24
Bibliografía	24

RESUMEN PARA LA COMUNIDAD

El Mazindol es una droga sintética de la familia de las anfetaminas que se utiliza principalmente como anorexígeno (se llama así a los compuestos que disminuyen el apetito).

Es una droga estimulante del sistema nervioso, y su uso puede traer consecuencias graves, ya que produce excitabilidad, irritabilidad y aumento del riesgo cardiovascular. Además, produce rápida tolerancia, dependencia y tiene un alto potencial de abuso. Nuestro país se encuentra en el primer lugar mundial en el consumo de anorexígenos y más del 80% de las prescripciones proviene de recetas magistrales, es decir, recetas de drogas generalmente combinadas según el criterio de un médico y que son preparadas en farmacias para el uso exclusivo de un paciente.

En la actualidad el uso de mazindol es controvertido y ha sido retirado del mercado en casi todos los países. Para evaluar su utilidad en la clínica, realizamos un estudio exhaustivo (llamado revisión sistemática) sobre su eficacia y seguridad, consultando numerosas bases de datos nacionales e internacionales. Luego de ello, se seleccionaron los textos más apropiados, de acuerdo a criterios de calidad científica.

Resultados

El mazindol no muestra beneficio para el tratamiento de: obesidad refractaria, diabéticos con sobrepeso, enfermedad de Prader Willi*, distrofia muscular de Aran-Duchenne** y tratamiento de la adicción a la cocaína. En cambio, se mostró efectivo en el tratamiento de la narcolepsia y narcolepsia/cataplexia, pues redujo a la mitad o menos la frecuencia de la parálisis del sueño, constituyendo una segunda opción terapéutica luego de otras drogas (modafilino, metilfenidato y oxibato sódica). Los efectos adversos más frecuentes se circunscriben a los sistemas cardiovascular, gastrointestinal y nervioso, y son de intensidad moderada a severa. El 84% de las notificaciones de efectos adversos al Sistema Nacional de Farmacovigilancia están vinculadas a preparaciones magistrales con mazindol.

Conclusiones

Los estudios publicados carecen de la capacidad suficiente para concluir certeramente sobre la eficacia y seguridad del mazindol para los tratamientos mencionados, con excepción del tratamiento de la narcolepsia o narcolepsia/cataplexia como droga de segunda línea. Destacamos que las evidencias disponibles, no respaldan la indicación de mazindol para el tratamiento del sobrepeso corporal ni la obesidad.

*Prader Willi: (SPW) es una enfermedad caracterizada por retardo mental, características dismórficas, hiperfagia y obesidad mórbida, provocada por la compulsión a alimentarse debido a una falla de la saciedad en el cerebro.

** Distrofia muscular de Aran- Duchenne: Las distrofias musculares son enfermedades hereditarias que comienzan en su mayoría en la edad infantil, caracterizadas por atrofia muscular progresiva y pérdida de reflejos que terminan con graves limitaciones o la muerte.

*/**Son enfermedades muy raras y sin tratamiento estándar satisfactorio.

RESUMEN EJECUTIVO

Antecedentes y Contexto

El mazindol es un estimulante central imidazólico, de efecto similar a las anfetaminas, utilizado fundamentalmente como anorexígeno y también para el tratamiento de otras patologías. Produce excitabilidad, irritabilidad y aumenta el riesgo cardiovascular; también genera rápida tolerancia, dependencia y un alto potencial de abuso. En la actualidad el uso de mazindol es controvertido y ha sido retirado del mercado en la mayoría de los países.

Objetivo

Evaluar la seguridad y la eficacia del mazindol en la práctica clínica.

Método

Revisión sistemática de la bibliografía obtenida en las bases de datos de estudios publicados desde 1975 a 2016, sin restricción de lenguaje y que evaluaran la eficacia y/o seguridad de mazindol en seres humanos.

Resultados

Cumplieron las condiciones de inclusión 20 estudios de un total de 338 encontrados: cuatro revisiones sistemáticas, un metaanálisis, siete ICCAs, tres guías de práctica clínica, dos series de casos, una revisión narrativa, un estudio observacional de corte transversal y un estudio descriptivo. Los estudios incluidos carecen de potencia suficiente para evaluar la eficacia y seguridad del mazindol para los puntos finales evaluados con excepción del tratamiento de la narcolepsia o narcolepsia/cataplexia.

En síntesis:

- **Obesidad Refractaria:** Los estudios presentan un limitado número de pacientes y del tiempo de seguimiento. Son de baja calidad metodológica y reportan severos eventos adversos.
- **Diabéticos con sobrepeso:** hay fuerte evidencia para desaconsejar su uso.
- **Síndrome de Prader Willi:** no demostró eficacia.
- **Distrofia muscular de Aran-Duchenne:** no demostró eficacia a los nueve meses de seguimiento.
- **Narcolepsia y Narcolepsia/Cataplexia:** es efectivo, redujo a la mitad o menos la frecuencia de la parálisis del sueño, constituyendo una segunda opción terapéutica luego del modafilino, metilfenidato, oxibato sódica.
- **Prevención de la recaída en el consumo de cocaína:** no hay evidencia de eficacia.
- **Efectos adversos:** los más frecuentes se circunscriben a los sistemas cardiovascular, gastrointestinal y nervioso. Son moderados a severos. El 84% de las notificaciones al Sistema Nacional de Farmacovigilancia están vinculadas a preparaciones magistrales con mazindol.

Conclusiones

Las evidencias disponibles, en términos de eficacia, efectividad y riesgo/beneficio, no justifican el uso del mazindol en el tratamiento de la obesidad y de las demás condiciones analizadas a lo largo de esta revisión, excepto para su empleo en el tratamiento de la narcolepsia o narcolepsia/cataplexia como droga de segunda línea cuando los pacientes no responden a modafilino, metilfenidato u oxibato sódico.

CONTEXTO

A nivel internacional, se evidencia una reducción progresiva de la disponibilidad de los anorexígenos como especialidad medicinal, en virtud de las recomendaciones sobre su uso en países de alta vigilancia sanitaria. El mazindol no está disponible en los EE.UU., y los dos registros existentes se encuentran discontinuados. En Europa, no se encontraron registros de especialidades medicinales conteniendo mazindol en su formulación, excepto en Francia, donde existe un registro de un medicamento con este principio activo que es importado desde nuestro país. La agencia sanitaria de Brasil (ANVISA) prohibió la comercialización de medicamentos con este IFA en 2011, mientras que en Chile está prohibida la comercialización de esta droga **Anexo 1.**

En el año 2000, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) recomendó el retiro del mercado de varios medicamentos para el tratamiento de la obesidad, que incluyeron fentermina, diethylpropion y mazindol, por los riesgos de su uso¹. Actualmente, la EMA considera al mazindol como droga huérfana utilizada para el tratamiento de la narcolepsia, con y sin cataplexia.

En la Argentina existen siete certificados de registros con mazindol, de los cuales sólo se comercializan cuatro. Sin embargo, el Ministerio de Salud no recomienda su uso por el alto riesgo de dependencia, la elevada frecuencia de efectos colaterales y la ineficacia sobre el control del peso a largo plazo².

No obstante, de acuerdo con el informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes de Naciones Unidas (JIFE)³ del año 2007, Argentina *"es el primer país del mundo en el consumo de sustancias anorexígenas"*, dentro de las cuales se encuentra incluido el mazindol.

La asociación de anorexígenos con ansiolíticos podría provocar serios inconvenientes en la salud. Por tal motivo la ANMAT, a través de sus disposiciones N° **2311/2002** y **2316/2002** , prohibió la prescripción de la asociación de estas sustancias. Se presume que los médicos que recetan fórmulas magistrales o recetas especiales prescriben dos recetas separadas para evitar contravenir estas normativas.

En una entrevista⁴ sobre el tema, el psiquiatra Bernardo Rovira, jefe del Programa de Trastornos en la Conducta Alimentaria del Departamento de Salud Mental del Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires, afirmó que *"el consumo de anorexígenos en nuestro país obedece a que la mayoría de los que dicen que son homeópatas y que prescriben recetas magistrales diciendo que son medicamentos*

homeopáticos, en realidad están usando drogas alopáticas donde incluyen anorexígenos, ansiolíticos e incluso hormonas tiroideas”.

Un informe de ANMAT⁵, publicado en el año 2009, advirtió que el 10% de los obesos son tratados con mazindol y, de ellos, el 80% lo recibió a través de prescripciones magistrales. La recurrente prescripción inadecuada de fórmulas magistrales que incluyen anorexígenos, ansiolíticos, diuréticos, laxantes y concentrado de frutas, podría explicar la posición internacional de la Argentina respecto del consumo de anorexígenos.

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia informa que el 84% de las notificaciones están vinculadas a las preparaciones magistrales. Estos datos y los eventos adversos reportados en nuestro país se presentan en el [Anexo 2](#).

Dado los antecedentes descriptos, la ANMAT solicitó una evaluación de tecnología sanitaria sobre la utilidad clínica del IFA mazindol, cuyo informe es el siguiente.

INTRODUCCIÓN

Durante mucho tiempo, el tratamiento farmacológico de la obesidad ha sido una opción terapéutica controvertida y sujeta a críticas, debido a una serie de factores: el mal uso de los agentes disponibles, la generalización de la prescripción de medicamentos, la comercialización abusiva de preparaciones galénicas farmacéuticas, que desplazaron del centro del tratamiento a la dieta hipocalórica, el ejercicio y los hábitos de vida.

Las drogas de efecto similar a las anfetaminas, entre las cuales se encuentra el mazindol, producen rápida tolerancia, dependencia y un alto potencial de abuso (adicción). Además, producen excitabilidad, irritabilidad y aumentan el riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, arritmias)⁶.

Este tipo de tratamiento está siendo reevaluado, especialmente en lo que se refiere a la combinación de medicamentos con otras terapias para la pérdida de peso y el mantenimiento de la medicación durante un período prolongado de tiempo⁷.

Además de su uso fundamentalmente como anorexígeno, el mazindol se indicó también para el tratamiento de otras patologías: obesidad refractaria, diabetes, síndrome de Prader Willi, distrofia muscular de Aran-Duchenne, narcolepsia y cataplexia, desorden de hiperactividad/déficit de atención (ADHD) y prevención de la recaída en el consumo de cocaína.

A pesar de los años de uso, sus conocidos efectos farmacológicos y efectos adversos, es aún controvertida su efectividad en el tratamiento de la obesidad y de otras condiciones clínicas menos frecuentes. Tampoco se encuentra estandarizada la duración del tratamiento. Dado el contexto descripto y la incertidumbre en el

efecto beneficioso del mazindol, agregado a su limitado rango terapéutico en la clínica, existe la necesidad de realizar una revisión.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

1. Obesidad refractaria

La obesidad es un problema de salud crónico, complejo, heterogéneo, de crecimiento y comportamiento epidémico que acorta la esperanza de vida, genera gran morbilidad y aumenta los costos socio-sanitarios.

En 2014, más de 1.900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales más de 600 millones eran obesos; en general, el 13% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesos, mientras que el 39% de los adultos de 18 o más años (un 38% de los hombres y un 40% de las mujeres) tenían sobrepeso.

Entre 1980 y 2014, la prevalencia mundial de la obesidad se ha más que duplicado. Según la OMS, el 63,9% de los argentinos tienen sobrepeso, comparado con el 63,2 % de los chilenos, el 62,4 % de los uruguayos y el 61% de los venezolanos. En tanto, el 23,6 % de los argentinos son obesos, cifra un poco mayor que los chilenos (23,3%), uruguayos (22,5 %) y venezolanos (20,3%)⁸

En nuestro país, el primer relevamiento a nivel nacional fue la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) realizada en el año 2005. Dicho estudio arrojó que un 34,5% de la población tiene sobrepeso y un 14,6% tiene obesidad. Es decir, que el 49,1% de la población argentina presentaba exceso de peso. En la segunda ENFR, realizada en el año 2009, la prevalencia aumentó, siendo del 35,5% para sobrepeso y del 18% para obesidad. Por lo tanto, más de la mitad de la población Argentina (53,4%) tenía exceso de peso en algún grado. La Encuesta Nacional de Nutrición y Salud 2005 (ENNyS), destacó también la problemática del sobrepeso y obesidad como la más relevante (mujeres de 10 a 49 años, 37,6% sobrepeso y 15,3% obesidad, siendo en embarazadas del 19,7% y 24,4%, respectivamente). En tanto la Encuesta Mundial de Salud Escolar (EMSE) del año 2012, mostró en estudiantes 28,6% de sobrepeso y 5,9% de obesidad. Hubo un marcado incremento respecto a la realizada en el 2007 (24,5% y 4,4%)⁹⁻¹⁰⁻¹¹.

El incremento desmesurado de la obesidad en el mundo ha impulsado estrategias de cambios en el estilo de vida. Sin embargo, uno de los desafíos más difíciles de conseguir es mantener el peso perdido. En estos casos, se necesitan incorporar tratamientos adyuvantes y farmacológicos; tal el caso del mazindol que fue aprobado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con obesidad y un índice de masa corporal $\geq 30\text{kg/m}^2$ que no hubieran respondido a los regímenes de restricción calórica como única medida (obesidad refractaria). La duración del tratamiento es de 4 a 6 semanas, no debiendo superar los 3 meses.

2. Diabetes

El tejido adiposo es un órgano complejo, metabólicamente muy activo, capaz de producir más de 120 sustancias, tales como leptina, adipoquinas, IL6, PAI 1, TNF alfa, entre otras, responsables de muchas de las comorbilidades endócrino metabólicas de la obesidad, más allá de ser el principal órgano de reserva energética del organismo.

La obesidad está estrechamente relacionada con la diabetes tipo 2, siendo la reducción de peso a largo plazo una parte importante del tratamiento de las personas obesas con diabetes¹². Cada año fallecen alrededor de 3,4 millones de personas adultas como consecuencia del sobrepeso y la obesidad, explicando el 44% de la carga de diabetes a nivel mundial².

La reducción de peso ha demostrado mejorar el control glucémico y los factores de riesgo cardiovascular, tales como la hipertensión arterial y dislipidemias asociados con la resistencia a la insulina en individuos obesos con diabetes mellitus tipo 2¹³.

Las opciones terapéuticas para estos pacientes incluyen la promoción de la pérdida de peso mediante restricción calórica y el uso de fármacos, lo que mejora el control glucémico, así como el tratamiento de factores de riesgo asociados.

3. Prader-Willi

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es una enfermedad multisistémica, caracterizada por hipotonía, retardo mental, características dismórficas, hiperfagia y obesidad mórbida, provocada por la compulsión a alimentarse debido a una disfunción hipotalámica. El SPW ocurre por la pérdida de funcionamiento de genes localizados en el cromosoma 15q11-13¹⁴.

La prevalencia del SPW es de 1 cada 15.000 nacimientos, variando de 1:10.000 a 1:16.000 afectando a ambos sexos, siendo la obesidad es la principal causa de morbimortalidad en esos pacientes. La complejidad de la fisiología de la regulación del apetito y de la saciedad, además de la imposibilidad de intervención en puntos aislados y específicos de esa cascada, dificulta el tratamiento farmacológico de la obesidad, particularmente en SPW.

Los pacientes con SPW presentan un comportamiento impulsivo y compulsivo, que se puede expresar a través de episodios de auto-eskoriaciones, trastornos de ansiedad como el trastorno obsesivo-compulsivo y los hábitos alimentarios compulsivos. Después del período de la adolescencia, quizás se agregan psicosis afectivas recurrentes y cuadros con características catatónicas. Respecto a las alteraciones intelectuales se citan grados variables de retraso mental, problemas de aprendizaje y el coeficiente de inteligencia.

Las opciones terapéuticas para la obesidad en el SPW son la dieta, el tratamiento farmacológico y el abordaje quirúrgico. Sin embargo, hay cierto temor en el uso de medicamentos contra la obesidad, ya que pueden empeorar el comportamiento

agresivo presentado por estos pacientes, sin mejora permanente y significativa en el peso corporal¹⁴.

4. Narcolepsia

La narcolepsia es un trastorno del sueño cuya causa es desconocida, que afecta a la capacidad del cerebro para regular el ciclo normal de sueño-vigilia. Esto puede conducir a síntomas tales como la necesidad irresistible de sueño, incluso en momentos inadecuados y los trastornos del sueño durante la noche, aumentando el riesgo de accidentes e interfiriendo con la vida normal.

Sus síntomas son secundarios a una alteración del sistema hipocretina/orexina (Hcrt/Ox), encargado de regular el ciclo sueño vigilia. La narcolepsia está fuertemente asociada con el fenotipo HLA-DR2 y DQw1¹⁵ y su prevalencia es estimada hasta en 1 cada 2.000¹⁶.

En contraste con las personas con trastornos tales como apnea del sueño, en los cuales los pacientes evidencian una mala calidad del sueño, en la narcolepsia por lo general tienden a sentirse renovados después del sueño de una noche completa o una breve siesta, pero luego tienden a sentir sueño una o dos horas más tarde, especialmente si son sedentarios¹⁶.

La narcolepsia se presenta en el 95-99% de los pacientes de forma esporádica, con una transmisión hereditaria baja. Su hipótesis etiológica más apoyada le otorga un origen autoinmune¹⁷, que afecta a hombres y mujeres por igual, pero su incidencia varía en el mundo.

Estudios poblacionales muestran que entre 26 a 67 de cada 100 mil habitantes en los Estados Unidos de Norteamérica y Europa presentan narcolepsia. En Finlandia, estudios de cohorte de 8 mil gemelos reportan una incidencia del 0.026% de ataques de sueño diarios y al menos un episodio de debilidad muscular por semana. En Japón, la incidencia de narcolepsia es mayor, ya que 160 de cada 100 mil personas muestran esta patología, mientras que la incidencia menor se presenta en Israel en donde tan solo 1 de cada 500 mil habitantes tienen la enfermedad¹⁷.

Además, algunas personas presentan episodios de severa debilidad muscular (cataplexia). Ésta última suele ser el segundo síntoma presente en la narcolepsia y se ocurre en un 60% de los pacientes, desarrollándose usualmente de tres a cinco años después del inicio de la sintomatología.

Como hasta ahora no hay tratamiento que posibilite su cura, los esfuerzos se han dirigido a retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida¹⁵.

Para ello se ha propuesto al mazindol pues es un agente promotor del despertar, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina, reequilibra sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos disfuncionales del sistema nervioso central (CNS).

5. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (AD/HA)

Es un trastorno neuroconductual frecuente en la infancia, que afecta de un 3% a 12% de niños de entre 1-4 años y se caracteriza por síntomas de distracción moderada a grave, períodos de atención breve, hiperactividad, inestabilidad emocional e impulsividad¹⁸.

Los fármacos de elección para su tratamiento son los psicoestimulantes, dado que reducen el umbral de los sistemas de alerta, facilitando y agilizando las respuestas a través de distintos mecanismos de acción. El mazindol actúa mediante el bloqueo de la recaptación de la dopamina y la norepinefrina de manera similar a anfetamina¹⁸. Sin embargo, algunas cuestiones críticas hacen que su uso sea controvertido¹⁸.

6. Distrofia muscular de Aran-Duchenne

Las distrofias musculares son enfermedades hereditarias que comienzan en su mayoría en la edad infantil, caracterizadas por atrofia progresiva muscular y pérdida de reflejos que terminan con graves limitaciones o la muerte.

La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad genética y progresiva que se caracteriza por la falta de la proteína distrofina en la membrana del músculo y que conduce a la debilidad muscular, afectando a individuos del sexo masculino, con un rápido avance de la degeneración de los músculos que genera dificultades motoras, pérdida de la marcha entre los 8-12 años, contracturas, escoliosis, pseudohipertrofia (consecuencia de la sustitución de tejido muscular por tejido graso), pudiendo ocasionar la muerte prematura hacia los 20 años, por fallo cardíaco o pulmonar.

La incidencia de la distrofia muscular de Duchenne se basa en estudios poblacionales y se ha estimado aproximadamente en 1:3500 nacimientos de sexo masculino¹⁹.

Como no existe hasta el momento tratamiento que posibilite la cura, los esfuerzos están dirigidos a retardar la progresión de la dolencia y mejorar la calidad de vida mediante terapias de fisioterapia, psicomotricidad, logopedia, terapia ocupacional y control de las complicaciones.

El mazindol se ha utilizado para su tratamiento basado en la hipótesis de que puede mejorar la función muscular en virtud de su capacidad para la inhibición de la hormona del crecimiento.

7. Prevención de la recaída en el consumo de cocaína

El uso de estimulantes como la cocaína, la anfetamina y metanfetamina constituye un gran problema en el mundo. El abuso de estos compuestos no sólo afecta la vida del consumidor, sino también de quienes los rodean.

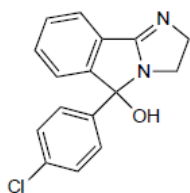
A pesar de muchos años de investigación, no hay medicamentos eficaces para el tratamiento de la dependencia de estimulantes.

Durante los últimos 20 años, se han producido algunos cambios importantes en el enfoque en el tratamiento para la dependencia de estimulantes. Éstos incluyen la evaluación de ligandos para sitios no dopaminérgicos, ligandos del transportador de dopamina atípicos, el bloqueo de la potenciación a largo plazo y / o reconsolidación de la memoria, las vacunas contra el estimulante, y los enfoques moleculares, incluyendo la farmacogenómica y el silenciamiento de genes. También se incluyen los tratamientos no farmacológicos como la estimulación cerebral profunda y la psicocirugía²⁰.

El tratamiento de sustitución incluye el reemplazo del fármaco del cual se abusa por un fármaco sustituto que tiene efectos similares al fármaco del cual se abusa. Esta estrategia ha resultado eficaz para la dependencia de heroína y nicotina. Es conducente preguntarse si es eficaz un tratamiento sustitutivo con mazindol en la dependencia a la cocaína.

TECNOLOGÍA

El mazindol es un estimulante central con acciones similares a las de la dexanfetamina, aunque los dos compuestos no están estructuralmente relacionados. Desde el punto de vista químico es una imidazolina, que actúa inhibiendo la recaptación de la dopamina y noradrenalina, disminuyendo el apetito, promoviendo la saciedad o aumentando la termogénesis⁷. Se metaboliza en el hígado con una vida media de 47 hs y se excreta por vía renal y fecal²¹.



Nombres químicos:

(RS) -5- (4 - clorofenil) -2,5- dihidro -3H- imidazo [2,1 - a] isoindol - 5 - ol
(IUPAC)

5- (p - clorofenil) -2,5- dihidro -3H- imidazo [2,1 - a] isoindol - 5 - ol (OMS)

Se utiliza como anorexígeno, en los casos en los cuales los pacientes presentan un índice de masa corporal mayor de 30 o cuando las morbilidades están asociadas con sobrepeso (IMC superior a 25 kg / m²) en individuos a dieta, cuando los cambios de comportamiento no han tenido éxito⁷. Se administra por vía oral.

Se investigó su uso no solamente en la obesidad sino también para la distrofia muscular de Aran-Duchenne, la narcolepsia, el síndrome de Prader-Willi, el desorden de hiperactividad en los niños, el control de la glucemia y los riesgos cardiovasculares asociados con la resistencia a la insulina en pacientes obesos con diabetes tipo II y la prevención de la recaída en el consumo de cocaína en los pacientes mantenidos con metadona.

OBJETIVO

Evaluar la seguridad y eficacia del mazindol en la práctica clínica.

BÚSQUEDA Y ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica, intensiva y extensiva, utilizando las siguientes palabras clave: refractory obesity, diabetes, Prader Willi, Duchenne, narcolepsy, treatment ADHD, cocaine dependence, mazindol.

Límites: seres humanos, sin restricción de lenguaje. Actualizado hasta 9 de septiembre de 2016.

Se exploraron las siguientes bases de datos: Cochrane Library, PubMed, Biblioteca Virtual en Salud, Biblioteca Central de Medicina (RIMA), Epistemonikos, Trip Database, NICE, National Guideline Clearinghouse, Lilacs, Scielo, Clinical Trials.gov, Orpha.net, Google académico y búsqueda manual.

Estrategia de búsqueda: ("mazindol"[MeSH Terms] OR "mazindol"[All Fields]) AND ("obesity"[MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields]) AND refractory[All Fields])

("mazindol"[MeSH Terms] OR "mazindol"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields])

("mazindol"[MeSH Terms] OR "mazindol"[All Fields]) AND prader[All Fields] AND willi[All Fields])

("mazindol"[MeSH Terms] OR "mazindol"[All Fields]) AND duchenne[All Fields])

("mazindol"[MeSH Terms] OR "mazindol"[All Fields]) AND ("narcolepsy"[MeSH Terms] OR "narcolepsy"[All Fields])

("mazindol"[MeSH Terms] OR "mazindol"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR ("attention"[All Fields] AND "deficit"[All Fields] AND "disorder"[All Fields] AND "hyperactivity"[All Fields]) OR "attention deficit disorder with hyperactivity"[All Fields] OR "adhd"[All Fields])

("mazindol"[MeSH Terms] OR "mazindol"[All Fields]) AND ("cocaine-related disorders"[MeSH Terms] OR ("cocaine-related"[All Fields] AND "disorders"[All

Fields]) OR "cocaine-related disorders"[All Fields] OR ("cocaine"[All Fields] AND "dependence"[All Fields]) OR "cocaine dependence"[All Fields])

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

Se seleccionaron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales analíticos, estudios descriptivos, serie de casos sobre mazindol como tratamiento versus terapia habitual o placebo para las siguientes indicaciones: obesidad refractaria, diabetes, síndrome de Prader Willi, distrofia muscular de Aran-Duchenne, narcolepsia y cataplexia y prevención de la recaída en el consumo de cocaína. Además, se incluyeron guías de práctica clínica sobre el manejo de esas patologías.

- a. **Criterios de inclusión:** revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales analíticos, estudios descriptivos, serie de casos sobre mazindol como tratamiento versus terapia habitual o placebo, guías de práctica clínica; artículos que discutían combinaciones de fármacos, incluido el mazindol.
- b. **Criterios de exclusión:** 1) Artículos relacionando con otros fármacos para las condiciones clínicas mencionadas anteriormente; 2) Artículos que tienen que ver con otras terapias para la obesidad como fármacos fitoterápicos, cirugía, terapia conductual; 3) Artículos que no cumplen con los criterios de inclusión o fueron de baja calidad metodológica para la indicación buscada. 4) Se descartó un estudio piloto fase II sobre desorden de hiperactividad/déficit de atención (ADHD) y este punto final no fue considerado en los resultados. Este único estudio incluía 24 pacientes, una ventana de tratamiento de 7 días para probar eficacia. Estudió la farmacocinética y no aporta datos de seguridad. El propio estudio concluye que se debe hacer un estudio fase III¹⁸.

Búsqueda y Selección Bibliográfica

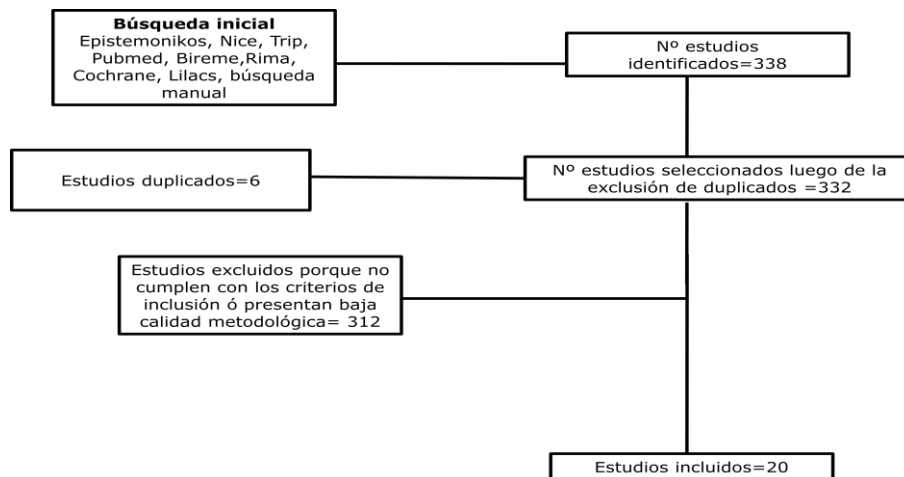


Figura 4. Proceso de selección de los estudios.

Finalmente, se incluyeron un total de veinte estudios: cuatro revisiones sistemáticas, un metaanálisis, siete ICCAs, tres guías de práctica clínica, dos series de casos, una revisión narrativa, un estudio observacional de corte transversal y un estudio descriptivo. Dichos estudios fueron publicados entre 1975 y 2016, con los siguientes puntos finales: obesidad refractaria; diabetes; síndrome de Prader Willi; distrofia muscular de Aran-Duchenne; narcolepsia y cataplexia y prevención de la recaída en el consumo de cocaína en los pacientes mantenidos con metadona ([Anexo 3](#)).

RESUMEN DE LOS RESULTADOS Y CONCLUSIONES POR CONDICIÓN CLÍNICA

1. **Obesidad refractaria** se incluyeron seis estudios.

- El ICCA de Smith²² (1975) (N=50) fue realizado en mujeres con obesidad refractaria durante 12 semanas, aleatorizadas a mazindol (2 mg 60 minutos antes de la comida del mediodía) vs placebo, evaluándose la eficacia del mazindol en la obesidad refractaria.

El cambio medio de peso fue -1.4 kg (2.7 a -8.6). Trece pacientes tratados con la droga fueron evaluados a las dos semanas después de finalizado el tratamiento, encontrándose que habían recuperado una media de +1 kg en comparación con 0.1 kg en las 16 mujeres que recibieron placebo.

Smith²² concluyó que la media de pérdida de peso fue decepcionante y sólo duró alrededor de seis semanas. Los pacientes recuperaron peso rápidamente, refutando así la afirmación de que el mazindol ayuda a restablecer los buenos hábitos alimenticios, sugiriendo que esta droga tiene un papel limitado para su indicación en el tratamiento de la obesidad.

- El ICCA de Schwartz²³ (1975) (N=60) incluyó pacientes obesos y comparó mazindol (N=40) (2 mg/ día) vs placebo (N=20), durante 12 semanas. El objetivo del estudio consistió en evaluar la eficacia y la seguridad del IFA mencionado en relación con el placebo en pacientes obesos sanos. El grupo intervención presentó un promedio de pérdida de peso de 18.5 lbs (8.40 kg) en comparación con 2.4 lbs (1.1 kg) para el placebo ($p < 0.05$). Sin embargo, hay que considerar que la duración del estudio fue de sólo 12 semanas.

- El ICCA de Yoshida²⁴ (1994) (N=36) evaluó mazindol contra placebo, en combinación de dieta y ejercicio, durante 7 meses; su objetivo fue examinar si el agregado de mazindol mejoraba la reducción de peso y reducía el abandono de terapia en mujeres con obesidad severa.
Al final del primer mes se les dio a los pacientes tres tabletas por día de 0,5 mg de mazindol (18 mujeres) o placebo (18 mujeres), suministradas en tres dosis durante tres meses.
La reducción de la pérdida de peso y la relación de grasa corporal fueron significativamente mayores en el grupo mazindol que en el grupo placebo por separado pre y post intervención $p < 0.01$. Cuando se compararon entre ellos, la disminución de peso del grupo mazindol vs el grupo placebo, fue -13.8% vs -4.6% ($p < 0,01$), respectivamente.
Debe considerarse que el estudio tiene un tamaño muestral muy pequeño y la ventana de tratamiento fue insuficiente ya que no aporta datos sobre su eficacia a los 12 meses.

- El metaanálisis (MA) de Haddock²⁵ (2002) incluyó 108 ICCAs sobre el uso de medicamentos para el tratamiento de la obesidad publicados durante 1967-1993; 22 de éstos compararon mazindol vs placebo (publicados entre 1969-1982) para evaluar la eficacia clínica de los medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de la obesidad. La pérdida de peso fue de 5.8 kg (2.2 a 10.1) para mazindol y 3.03 kg (0.4 a 9.3) para el placebo. La Diferencia Estandarizada de Medias (DSM), fue de 2.7 (-0.10 a 7.3), lo que no resulta con significación estadística.

- La RS de Negreiros²⁶ (2011) incluyó 5 revisiones narrativas sobre los efectos adversos del mazindol en el tratamiento de la obesidad, publicadas desde 1996 a 2010: Glazer¹ (2001), Halpern⁷ (2003), Behar²¹ (2002), Michelakis²⁷ (2001) y Carrasco⁹ (2000). La dosis de mazindol empleada en estos estudios fue de 1 a 3 mg/día.
Los investigadores detectaron que los EA más frecuentes del mazindol se encontraban en el sistema cardiovascular, gastrointestinal y nervioso:

- Sistema cardiovascular: elevación de la presión arterial sistólica y diastólica, taquicardia, arritmias, lipotimia, síncope, palpitaciones, cardiomiopatías asociadas al uso crónico, valvulopatías e hipertensión pulmonar.
- Sistema gastrointestinal: constipación, diarrea, digeusia, náuseas, vómitos, xerostomía (boca seca).
- Sistema nervioso: insomnio, ansiedad, cefalea, vértigo, nerviosismo, hiperhidrosis.
- Sistema endócrino: impotencia y cambios en la libido.
- El estudio de Behar²¹ (2002), incluido en esta RS, hizo referencia a las interacciones con drogas. El uso crónico antes de la anestesia puede producir arritmias cardíacas; su uso simultáneo con medicamentos estimulantes del SNC u hormonas tiroideas puede potenciar los efectos de estimulación. Los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) pueden potenciar los efectos simpaticomiméticos del mazindol, lo que podría producir crisis hipertensivas. El uso de fenotiacinas, sobre todo la clorpormacina, puede antagonizar los efectos anorexígenos del mazindol.

La revisión concluyó que el mazindol generó dependencia física y psicológica, lo que impidió su uso prolongado. Las contraindicaciones fueron enfermedad cardiovascular sintomática, hipertensión arterial severa, insuficiencia renal, abuso de drogas y pacientes menores de 12 años.

- La guía de práctica clínica nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Obesidad en adultos² (2014), se fundamenta en la necesidad de reconocer a la obesidad como un problema de salud para mejorar su proceso diagnóstico, manejo terapéutico, reducir el desarrollo y progresión de sus complicaciones, así como su impacto en la mortalidad y calidad de vida de estas personas. Si bien la ANMAT permite su uso como adyuvante en el corto plazo (no más de 4 semanas, comprimidos de 1 mg) no hay evidencia de eficacia a 12 meses. La Guía² no recomienda el uso del mazindol para el descenso de peso por insuficiente evidencia de eficacia a 12 meses en personas adultas con obesidad. Hace una recomendación alta y fuerte para no utilizar en personas adultas con obesidad.

2. **Diabetes** se incluyeron dos estudios.

- La ICCA de Slama²⁸ (1978), incluyó pacientes diabéticos con sobrepeso (N=46) tratados con mazindol (2 mg/día) vs placebo durante 12 semanas, asociado a una dieta de 1000 calorías/día, para evaluar la efectividad del mazindol en la pérdida de peso, nivel de glucemia, insulina plasmática y lípidos en sangre en pacientes diabéticos con sobrepeso; sólo completaron el estudio 37 pacientes. En el grupo tratado con mazindol, la pérdida media de peso fue de 13.5 kg (22.3%), significativamente mayor que en el grupo

tratado con placebo, donde la pérdida de peso media fue de 4.2 kg (9.8%), $p < 0.001$. La intervención fue bien tolerada.

En el grupo tratado con mazindol se observó una disminución significativa de colesterol en suero, triglicéridos y del área media bajo la curva de insulinemia durante el test de tolerancia a la glucosa. Las pérdidas fueron del 20%.

Este estudio mostró que el mazindol fue un fármaco eficaz para la pérdida de peso, en general bien tolerado. Sin embargo, el tamaño muestral es muy pequeño, con un nivel de pérdidas del 20% y ventana de tiempo de seguimiento insuficiente.

- La revisión sistemática de Halpern¹³ (2005), incluyó ensayos clínicos con medicamentos contra la obesidad, en cohortes de pacientes obesos diabéticos tipo 2. El objetivo fue evaluar los efectos farmacológicos de las drogas para el tratamiento de la obesidad sobre la glucemia, incluido el mazindol. En un ensayo clínico doble ciego (Crommelin, 1974), del cual solamente se pudo acceder al resumen, en el que pacientes diabéticos obesos (N=36) recibieron mazindol (1 mg/3 veces al día) o placebo durante 12 semanas, el grupo tratado con mazindol registró una pérdida de peso significativa, sin EA serios. Informan además, que las pruebas de tolerancia a la glucosa demostraron que mazindol conduce a una respuesta de la insulina más baja.

3. Síndrome de Prader Willi (SPW) se incluyeron dos estudios. La serie de casos de Inoue²⁹ (1995) (N=32) incluyó 3 pacientes que presentaban el SPW, para evaluar efectos de mazindol a largo plazo, combinado con una dieta baja en calorías (DBC) sobre el mantenimiento del peso. Observaron que en 2 de los 3 pacientes tratados con mazindol, éste inhibió la ganancia de peso corporal.

- Carvalho¹⁴ (2005) en su revisión incluyó sólo 2 estudios sobre los efectos del mazindol para analizar las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la obesidad en el SPW. Inui (1997) informó sobre un caso con una paciente diabética con SPW tratada con mazindol, en una dosis de 1 mg/día; no sólo reducía hasta 5 % el peso, sino que también mejoraba los niveles de hemoglobina glucosilada. Itoh (1995) mostró que el mazindol fue efectivo en la reducción de la ganancia de peso a corto plazo en dos pacientes con SPW. Se administró de 1 a 2 mg /día, en una o dos dosis diarias durante 24 semanas, obteniéndose como resultado la reducción de los valores de IMC de 36.0 a 29.7 kg/m² para un caso y 43.7 a 37.3 kg/m² en el segundo caso sin efectos secundarios significativos.

El estudio de Carvalho¹⁴ (2007) destacó la necesidad de realizar más estudios para establecer su uso, la seguridad y las indicaciones en el manejo del SPW.

4. **Narcolepsia** se incluyeron tres estudios.

- El ICCA de Shindler³⁰ (1985), con pacientes que padecían narcolepsia (N=20, 11 mujeres) de los cuales 12 presentaban cataplexia y 8 parálisis del sueño, evaluó el efecto del mazindol y otras drogas para su tratamiento. El rango de edades de los pacientes fueron: 28-65 años (media 49) con una duración de su narcolepsia de 7-45 años (media 25) y de la cataplexia y parálisis del sueño 5-40 años (media 21). Ningún paciente presentó discapacidad cardiovascular, respiratoria ó hepática. El ensayo se inició con un período de lavado de dos semanas.

La gravedad de la narcolepsia y el efecto del tratamiento fueron evaluados mediante escalas: a- lineal numérica y escalas de autocalificación para el sueño , el estado de alerta, estado de ánimo, el apetito y el estado de ánimo y la excitación y b- por los sistemas de puntuación ideados para evaluar los medicamentos en narcolepsia.

El estudio tuvo dos fases con distintas drogas; la fase 1 duró 12 semanas e incluyó al mazindol (4 mg/día: en dos tomas de 2mg cada una, (a las 8 y 24 hs) vs placebo durante 4 semanas. El mazindol redujo el número reportado de ataques de narcolepsia durante el día en comparación con el placebo de 4.4 (SEM 0.6) a 2.1 (SEM 0.5); la frecuencia de los ataques se redujo a la mitad o menos: de 2.1 (SEM 0.6) con placebo a 1.2 (SEM 0.4) con mazindol y la frecuencia de la parálisis del sueño se redujo a la mitad de 1.1 (SEM 0.3) en placebo vs 0.2 (SEM 0.1) en mazindol, $p < 0.01$.

Los EA reportados fueron sudoración (N=6), palpitations (N=2) y nerviosismo (N=7).

El estudio concluyó que el mazindol redujo a la mitad o menos la frecuencia de la parálisis del sueño, del número y frecuencia de los ataques.

- La guía de práctica clínica de Alóe³¹ (2010), contiene las recomendaciones del consenso de especialistas de la Asociación Brasileña del Sueño en el tratamiento de la Narcolepsia, en base a la revisión de la literatura médica 1980-2010. El objetivo de la guía fue reforzar el uso de agentes evaluados en ICCAs controlados con placebo y emitir opiniones consensuadas sobre el uso de otros medicamentos disponibles, así como para informar sobre la seguridad y los EA de estos medicamentos; incluido el mazindol.

Las recomendaciones relativas a mazindol fueron: la reducción de la somnolencia excesiva en 53-60% de los pacientes y el hecho que también posee efectos anticatapléticos.

Esta guía de práctica clínica estableció que el mazindol es la segunda opción en el tratamiento de la narcolepsia después del modafinilo.

- Nittur³² (2013), en su estudio observacional de corte transversal (N= 139, 45% hombres), con un promedio de edad de 36 ± 15 , evaluó la relación riesgo beneficio a largo plazo en pacientes con hipersomnia resistente a los medicamentos convencionales en pacientes que sufrían cataplexia, empleando la escala de somnolencia de Epworth (ESE) para evaluar la eficacia del mazindol en el tratamiento de esta patología.

Utilizó los datos recogidos desde 1999 a 2011 en entrevistas sistemáticas entre el paciente y el médico acerca de los síntomas del sueño y los tratamientos utilizados desde el diagnóstico.

Los pacientes fueron tratados con mazindol (dosis de 3.4 ± 1.3 mg /día, 1-6 mg) durante una media de 30 meses; la escala (ESE) mostró una reducción de 17.7 ± 3.5 a 12.8 ± 5.1 , con una caída promedio de -4.6 ± 4.7 ($p < 0,0001$) y la frecuencia de cataplexia se redujo de 4.6 ± 3.1 a 2 ± 2.8 episodios por semana. La cataplexia fue eliminada en el 14.5 % de los pacientes, mejoró en un 27.5 % y no tuvo cambios en el 29%.

Completaron el estudio 83 pacientes (60%) a largo plazo. En el 22% de los pacientes se suspendió debido a la falta de eficacia y/o EA en el 9%. No hubo hipertensión pulmonar en los 45 pacientes que se sometieron a una ecografía cardiaca. La seguridad cardiovascular de mazindol fue tolerable, aunque se observó que la frecuencia cardíaca en reposo era ≥ 100 /min en 4% de los pacientes; dos pacientes con narcolepsia presentaron una presión arterial sistólica de 160 mmHg. Entre los EA más frecuentes, que se reportaron en el 39% de los pacientes (N=54), de los cuales sólo 9% abandonó el tratamiento por ésta causa, mencionaron: sequedad de boca (13%), palpitaciones (9%), incluyendo uno con hiperexcitabilidad ventricular, hiperhidrosis (8%), irritabilidad (7%), anorexia (6%), nerviosismo (6%) y cefalea (6%).

Este estudio demostró que el mazindol presentó una relación riesgo/beneficio favorable a largo plazo, en el 60 % de los pacientes con hipersomnia resistente a los medicamentos convencionales, incluyendo un beneficio claro en los pacientes que mostraban cataplexia.

5. Distrofia muscular de Aran-Duchenne (DMD) se incluyeron 4 estudios.

- Coakley³³ (1988), en su serie de casos, incluyó niños con DMD (N=5). La edad media fue de 6.73 años (rango 5.83 a 7.5). Ninguno de los niños era obeso. Estudiaron los efectos del mazindol (2 mg al día) en la secreción de la hormona del crecimiento y el tratamiento tuvo una duración de 3 meses. Midieron: altura, peso, fuerza del cuádriceps, tiempo de carrera de 10 metros y la frecuencia cardíaca en reposo y post carrera. También midieron la concentración de prolactina y de las enzimas musculares.

Durante el tratamiento observaron cambios de talla, reducción general en el aumento de peso en los niños en comparación con los valores basales, cambios significativos en la fuerza, en habilidad motora y en actividades séricas de las enzimas musculares. Uno de los niños debió ser retirado del estudio por los EA, luego de dos meses de tratamiento.

Este estudio considera que el mazindol mejoró la función muscular en la DMD, en virtud de su inhibición de la hormona del crecimiento. Sin embargo, los EA observados en todos los niños impidieron la prosecución del estudio por más tres meses. Por ende, los EA asociados al mazindol a largo plazo impedirían su utilización.

- Zatz³⁴ (1988), en su estudio descriptivo sobre pacientes con DMD (N=55), evaluó la eficacia del mazindol sobre la inhibición de la hormona de crecimiento humano (HCH). Los propósitos de la investigación fueron: 1) evaluar, a través de estímulos farmacológicos (prueba de L -dopa), la respuesta a la HCH en pacientes con DMD no tratados y 2) evaluar el efecto inhibitorio de mazindol en los niveles de HCH como un tratamiento potencial para la DMD. Los niveles de HCH se midieron a través de la prueba de L-dopa en 55 pacientes con DMD y 40 recibieron mazindol.

Después de un año, hubo una amplia variabilidad en la respuesta individual a mazindol. Una disminución aparente en el nivel de HCH media se observó en todo el grupo de pacientes; esto fue estadísticamente significativo después de 3 y 6 meses pero no después de 9 y 12 meses de tratamiento.

Este estudio descriptivo sugiere que este fármaco no es eficaz para detener el crecimiento o la inhibición de la secreción de HCH por un período de tiempo prolongado.

- Desnuelle³⁵ (1989) realizó un ensayo terapéutico simple ciego con mazindol (2 mg/día) vs placebo en niños de 5 a 13 años de edad (N=14) con DMD, durante 12 meses para analizar la eficacia de este fármaco sobre la historia natural de la enfermedad. Evaluó cada dos meses: la fuerza muscular mediante la prueba manual; la capacidad motora mediante pruebas funcionales y pruebas cronometradas; peso, altura, creatinina kinasa en suero y la función pulmonar. Las diferencias en la evolución entre los grupos fueron significativas para el peso y la altura. La comparación de la fuerza muscular y de la capacidad vital expresada como porcentaje de la predicción al principio y al final del estudio sugirió una tendencia beneficiosa en el grupo tratado con mazindol.
- El ICCA de Griggs³⁶ (1990) (N=83), para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento del mazindol en la DMD en jóvenes, tuvo como puntos finales:

fuerza muscular, contracturas, capacidad funcional y función pulmonar, que fueron testeadas a nivel basal; a los 6 y 12 meses después del tratamiento con mazindol (3 mg/d) vs placebo. El estudio fue diseñado para tener una potencia $>0,90$ para detectar una disminución de 25 % de la tasa esperada de progresión de la debilidad para una $P<0,05$ y mostró que el mazindol no benefició la fuerza muscular. No se observaron efectos significativos en los niveles de IGF-I (factor de crecimiento insulínico tipo 1) a los 3, 6, 9 y 12 meses del tratamiento. Los pacientes tratados con mazindol ganaron menos peso y altura que los pacientes con placebo. Entre los EA atribuibles a mazindol se encuentran la disminución del apetito (36%), sequedad de boca (10%), el cambio de comportamiento (22%) y los síntomas gastrointestinales (18%). La dosis de mazindol se debió reducir en el 43% de los pacientes. El estudio concluye que el mazindol no ralentiza la progresión de la debilidad en la distrofia de Duchenne.

6. Prevención de la recaída en el consumo de cocaína: se hallaron 2 revisiones sistemáticas.

- La RS de Silva de Lima³⁷ (2002) incluyó 44 ICCAs (N pacientes= 2723) y 7 (N= 369) incluyeron medicamentos diversos, entre los cuales estaba el mazindol. Evaluaron los siguientes puntos finales: la retención en el tratamiento (número de pacientes que terminaron el estudio), el número de personas que reportaron EA, muestras de orina positivas (por metabolitos de la cocaína), compulsión, severidad de la dependencia, consumo de cocaína y calidad de vida.

La principal medida de eficacia fue la presencia de metabolitos de cocaína en la orina. Los resultados agrupados para cada droga no mostraron diferencias significativas entre las drogas vs placebo. Los datos de los resultados de eficacia en muchos de los estudios fueron asimétricos o no encontrados y por tanto no fueron consignados en el estudio.

La RS de Silva de Lima³⁷ (2002) concluyó que no hay evidencia para sustentar el uso clínico del mazindol, entre otras drogas, para el tratamiento de la dependencia a la cocaína.

- En la RS de Castells³⁸ (2010) identifican 4 estudios que incluyeron mazindol vs placebo y fueron los de Stine (1995) (N=43), Margolin (1995) (N=37), Margolin (1997) (N=17) y Perry (2004) (N=24). Comprenden un total de 121 pacientes. La duración de los estudios fue entre 6 y 24 semanas. Evaluados los siguientes puntos finales: eficacia en el consumo de cocaína, abstinencia sostenida de cocaína (número de pacientes que lograron la abstinencia de cocaína sostenida), retención en el tratamiento (número de pacientes que terminaron el estudio). Los resultados de la RS

son contradictorios. Tal es así que una guía de práctica clínica sobre el tratamiento de la dependencia de la cocaína³⁹ basada en dos de esos estudios (Margolin² y Stine¹), expresa que aportan evidencia sobre la reducción del consumo [2 ensayos; RR = 0,99 (de 0,74 a 1,32)]. En conclusión, no recomienda el uso de estimulantes del SNC como el mazindol para reducir el consumo de cocaína.

Si bien no fue objeto de la revisión, se han destacado algunas interacciones del mazindol con otros fármacos. Sobre ello, Behar²¹ (2002) comenta que su uso crónico antes de una anestesia general puede producir arritmias cardíacas; el uso simultáneo de medicamentos estimulantes del SNC u hormonas tiroideas puede potenciar los efectos de estimulación; los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) pueden potenciar los efectos simpaticomiméticos y desencadenar crisis hipertensivas y que el uso de fenotiacinas sobre todo la clorpromacina, puede antagonizar los efectos anorexígenos.

IMPLICANCIAS PARA LA CLÍNICA

Obesidad refractaria

Los estudios incluidos carecen de potencia suficiente para evaluar la eficacia y seguridad del mazindol para esta patología.

Diabetes

Los estudios incluidos carecen de potencia suficiente para evaluar la eficacia y seguridad del mazindol para esta patología.

Síndrome de Prader Willi (SPW)

Los estudios incluidos carecen de potencia suficiente para evaluar la eficacia y seguridad del mazindol para esta patología.

Narcolepsia

Las evidencias disponibles en los estudios incluidos recomiendan el uso del mazindol para el tratamiento de la narcolepsia o narcolepsia/cataplexia, en pacientes refractarios a modafinilo, metilfenidato y oxibato sódico. El mazindol constituye una segunda opción para el tratamiento de la narcolepsia. Se recomienda que para esta patología haya siempre tres fármacos disponibles en forma permanente.

Distrofia muscular de Aran-Duchenne (DMD)

Los estudios incluidos carecen de potencia suficiente para evaluar la eficacia y seguridad del mazindol para esta patología.

Prevención de la recaída en el consumo de cocaína en los pacientes mantenidos con metadona

Los estudios incluidos carecen de potencia suficiente para evaluar la eficacia y seguridad del mazindol para esta patología.

DISCUSIÓN

En la lucha contra la obesidad, es clave el uso racional de medicamentos, pues los tratamientos farmacológicos sólo se justifican cuando están combinados con dieta, actividad física y estilo de vida. Los fármacos no curan la obesidad y su uso tiene un límite de tiempo.

Resulta alarmante que Argentina sea el país con mayor consumo de anorexígenos del mundo y que los esfuerzos reglamentarios para que no puedan asociarse o “disimularse” en formulaciones magistrales, no hayan logrado la disminución de su uso.

También preocupa que, en nuestro país, el 10% de los pacientes obesos se encuentren expuestos a una dosis diaria definida de mazindol y que, del total de prescripciones de esta droga, el 80% correspondió a prescripciones magistrales.

La mayoría de los estudios incluidos en esta la revisión son de baja calidad metodológica, con un relativamente corto período de observación acorde a las patologías observadas y con un reducido número de pacientes para cada punto final aislado. Por lo tanto, la mayoría de las conclusiones obtenidas tienen escaso significado clínico y/o nula significación estadística.

Concluimos que la evidencia disponible no demuestra efectividad del Mazindol en ninguna de las condiciones clínicas exploradas a excepción del tratamiento de la narcolepsia o narcolepsia/cataplexia como droga de segunda línea cuando los pacientes no responden a modafinilo, metilfenidato u oxibato sódico.

CONCLUSION

Las evidencias disponibles no sustentan la utilización del mazindol en ninguna de las condiciones clínicas exploradas, a excepción de su uso en el tratamiento de la narcolepsia o narcolepsia/cataplexia como droga de segunda línea cuando los pacientes no responden a modafinilo, metilfenidato u oxibato sódico.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no han declarado ningún conflicto de intereses real o potencial para la elaboración del presente documento y han respondido negativamente a todos y cada uno de los siguientes puntos:

- a) *En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones).*
- b) *Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico.*
- c) *Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico.*
- d) *Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados.*
- e) *Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico.*
- f) *Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Glazer G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000: a review of efficacy and safety. Arch Intern Med. 2001; 161: 1814-24.
2. **Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Obesidad en adultos, Buenos Aires 2014.**
3. **Informe de la junta internacional de fiscalización de estupefaciente (JIFE), ONU, 2007.**
4. Clarin.com [homepage on the Internet]. Advierten sobre el mal uso de sustancias para adelgazar. 2007, marzo 1. Disponible en: <http://edant.clarin.com/diario/2007/03/01/sociedad/s-03015.htm>
5. **Consumo de mazindol en Argentina. Periodo 2006-2009. Bolaños, R y Méndez R.**
6. Carrasco F, Manrique M, de la Maza M, Moreno M, Albala C, García J et al Tratamiento farmacológico o quirúrgico del paciente con sobrepeso u obesidad. Rev Méd Chile 2009; 137: 972-81.
7. Halpern A, Mancini MC. Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications. Obes Rev 2003; 4: 25-42.
8. Who.int. [homepage on the Internet]. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva N°311.2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
9. Ferrante D, Virgolini M. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005: resultados principales: Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina. Rev Argent Cardiol [Internet]. 2007 Feb [citado 2016 Oct 03]; 75(1): 20-29. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482007000100005&lng=es.
10. **Ministerio de Salud de la Nación. 2º Encuesta nacional de factores de riesgo 2009 para enfermedades no transmisibles. 2009.**
11. **Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud, 2005.**
12. **Norris SL, Zhang X.** Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database Syst Rev.** 2005; (1):CD004096.
13. **Halpern A, Mancini MC.** Diabetes: are weight loss medications effective?. **Treat Endocrinol** 2005; 4: 65-74.
14. Carvalho D, Cercato C, **Almeida MQ, Mancini MC, Halpern A.** Abordagem Terapêutica da Obesidade na Síndrome de Prader-Willi (SPW). Arq Bras Endocrinol Metab 2007; 51: 913-19.
15. **Mitler M, Haidukovic R, Erman M, Koziol J.** Narcolepsy. **J Clin Neurophysiol** 1990; 7: 93-118.
16. Champion E. Narcolepsy. N Engl J Med 2015; 373: 2654-62.
17. Pabón R, García de Gurtubay I, Morales G, Urriza J, Imirizaldu L, Ramos-Argüelles F. Narcolepsia: actualización en etiología, manifestaciones clínicas y tratamiento. An Sist Sanit Navar 2010; 33: 191-201
18. **Konofal E, Zhao W.** Pilot Phase II study of mazindol in children with attention deficit/hyperactivity disorder. **Drug Des Devel Ther** 2014; 8: 2321-32.
19. **Longo E.** Evaluación de la calidad de vida de niños con distrofia muscular progresiva de Duchenne. **Rev Neurol** 2007; 45: 81-7.
20. **Davidson C.** Developing Treatments for Stimulant Abuse: A Brief Overview. **East Asian Arch Psychiatry** 2016; 26: 52-9.
21. Behar, R. Anorexígenos: indicaciones e interacciones. Rev Chil Neuro-psiquiatr 2002; 40: p. 21-36.
22. Smith R., Innes J, Munro JF. Double-blind Evaluation of Mazindol in Refractory Obesity. **Br Med J** 1975; 3: 284 1.
23. Schwartz L. A Non-Amphetamine Anorectic Agent: Preclinical Background and a Double-Blind Clinical Trial. J Int Med Res 1975; 3: 328-32

24. Yoshida T, Sakane N, Umekawa T, Yoshioka K, Kondo M, Wakabayashi Y. Usefulness of mazindol in combined diet therapy consisting of a low-calorie diet and Optifast in severely obese women. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994; 14: 125-32.
25. Haddock C, Poston W, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 262-73
26. Negreiros I, Oliveira D, Figueredo MRO, Ferraz DLM, Souza LS, Moreira J et al. Perfil dos efeitos adversos e contraindicações dos fármacos moduladores do apetite: uma revisão sistemática. *Nutrire*.2011; 36: 137-60
27. Michelakis ED, Weir EK. Anorectic drugs and pulmonary hypertension from the bedside to the bench. *Am J Med Sci* 2001; 321: 292-99.
28. Slama G, Selmi A, Hautecouverture M, Tchobroutsky G. Double blind clinical trial of mazindol on weight loss blood glucose, plasma insulin and serum lipids in overweight diabetic patients. *Diabete Metab* 1978; 4: 193-9.
29. Inoue S. Clinical Studies with Mazindol. *Obesity Research* 1995; 3: 549S-52S.
30. Shindler J, Schachter M, Brincat S, Parkes JD. Amphetamine, mazindol, and fencamfamin in narcolepsy. *Br Med J* 1985; 290: 1167-70.
31. Alóe F, Cardoso Alves R, Araújo JF, Azevedo A, Bacelar A, Bezerra M et al. Brazilian guidelines for the treatment of narcolepsy. *Rev Bras Psiquiatr* 2010; 32: 305-14.
32. Nittur N, Konofal E, Dauvilliers Y, Franco P, Leu-Semenescu S, Cock VC et al. Mazindol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia refractory to stimulants: a long-term chart review. *Sleep Med* 2013; 14: 30-6.
33. Coakley J, Moorcraft J, Hipkin LJ, Smith CS, Griffiths RD, Edwards RH. The effect of mazindol on growth hormone secretion in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1551-7.
34. Zatz M; Rapaport D, Vainzof M, Pavanello Rde C, Rocha JM, Betti RT et al. Effect of mazindol on growth hormone levels in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Med Genet* 1988; 31: 821-33.
35. Desnuelle C, Serratrice G, N'guyen VK, Richelme C, Pinsard N et al. A therapeutic trial of mazindol versus placebo in Duchenne muscular dystrophy. A one-year follow-up study of 14 children. *Arch Fr Pediatr* 1989; 46): 759-65.
36. Griggs R, Moxley R, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Miller PJ et al. Randomized, double-blind trial of mazindol in Duchenne dystrophy. *Muscle & Nerve* 1990; 13: 1169-73.
37. Silva de Lima M, Oliveira Soares B, Reisser AA, Farrell M et al. Pharmacological treatment of cocaine dependence: a systematic review. *Addiction* 2002; 97: 931-49.
38. Castells X, Casas M, Pérez-Mañá C, Roncero C, Vidal X, Capellà D. Efficacy of Psychostimulant Drugs for Cocaine Dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 2. Art.No:CD007380. DOI: 10.1002/14651858.CD007380.pub3
39. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre el tratamiento de la dependencia de la cocaína. Guía de práctica clínica basada en la literatura científica del tratamiento de la dependencia de la cocaína. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Barcelona: Departamento de Salud, 2011.