

Daño valvular aórtico, mitral y tricuspídeo asociado con el uso crónico de fenfluramina y dexfenfluramina

William Kattah, Rafael Andrade, Mario Bernal, Fernando Vargas, Fernando Guzmán

Se presentan tres pacientes que consultaron a la sección de endocrinología de la Fundación Santa Fe de Bogotá para evaluación de la función tiroidea. Todos tenían diagnóstico de hipotiroidismo de varios años de evolución, tratado con medicamentos anorexiantes serotoninérgicos tipo fenfluramina o dexfenfluramina.

Los tres pacientes fueron de sexo femenino, de 58,34 y 44 años de edad, ninguna tenía historia de enfermedad valvular. El peso fue de 59,61 y 69 kg, con índices de masa corporal de 23, 24 y 26 kg/m²

respectivamente. Los pacientes 1 y 2 recibieron fenfluramina (60 mg/día) por nueve y siete años respectivamente y la 3 recibió dexfenfluramina por diez meses a dosis de 30 mg diarios por tener antecedentes de sobrepeso u obesidad. Se confirmaron en las pacientes 1 y 3 insuficiencia aórtica y mitral y en la 2 insuficiencia aórtica, mitral y tricuspídea. La paciente 1 requirió reemplazo valvular aórtico y mitral y la patología evidenció cambios compatibles con síndrome carcinoide.

Conclusiones: los tres casos sugieren la asociación del uso de fenfluramina y dexfenfluramina a largo y mediano plazo, con daños valvulares e insuficiencias mitral, aórtica y tricuspídea. El estudio histopatológico similar al del síndrome carcinoide en uno de los casos, reafirma la sospecha.

Introducción
El sobrepeso y la obesidad constituyen un verdadero problema de salud pública en la actualidad, tanto en los países desarrollados como en los países en vía de desarrollo. El National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) realizado en 1990, mostró una prevalencia de 33,4% en los Estados Unidos, calculando en 58 millones las personas que padecen dicha enfermedad (1), de las cuales 26 millones son hombres y 32 millones mujeres; datos similares se han encontrado en diversos países europeos. En Colombia existen algunos datos epidemiológicos en poblaciones como San Andrés y Pasto, donde se encontraron cifras similares de 38,3 y 38% respectivamente (2). Sin duda alguna los datos más significativos son los de algunas islas de Oceanía

Dr. William Kattah: Endocrinólogo, Jefe de la Sección de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna; Dr. Rafael Andrade: Patólogo, Jefe del Departamento de Patología; Dr. Mario Bernal: Cardiólogo, Jefe de la Sección de Cardiología, Departamento de Medicina Interna; Dr. Fernando Vargas: Cirujano Cardiovascular, Jefe de la Sección de Cirugía Cardíaca; Dr. Fernando Guzmán: Cirujano Cardiovascular, Sección de Cirugía Cardiovascular, Departamento de Cirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá.

como Nauru, Papua, Nueva Guinea y Mauricius (3), tan sólo comparables con las encontradas en los indios pima del estado de Arizona en los Estados Unidos (4), hoy por hoy consideradas las más altas del mundo, en donde la prevalencia llega hasta 60% de la población adulta. Estas cifras nos demuestran la magnitud del problema que lejos de mejorar tiende a empeorar en razón de que los factores etiológicos en el desarrollo de la obesidad no se han corregido. Por otra parte, el fracaso terapéutico de la obesidad llega a 90% y el éxito en el tratamiento de las complicaciones crónicas relacionadas como la hipertensión, diabetes y dislipidemia (5) es cada día mayor. Estos hechos hacen que día a día aumente el número de obesos, constituyendo lo que algunos autores consideran como la epidemia más grande del siglo.

Por estas razones las compañías farmacéuticas vienen desarrollando numerosas investigaciones buscando productos útiles como tratamiento único o complementario de la obesidad, utilidad que ha sido demostrada a corto plazo pero cuestionada a largo plazo (6). Sin embargo, muchos de estos medicamentos tienen efectos secundarios menores o mayores y algunas de ellas, a pesar de ser utilizadas por muchos años, solo últimamente han mostrado algunos efectos secundarios graves.

Recientemente Conolly (7) sugirió relación entre daño valvular aórtico, mitral y tricuspídeo, con el uso de un medicamento anorexiantes introducido en los Estados Unidos en 1996, con dos principios activos: fenfluramina

y fentermina (La fenfluramina viene siendo empleada en Colombia desde los años sesenta y la dexfenfluramina desde los años noventa). Su éxito inicial como ayuda en el tratamiento de la enfermedad fue tan grande que en 1996 se realizaron 18 millones de prescripciones a pesar de que la FDA no había aprobado su uso (8). Estos dos fármacos se venían utilizando de manera individual desde hace muchos años en Europa y en los Estados Unidos.

La fenfluramina se considera como un medicamento de tipo serotoninérgico y la fentermina como noradrenérgica. La primera estimula el centro de la saciedad y la segunda inhibe el centro del apetito, por lo cual conforma una mezcla que potencializa el efecto de disminución de peso comparativamente con el obtenido de manera individual por cada una de ellas (9).

Conolly (7) en su artículo original describió 24 pacientes manejados con fentermina y fenfluramina por $12,3 \pm 7,1$ meses (rango de 1 a 28), que presentaron daño valvular documentado por una imagen inusual de regurgitación en el ecocardiograma y a los cuales se les descartó cualquier causa conocida de valvulopatía. Hasta la fecha cinco de estas pacientes han sido intervenidas quirúrgicamente. El Dr. Graham de la FDA (10) en carta al editor del *New England Journal of Medicine* describe 28 casos adicionales informados a dicha institución, que habían utilizado esta mezcla.

Por otra parte la FDA recibió informes de dos casos con el uso aislado de fenfluramina, cuatro casos con el uso de dexfenfluramina y dos más con la mezcla.

La dexfenfluramina es el D-isómero de la fenfluramina con mayor selectividad por el sistema nervioso central. En resumen hasta el 28 de agosto de 1997 hay recolectados 60 casos de daño valvular, de los cuales 54 (90%) están relacionados con la combinación y seis con su uso aislado. El tiempo de uso en el informe de la FDA fue de diez meses (rango de 2 a 36), similar al informado por Conolly en la clínica Mayo. La dosis promedio del grupo de la clínica Mayo fue de $30,8 \text{ mg} \pm 8,5$ para la fentermina y de $56,5 \text{ mg} \pm 40$ para fenfluramina. La dosis informada por la FDA fue de 60 mg de fenfluramina (rangos de 20 a 120 mg). (7-10).

La patología en los pacientes intervenidos quirúrgicamente en la serie de Conolly (7) mostró macroscópicamente válvulas brillantes de color blanco, con una placa fibrótica formando un cascarón en las estructuras de las hojuelas valvulares y de las cuerdas tendinosas con arquitectura normal del anillo valvular, características similares a las del síndrome carcinoide o del daño valvular inducido por derivados de ergot como la ergotamina o la metisergida (11-13).

El mecanismo propuesto para explicar el desarrollo del daño valvular en el síndrome carcinoide es la gran afluencia de serotonina al corazón derecho a partir del hígado, la cual es degradada en su mayor parte en el pulmón, hecho que explica parcialmente el porqué su predilección por las válvulas de las cavidades derechas. Este mecanismo fisiopatológico es similar al producido por la ergotamina y la metisergida cuya estructura química es similar a

la serotonina y cuya acción farmacológica es agonista de esta sustancia. La fibrosis endocárdica producida por estos medicamentos es indistinguible de la encontrada en el carcinoide.

Presentación de los casos

Caso 1

Mujer de 58 años de edad, que consultó al servicio de urgencias de la Fundación Santa Fe de Bogotá el 17 de julio de 1997 por disnea progresiva clase funcional II a III, de dos semanas de evolución y dolor precordial tipo opresivo de dos horas de evolución acompañado de diaforesis y malestar general. Por estos síntomas se pensó en enfermedad coronaria sintomática e ingresó a la institución para estudio.

Como antecedentes de importancia tiene haber sufrido hipotiroidismo desde la adolescencia, tratado a lo largo de la vida con diversas dosis y presentaciones de hormonas tiroideas; antes de su ingreso recibía 240 microgramos de T4 y 60 microgramos de T3. Desde antes de su ingreso presentaba síndrome diarreico crónico, el cual cedió al disminuir la dosis de hormona tiroidea a 50 microgramos de T4 durante el periodo de hospitalización. Por otra parte presentó sobrepeso diez años antes (78 kg) por lo cual le fue formulada una tableta de fenfluramina (60 mg/día), la cual recibió por el lapso de nueve años. La historia clínica de ese periodo no tiene ningún dato sugestivo de enfermedad valvular. Tampoco hay antecedentes de fiebre reumática, aterosclerosis o enfermedad coronaria. Es además fumadora de un paquete de cigarrillos diarios durante diez años,

hasta la fecha de la histerectomía (10 años antes).

Al examen físico se encontró: TA: 190/70, FC: 80/mim, FR: 18/mim, Peso: 59 kg, talla: 1.59 m, índice de masa corporal (IMC): 23.41 kg/m²; pulsos amplios, saltones, apex hiperdinámico. Soplo sistólico mitral irradiado a apex y diastólico aórtico en región paraesternal izquierda. No se observaron signos de edema pulmonar ni de falla cardíaca derecha. El electrocardiograma mostró bloqueo de la rama izquierda del haz de His, diversos tipos de arritmia e hipertrofia ventricular izquierda. Un ecocardiograma mostró insuficiencia mitral moderada e insuficiencia aórtica severa con degeneración valvular aórtica y mitral. Se realizó cateterismo cardíaco que confirmó los hallazgos del ecocardiograma. Las arterias coronarias se encontraron sanas, hubo insuficiencia aórtica GIV y mitral G II. La fracción de eyección se informó en 50%, la presión en cuña fue de 19 mmHg y en la arteria pulmonar de 35/22 mmHg, ventrículo derecho el 32/5, aurícula derecha 5 mmHg, aorta de 205/90 mmHg y ventrículo izquierdo preangiografía 210/10 mmHg y postangiografía 210/20 mmHg. La junta quirúrgica recomendó tratamiento quirúrgico y se practicaron reemplazos aórtico y mitral con prótesis mecánicas y 106 minutos de clamp.

Después de múltiples arritmias que requirieron varios tipos de antiarrítmicos y varios episodios de cardioversión, entró en estabilización y recuperación satisfactoria. Durante el postoperatorio se suspendió la administración de T4 y un mes después se comprobó la presencia de hipotiroidismo primario leve

con niveles de TSH de 13,4 μ UI/mL y se reinició la hormona tiroidea de manera progresiva y lenta con el fin de evitar el desarrollo de arritmia cardíaca.

La patología informó enfermedad valvular aórtica y mitral similar, caracterizada desde el punto de vista macroscópico por la presencia de áreas de aspecto amarillento en la superficie de las valvas de la válvula aórtica y discreto engrosamiento. La válvula mitral mostró un ligero engrosamiento de las valvas y de las cuerdas tendinosas.

Para el estudio histológico se realizaron coloraciones de tricromo de Mason, elástica de Van Gieson y pentacrómico de Movat. Para comparar los aspectos histológicos de la lesión se procesaron válvulas aórticas, mitrales, tricuspídeas y pulmonares normales de dos pacientes fallecidos por causas diferentes de enfermedades cardiovasculares. Los hallazgos más importantes fueron el marcado engrosamiento de las valvas dado por una proliferación difusa de tejido fibroso subendotelial que forma una corteza alrededor de núcleo valvular, con ausencia de fibras elásticas y de infiltrado inflamatorio. La lámina elástica se encontró conservada en toda su extensión. Los cambios descritos son similares a los de las valvulopatías asociadas a síndrome carcinoide (Figuras 1 a 4). No se encontró evidencias de valvulopatía reumática ni de otro tipo de valvulopatía específica.

Caso 2

Mujer de 34 años de edad, quién consultó en septiembre de 1997 para evaluación y concepto sobre el uso a largo plazo de fenflu-

Daño valvular aórtico, mitral y tricuspídeo

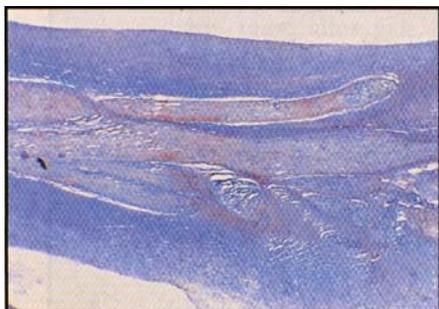


Figura 1. Coloración tricromo de Masson 5X caso 1. Núcleo valvular rodeado por cubierta de tejido colágeno denso.

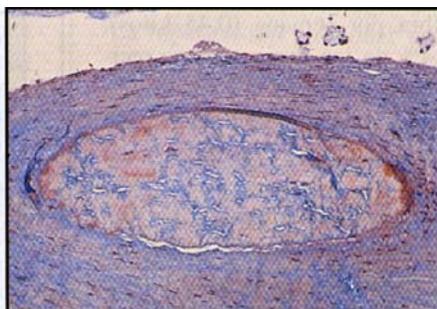


Figura 2. Coloración tricromo de Masson 10X caso 1. Magnificación de la anterior.

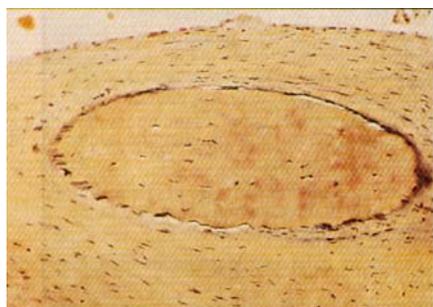


Figura 3. Coloración de pentaacrómico de Movat 10X caso 1. Preservación de la lámina elástica y ausencia de fibras elásticas a nivel del tejido fibroso subendocárdico.

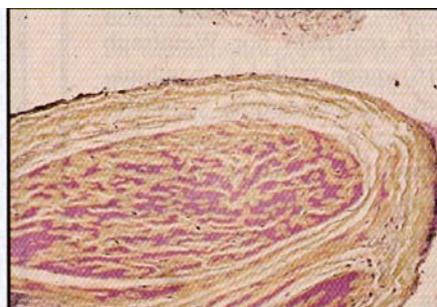


Figura 4. Válvula normal, pentaacrómico de Movat 5 X. Autopsia de paciente sin enfermedad cardiovascular. Hay preservación de la lámina elástica. Nótese la diferencia en el grosor del tejido conectivo que reviste el núcleo valvular.



Figura 5. Ecocardiograma. Caso 2. Dilatación de la aurícula y ventrículo izquierdos con regurgitación a través de la válvula mitral del ventrículo izquierdo hacia la aurícula izquierda.

ramina. Tenía historia de hipotiroidismo primario asociado a tiroiditis de Hashimoto desde los 15 años y antecedente de bocio difuso. Inició tratamiento con 240 microgramos de T4 y 60 microgramos de T3 diarios, con lo cual desarrolló hipertiroidismo y fue cambiada por levotiroxina 125 mcg, obteniendo niveles adecuados de TSH. Recibió tratamiento durante siete años con fenfluramina 60 a 120 mg/día por discreto aumento de peso. No se encontraron otros antecedentes de importancia para el desarrollo de valvulopatías

Examen físico: peso: 61 kilos, talla: 1,58 mt, IMC: 24,49 Kg/m², TA 120/80, FC: 88/min, FR:

18/min; soplo diastólico paraesternal izquierdo de tonalidad alta. La ventilación pulmonar fue normal, así como el resto del examen físico.

El ecocardiograma demostró insuficiencia aórtica GI, insuficiencia mitral y tricuspídea GI. El tamaño y la función del ventrículo izquierdo fue normal, con una fracción de eyección de 65% (Figura 5). Se hicieron las recomendaciones pertinentes para profilaxis de endocarditis bacteriana y se sugirió control periódico por cardiología.

Caso 3

Mujer de 44 años, quien consultó a la sección de endocrinología para concepto sobre la necesidad de tratamiento para hipotiroidismo, diagnóstico que le habían realizado en la adolescencia con base en el antecedente de sobrepeso, dificultad para disminuir de peso y pruebas de función tiroidea anormales. Recibió hormona tiroidea desde los 16 años en dosis y presentaciones diferentes y algunos medicamentos para adelgazar cuyo nombre no recordaba. Tiene historia de haber tomado dexfenfluramina (30 mg/día) desde enero hasta octubre de 1995, tiene antecedentes de preeclampsia en tres ocasiones. Al examen físico se encontró en buenas condiciones generales. Peso: 69 kilos, talla: 1,62 cm, IMC: 26.5 kg/m², FC 72 mim, FR 12 min, TA 130/94. Soplo diastólico paraesternal izquierdo más audible en cuarto espacio intercostal sin signos de falla cardíaca. Resto del examen dentro de límites normales.

El ecocardiograma mostró fracción de eyección de 70%, insuficiencia aórtica GI y mitral GI; cavidades auriculares y ventricu-

lares normales. Una nueva evaluación de función tiroidea fue normal, descartándose el diagnóstico de hipotiroidismo.

Discusión

El uso de medicamentos anorexiantes en el tratamiento de la obesidad se remonta al año de 1930 cuando un fármaco conocido con el nombre de dextroanfetamina, desarrollada inicialmente para el tratamiento de la narcolepsia, produjo de manera sorprendente disminución de peso como consecuencia de la reducción del apetito, iniciándose así una nueva era en el tratamiento de la obesidad.

La anfetamina fue el agente noradrenérgico disponible para el tratamiento de la obesidad, pero junto con la meta-anfetamina y la fenmetrazina evidenciaron serios efectos secundarios en especial en el sistema nervioso central, con severa excitación y una gran tendencia a desarrollar dependencia y necesidad de incrementar progresivamente la dosis hasta hacerla potencialmente letal. Numerosas manipulaciones químicas en su anillo y en la cadena lateral producían una marcada disminución de los efectos estimulatorios del sistema nervioso central y de su tendencia a la dependencia y al abuso. Estos medicamentos tienen un espectro de acción similar a la norepinefrina y por esta razón se conocen como noradrenérgicas (amphetamine-like drugs) (14); en la Tabla 1 se observan las más importantes.

Scoville (15) en su metaanálisis de estudios paralelos de 4.543 pacientes tratados con medicamento activo comparados con 3.182 que recibían placebo, encontró que bajaban más de una

libra por semana (0,45 kilos), 44% de los pacientes que recibían el medicamento, y sólo 26% de los pacientes con placebo. El promedio de pérdida de peso para los pacientes que recibieron el fármaco fue 0,23 kg (0,5 lb) más que los que recibieron placebo por espacio de cuatro semanas. La mayor parte de los trabajos informan diferencias entre placebo y medicamento de uno y 10 kg con seguimientos máximos de cuatro a 60 semanas. Es importante resaltar el trabajo realizado por Weintraub (16) quien utilizó la combinación de fentermina y fenfluramina por 28 semanas informando 9,7 kg más de pérdida de peso que el grupo placebo, razón por la cual fue promovido su uso en los años recientes.

La introducción de la fenfluramina, semejante química pero no farmacológicamente a las amfetaminas, abrió un nuevo capítulo en el manejo de la obesidad. La fenfluramina y su isómero de la dexfenfluramina actúan inhibiendo parcialmente la recaptación de serotonina y la liberación de ésta en las terminales nerviosas, en especial en el sistema nervioso central.

Bray, en 1993, fue claro en afirmar que la combinación de medicamentos de acción serotoninérgica y noradrenérgica se encuentra plenamente justificada, ya que se complementan. Las serotoninérgicas estimulando el núcleo ventromedial del hipotálamo e incrementando la saciedad y las noradrenérgicas inhibiendo el núcleo lateral del hipotálamo y disminuyendo el apetito. La utilidad de la fenfluramina y la dexfenfluramina ha sido informada en varios trabajos a largo plazo (hasta de un

Grupo II	
D-L anfetamina	Benzedrina
Methamfetamina	Desoxin
Phenmetrazine	Preludin
Dextroanfetamina	Dexedrine
Grupo III	
Phendimetrazine	Plegine
Benzphetamine	Didrex
Chlorphentermine	Pre-State
Clortermine	Voranil
Mazindol	Sanorex
Grupo IV	
Fenfluramina	Pondimin-Grazillan
Dexfenfluramina	Diomeride-Redux
Diethylpropion	Tenuate-Tepani
Phentermine	Ionamina-Fastin
Clobenzorex	Asenlix
Grupo II. Prescripción escrita. Prescripción telefónica sólo de emergencia, seguida por prescripción debidamente firmada. Control de las cuotas de producción. No se acepta nuevo despacho de medicamentos sin fórmula.	
Grupo III. Pueden ser ordenadas por prescripción y telefónicamente. Se aceptan cinco despachos de medicamento sin fórmula.	
Grupo IV. Similar al III pero no requieren informes a la FDA.	

Tabla 1. Principales medicamentos anorexígenos utilizados en los Estados Unidos y otros países.

año). Entre ellos vale la pena resaltar el ensayo internacional con dexfenfluramina (17), a largo plazo en obesidad, en el cual se demostró su mayor eficacia en la disminución de peso, comparada con el placebo, pero con mayor cantidad de efectos adversos menores.

La molécula de fenfluramina es originaria de la compañía francesa Servier y se encuentra en el mercado mundial desde hace más de 30 años. En los años 80 Wurtman (18,19) descubrió que la dexfenfluramina disminuía el apetito por modificación del comportamiento alimentario, el cual está controlado fundamentalmente por los niveles hipotálamicos de serotonina y conducía a una reducción selectiva del consumo de carbohidratos y grasas, manteniendo la ingesta de proteínas en parámetros normales y estimulando globalmente la saciedad. Es importante comentar que se venía usando en numerosos países de Europa, Asia, Africa y Latinoamérica desde 1990.

Dada la magnitud del problema de la obesidad en el mundo, se calcula que cerca de 70 millones de personas han recibido alguno de estos medicamentos en 85 países en los últimos 35 años.

La fenfluramina y la dexfenfluramina producen efectos secundarios, como sequedad de la boca, diarrea, cansancio, somnolencia, cefalea y depresión hasta en 20% de los pacientes, los cuales son reversibles con la suspensión. Sin embargo, efectos secundarios mayores que comprometían seriamente la salud de los pacientes comenzaron a ser descritos en los últimos años: hipertensión pulmonar y daño en las válvulas cardíacas.

La hipertensión pulmonar asociada al uso de anorexiantes fue informada en 1960 cuando se encontró una epidemia en Suiza, Alemania y Austria, por el empleo de fumarato de aminorex (20). En 1990 algunos investigadores franceses publicaron varios casos de hipertensión pulmonar en pacientes que habían utilizado fenfluramina (21, 22). Abeheim en 1996 informó riesgo relativo indirecto de 23, para hipertensión pulmonar al comparar un grupo de pacientes en tratamiento por más de tres meses con dexfenfluramina, con la población general (23) y describió como factores de riesgo antecedentes familiares de hipertensión pulmonar, partos recientes, SIDA, cirrosis hepática y adicción a la cocaína. Entonces la incidencia de hipertensión pulmonar era de 1:500.000 por año. A pesar de tener pleno conocimiento de esta situación, la FDA la aprobó en 1996 para el tratamiento de la obesidad en los Estados Unidos, argumentando que el beneficio que se obtenía era mayor que el riesgo de presentar esta complicación. Recientemente Mark informó un caso de hipertensión pulmonar irreversible y fatal en una mujer de 29 años que recibió 10 mg de fenfluramina cada ocho horas y 15 mg de fentermina, que se suspendieron a los 23 días por síntomas de dificultad respiratoria y de falla cardíaca que causó la muerte seis meses más tarde (24). La patología mostró severa hipertensión pulmonar con proliferación de la media y la íntima de la mayoría de las arterias pulmonares, se observó arteritis necrosante y necrosis fibrinoide de la pared vascular con extensa hemorragia. Las dos

primeras lesiones pueden ser reversibles pero la arteritis necrosante y la necrosis fibrinoide son irreversibles. La hipótesis para explicar esta complicación es el efecto vasoconstrictor de la serotonina sobre las arterias pulmonares, al interferir el flujo de potasio por bloqueo de sus canales (25).

El desarrollo de lesiones valvulares cardíacas con anorexígenos serotoninérgicos descrito en agosto de 1997 y su recimiento reciente es debido a los siguientes factores: 1) La amplia aceptación de estos fármacos en los Estados Unidos con una gran población expuesta al riesgo y quizás el abuso en su prescripción. 2) El uso por tiempo más prolongado y 3) La administración concomitante con noradrenérgicos anorexiantes y la potencialización de sus efectos. Es importante recalcar que la estructura del aminorex, la fenfluramina, la fentermina y la anfetamina es similar (Figura 6) y su uso combinado podría potencializar sus efectos tóxicos. Nuestras pacientes presentaron daños valvulares múltiples y cuadros de insuficiencia con características similares a los informados en las series de Conolly y Graham (7-10) pero con la diferencia que en dos de ellas son consecuentes al tratamiento a largo plazo con fenfluramina sola (84 y 108 meses) con dosis de 60 mg diarios en promedio y en una de ellas a la ingesta de dexfenfluramina por seis meses (recomendación máxima de tres meses) en dosis de 30 mg. Esto demuestra que estos medicamentos pueden desencadenar los daños valvulares tanto a mediano como a largo plazo y de manera independiente de la com-

binación con noradrenérgicos. Cannistra (26) informa un caso de daño valvular mitral con el uso aislado de dexfenfluramina. Estos hechos alertan no sólo a los endocrinólogos y cardiólogos sino a la comunidad médica general, ya que son muchos los pacientes que vienen recibiendo estos tratamiento de manera prolongada y en ocasiones inapropiada, debido al afán del paciente por bajar de peso y del médico de complacerlo sin implementar otras terapias como la obtención de un hábito alimentario adecuado.

El diagnóstico confirmado de hipotiroidismo en dos de nuestras pacientes lo consideramos incidental y no relacionado con la etiología del daño valvular, ya que la lesión valvular asociada a enfermedad tiroidea ha sido descrita en pacientes hipertiroideos con enfermedad de Graves (27), es exclusivamente mitral y está caracterizada por prolapso valvular que en escasas ocasiones puede desencadenar insuficiencia y la característica patológica es la degeneración mixomatosa de la válvula (27). Está presente hasta en 40% de los pacientes con enfermedad de Graves (27) y hasta en 20% de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto (28).

El Laboratorio Servier de manera responsable por demás, anunció la suspensión de la venta de estos fármacos y el inicio de las investigaciones pertinentes para comprobar si existe relación entre su uso y el desarrollo de la patología valvular, así como los factores de riesgo que las podrían precipitar y crítica a la FDA porque los estudios fueron llevados a cabo sin grupo control, lo cual no permite comprobar

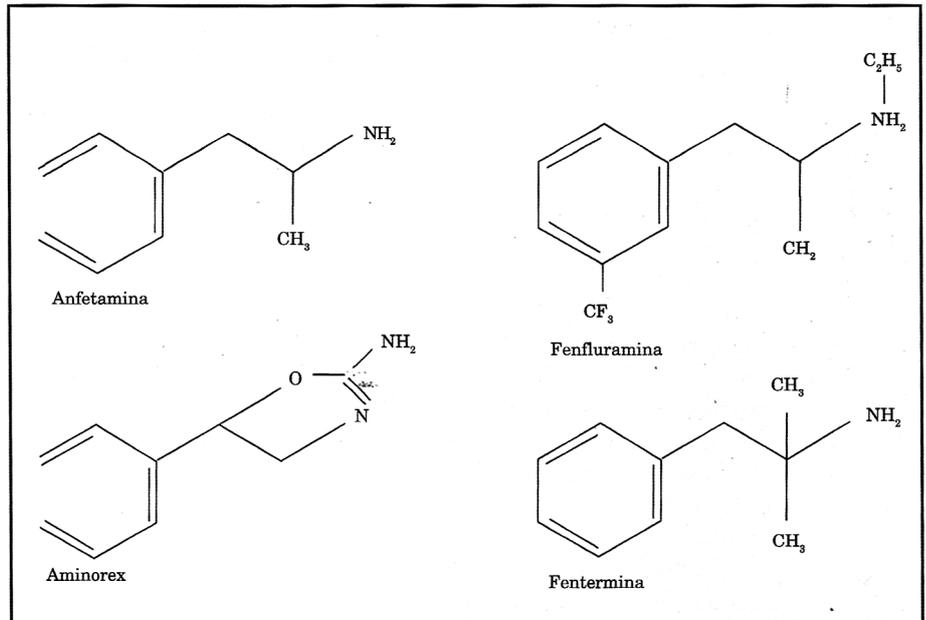


Figura 6. Estructura química de la amfetamina y algunos de sus derivados.

sino sugerir que sean la causa del problema; esto sería aplicable a los dos casos que presentamos en los cuales el uso prolongado de fenfluramina y a mediano plazo de dexfenfluramina es sugestivo de ser causante de las lesiones valvulares encontradas, pero no constituye una prueba inequívoca. Por lo pronto deberemos estar a la expectativa de los resultados de las investigaciones y abstenernos de formular estos medicamentos que sin lugar a duda eran una herramienta importante en el manejo de algunos pacientes con obesidad. Por otra parte la asociación entre serotoninérgicos y el desarrollo de enfermedad valvular nos alerta sobre el uso de otros medicamentos que también lo son aunque su mecanismo de acción difiere de la fenfluramina y la dexfenfluramina. Se trata de la fluoxetina y de la sertralina usadas ampliamente y universalmente en el tratamiento de la depre-

sión. Ambas, pero especialmente la fluoxetina (29), han sido utilizadas en el tratamiento de la obesidad por la disminución del apetito que producen.

Summary

AIM: We report three cases of valvular heart disease associated with the use of fenfluramine and dexfenfluramine with the development of aortic, mitral and tricuspid valvular insufficiency. **Methods:** We studied patients attending the endocrinology outpatient clinic of Fundación Santa Fe de Bogotá. These patients were referred to evaluate thyroid function because they had the diagnosis of chronic clinical hypothyroidism. They had been on anorexic drugs like fenfluramine and dexfenfluramine for several years. A complete history, clinical examination and specific test were performed. **Results:** All patients were females. They were 58, 34 and 44

years old. There were no history of previous heart disease. Body mass index was 23,24 and 26 respectively. The first patient took 60 mg of fenfluramine R for 9 years, the second 60 mg of fenfluramina R for 7 years old and the third dexfenfluramine 30 mg for 10 months. At the physical exam. signs of valvular heart disease were found in all patients. An echocardiogram revealed aortic and mitral valvular insufficiency in the first patient; aortic, mitral valvular heart disease in the third patient. Of these, the first patient underwent open heart surgery for valve replacement. The pathology suggests changes compatible with carcinoid syndrome.

Conclusion: the cases suggest an association between valvular heart disease and the chronic use of fenfluramine or dexfenfluramine. The histopathology of carcinoid syndrome in one of the cases suggest serotonergic action by these drugs on valvular structure.

Referencias

1. **Kucumarski R, Flegal K, Campell S, Johnson C.** Increasing prevalence of overweight among US adults. The National health and nutrition examination surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994;272: 205-221.
2. **Suárez M, López de Mesa C (Ed).** San Juan de Pasto, Archipiélago de San Andrés y Providencia y Santa Catalina. Factores de Riesgo Cardiovascular. Ministerio de Salud. República de Colombia. Santafé de Bogotá. 1994
3. **Dowse G, Hodge A, Zimmet P.** Paradise lost: obesity and diabetes in Pacific and Indian ocean populations. Anderson A, Bouchard C, Lau D Leiter L and Mendelson R, (eds), London: John Libbey Company; 1996: 227-238.
4. **Knowler WC, Pettit DJ.** Saad MF, Bennet PH. Diabetes mellitus in the Pima Indians: incidencia, risk factors and pathogenesis. *Diabetes Metab Res* 1990; 6: 1-27
5. **Williamson D.** What is the incidence of obesity? in Progress in obesity research. Anderson A, Bouchard C, Lau D Leiter L and Mendelson R, (eds). London: John Libbey Company; 1996: 751-756.
6. **Curfman G.** Dieta pills redux. *New Eng J Med* 1997; **337**: 629-630.
7. **Connolly H, Crary J, McGoan M, et al.** Valvular heart disease associated with fenfluramine phentermine 1997; **337**: 581-588.
8. **Lavin D, Moore S.** ¿Regresarán las píldoras para adelgazar? *The Wall Street Journal Americas.* Sept 1997.
9. **Bray G.** Use and abuse of appetite suppressant drugs in the treatment of obesity. *Annal of Inter Med* 1993; **119(7 pt2)**: 707-713.
10. **Graham D.** Further Cases of valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337: 635-636.
11. **Redfield MN, Nicholson WJ, Edwards WD, Tajik AJ.** Valve disease associated with ergot alkaloid use: ecocardiographic and pathologic correlations. *Ann Intern Med* 1992; **117**: 50-52.
12. **Robiolio PA, Rigolin VH, Wilson JS, et al.** Carcinoid heart disease: Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation* 1995; **92**: 790-795.
13. **Pellika PA, Tajik AJ, Khandherian BK et al.** Carcinoid heart disease: Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993; **87**: 1188-1196.
14. **Garrow JS.** Treatment of Obesity. *Lancet* 1992; **340**: 408-413.
15. **Seoville.** Review of amphetamine-like drugs by the Food and Drug Administration: Clinical data and value judgements. In: Bray GA, ed. Obesity in Perspective. DHEW pub No.(NIH 75-708). Washington, DC:US Government Printing Office / 1975: 445-3
16. **Weintraub M, Hasday JD, Mushlin AI and Lockwood DH.** A double-blind clinical trial in weight control: use of fenfluramine and phentermine alone and in combination. *Arch Inter Med* 1984; 1143-1148.
17. **Guy-Grand B, Apfelbaum M, Crepaldi G, Gries S, Lefebvre P, Turner P.** International trial a long-term dexfenfluramine in obesity. *Lancet* 1989: 1142-1145.
18. **Wurtman J, Wurtman R.** Fenfluramine and others serotonergic drugs depress food intake and carbohydrate consumption while sparing protein consumption. *Current Medical Research Opinion.* 1979: 28-33.
19. **Wurtman J, Growdon J, Henry P Lipscomb A and Zeisel S.** Carbohydrate craving in obese people: Suppression by treatment is affecting serotonergic transmission. *International Journal of Eating Disorders* 1981; 1: 2-11.
20. **Gurtner HP.** Aminorex and pulmonary hypertension. *Corvasa* 1985; **271:27**:160-171.
21. **McMurray J, Bloomfield P, Miller HC.** Irreversible pulmonary hypertension after treatment with fenfluramine use. *BMJ* 1986; **292**: 239-240.
22. **Brenot F, Herbe P, Petitpretz P, Parent F, Duroux P, Simonneau G.** Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. *Br Heart J* 1993; **70**: 537-541.
23. **Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al.** Appetite suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; **335**:581-588.
24. **Mark E, Patalas E, Chang H.** Fatal pulmonary hypertension associated with short-term use of fenfluramine and phentermine. *N Engl J Med* 1997; **337**: 602-606.
25. **Weir EK, Reeve HL, Huang JM, et al.** Anorexic agents aminorex, fenfluramine and dexfenfluramine inhibits potassium in a rat pulmonary vascular smooth muscle and cause pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1996; **94**: 2216-2220.
26. **Cannistra L, Davis S, Bauman A.** Valvular heart disease associated with dexfenfluramine. *New Engl J Med* 1997; **337**: 636.
27. **Chaninick B, Adlin V, Marks A, et al.** Hyperthyroidism and mitral-valve prolapse. *New Engl J Med* 1981; **305**: 497-500.
28. **Orrego A, Correa J, Echeverri MC, Orozco B, Uribe F, Latorre G.** Asociación de Tiroiditis de Hashimoto con Prolapso de Válvula Mitral en 67 pacientes. *Acta Med Colomb.* 1990; **15 No 4 Supl**: 219.
29. **Darga LL, Carroll Michals L, Botsford SJ, Lucas CP.** Fluoxetine's effect on weight loss in obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1991; **54**: 321-325.