



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

**PERFIL DE RIESGOS EN SUPLEMENTOS
DIETARIOS PARA LA REDUCCIÓN DE PESO
CON INGREDIENTES FARMACÉUTICOS**

Luisa Fernanda Hoyos Herrera

Ligia Sofía López Arango

Universidad de Antioquia

Facultad De Ciencias Farmacéuticas Y Alimentarias.

Medellín

2021



Perfil de riesgos en suplementos dietarios para la reducción de peso con ingredientes farmacéuticos ocultos en Colombia

Luisa Fernanda Hoyos Herrera

Ligia Sofía López Arango

Trabajo de monografía presentado como requisito para optar al título de Especialista en Sistemas de Gestión de Calidad e Inocuidad Agroalimentaria

Asesora

Carla María Blanco Lizarazo

Ingeniera de Alimentos, Doctora en Biociencias

Universidad de Antioquia

Facultad De Ciencias Farmacéuticas Y Alimentarias

Especialización en Sistemas de Gestión de Calidad e Inocuidad Agroalimentaria.

Medellín

2021

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN	3
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
3. JUSTIFICACIÓN	9
4. OBJETIVOS	11
4.1 Objetivo general	11
4.2 Objetivos específicos	11
5. ESTADO DEL ARTE	12
6. MARCO TEORICO	16
6.1 Clasificación de los suplementos para reducción de peso acorde con su mecanismo de función	17
6.2 Clasificación por función de los medicamentos ocultos en suplementos dietarios	17
6.2.1 Supresores de apetito	17
6.2.2 Laxantes	17
6.2.3 Vasoactivos	18
6.2.4. Antidepresivos	18
6.2.5. Esteroides anabólicos	18
6.3 Metodologías de evaluación de efectividad de los suplementos dietarios	19
6.4 Metodologías de seguridad de efectividad de los suplementos dietarios	20
6.5 Metodología de perfil de riesgo	21
6.5.1 Identificación del peligro	22
6.5.2 Caracterización del peligro	22
6.5.3 Evaluación de la exposición	23
6.5.4 Caracterización del riesgo	23
7. METODOLOGÍA	25
8. RESULTADOS	27
8.1 Identificación los peligros en suplementos dietarios para bajar de peso en Colombia para su priorización	27
8.2 Perfil de riesgo de sibutramina usada como ingrediente oculto en suplementos dietarios para pérdida de peso en Colombia	36
8.2.1 Identificación del peligro	36

8.2.1.1 Sibutramina	36
8.2.1.2 Suplementos dietarios para reducción de peso	37
8.2.1.3 Proceso de elaboración de suplementos dietarios	38
8.2.1.4 Consumo de suplementos dietarios	39
8.2.1.5 Normativa para sibutramina en suplementos dietarios	41
8.2.2 Caracterización del peligro	42
8.2.2.1 Farmacocinética	43
8.2.2.2 Caracterización de la población expuesta	43
8.2.2.3 Análisis de dosis – respuesta.....	44
8.3 Propuesta preliminar de la evaluación de la exposición y caracterización del riesgo para ingesta de sibutramina como fármaco oculto en suplementos dietarios	44
9. CONCLUSIONES.....	47
10. RECOMENDACIONES	48
11. AGRADECIMIENTOS.....	50
12. REFERENCIAS	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Alertas sanitarias por año emitidas por Invima entre enero 2017 a febrero de 2021 para suplementos dietarios enfocados en la reducción de peso.....	28
Figura 2. Diagrama de árbol - Prevalencia Sibutramina	34
Figura 3. Diagrama de árbol - métodos de detección sibutramina	33
Figura 4. Estructura química del hidrocloreuro de sibutramina	37
Figura 5. Diagrama de flujo proceso de elaboración de suplementos dietarios	39
Figura 6. Consumo de suplementos Suramérica.....	40
Figura 7. Formas de comercialización de suplementos dietarios en Colombia	41

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resultados de la búsqueda sistemática del fármaco sibutramina con la ecuación de búsqueda.....	29
Tabla 2. Información obtenida en la búsqueda sistemática de bibliografía	31
Tabla 3. Contexto normativo de suplementos dietarios mundial y local	41
Tabla 4. Pesos y estaturas promedio de colombianos para clasificación por categoría de peso.....	45
Tabla 5. Resultados de simulación de Montecarlo	46

RESUMEN

Debido al impacto psicosocial y de salud ocasionado por el sobrepeso y la obesidad, así como la dificultad de mantener hábitos de vida saludables y la expectativa de perder peso fácilmente, la población recurre a menudo a productos de venta libre como los suplementos dietarios que representan el 39% de la lista de suplementos contaminados de la FDA, que han sido adulterados con agentes de diversos mecanismos de acción como la supresión del apetito, estimulantes, antidepresivos, diuréticos y laxantes, los cuales no son declarados en las etiquetas o su uso no es permitido, generando riesgo en la salud de los consumidores por los efectos adversos que pueden incluir: diarrea crónica y estreñimiento, deshidratación hipopotasemia, acidosis metabólica y otros desequilibrios electrolíticos, arritmia cardíaca, ictus hemorrágico e isquémico, hepático, falla renal, entre otros.

Teniendo en cuenta lo anterior se contruye un perfil de riesgo para la sibutramina, ya que es el fármaco de mayor uso como adulterante en Colombia, basado en la revisión de la literatura y datos de las alertas sanitarias, emitidas por el INVIMA. Finalmente se evidencia que el promedio de sibutramina oculta en suplementos dietarios consumidos por la población es de 21,4mg/día, lo que supera la dosis diaria recomendada para su consumo de 10 mg/día cuando era aprobada para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso, generando un riesgo en la salud de los consumidores, especialmente aquellos que sufren enfermedades de base cardiovasculares y neuropsiquiaticas

Palabras Clave: Suplemento dietario, adulterantes, sibutramina, perfil de riesgo.

ABSTRACT

The psychosocial and adverse health effects caused by overweight and obesity, difficulty maintaining a healthy lifestyle, and the expectation of quickly losing weight, drive people to look for over-the-counter products and dietary supplements that promise rapid results. These products represent 39% of the FDA's list of contaminated supplements, which have been adulterated with agents of various mechanisms of action such as appetite suppression, stimulants, antidepressants, diuretics, and laxatives. Furthermore, they are not allowed for consumption and rarely display labels with nutritional facts, which risk consumers' health as a result of that adverse effects that may include: chronic diarrhea and constipation, hypokalemic dehydration, metabolic acidosis, and other electrolyte imbalances such as cardiac arrhythmia, hemorrhagic and ischemic stroke, liver and kidney failure, among others.

Taking into consideration the above mentioned points, a risk profile for sibutramine is constructed as it is among most commonly used drugs as an adulterant in Colombia, based on review literature and data from the health alerts issued by INVIMA. Finally, it is evident that the average amount of sibutramine in dietary supplements consumed by the population is 21.4 mg/day, which exceeds the recommended daily consumption of 10 mg/day for treatment of overweight and obesity—generating a risk on consumers' health, especially in those suffering cardiovascular and neuropsychiatric diseases.

Key Words: Dietary supplement, adulterants, sibutramine, risk profile.

1. INTRODUCCIÓN

La dificultad en la adopción de hábitos alimenticios saludables y estilos de vida sedentarios, propician el desarrollo de obesidad muchas veces asociada a deficiencias nutricionales. De acuerdo con la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional (ENSIN) de 2015 uno de cada tres jóvenes y adultos entre los 18 y los 64 años tiene sobrepeso (37,7%), mientras que uno de cada cinco es obeso (18,7%). Asimismo, la obesidad es más frecuente en las mujeres (22,4%) que en los hombres (14,4%) (*Instituto Colombiano de Bienestar Familiar [ICBF], 2015*).

Adicionalmente la expectativa de perder peso fácilmente induce por error a la búsqueda de métodos que ayuden con la pérdida de peso “sin esfuerzo”, los cuales no promueven la generación de hábitos de vida saludables. De esta manera, se fomenta el consumo de suplementos dietarios, los cuales se encuentran acompañados de publicidad que les atribuye efectos “milagrosos” como disminuir de peso, mejorar la salud o evitar el envejecimiento. Sin embargo, estos beneficios se fundamentan en un escaso o nulo apoyo científico (Mousinho et al., 2014). Los cuales son comercializados a través de internet y en venta directa en tiendas especializadas. De esta manera, por su alta publicidad en las redes sociales han incrementado su penetración en el mercado, para el 2019 las ventas al consumidor final fueron aproximadas a \$274.300 millones (Portafolio, 2019).

La Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) ha detectado cientos de productos que se venden como suplementos dietarios, que contienen ingredientes activos¹ usados en medicamentos de forma oculta, que han sido retirados del mercado, o con compuestos que no han sido estudiados en seres humanos (FDA, 2018). De esta manera, en un estudio realizado en Irán en 2017, sobre 160 suplementos alimenticios a base de hierbas para bajar de peso, encontraron que más del 50% de estos suplementos estaban contaminados con seis ingredientes farmacéuticos activos como: sibutramina, sildenafil, fenolftaleína, fluoxetina y la lorcaserina (Dastjerdi et al., 2018).

Adicionalmente, Tuckery, Jenna et al. (2018) identificaron en Estados Unidos en 2017 que los ingredientes farmacológicos más comunes detectados en suplementos dietéticos adulterados y comercializados para la pérdida de peso, fueron la sibutramina y sus análogos, y el laxante fenolftaleína. Donde, se detectó sibutramina en 269 de 317 suplementos de pérdida de peso (84,9%), análogos de sibutramina en 20 de 317 (6,3%) y fenolftaleína en 75 de 317 (23,7%). La

¹ Los componentes que hacen que una medicina sea eficaz contra una enfermedad específica.

sibutramina y la fenolftaleína fueron retiradas del mercado estadounidense por la FDA en 2010 y 1999, respectivamente. Asimismo, se encontró fluoxetina, un antidepresivo recetado de la misma clase de medicamentos que la dapoxetina en 17 de 317 productos (5,4%). Igualmente, se encontró sildenafil o uno de sus análogos en 12 de 317 suplementos (3,8%), efedrina que es un estimulante que aumenta la presión arterial, en 2 de 317 suplementos (0,6%) y 16 de 317 (5%) suplementos contenían otros fármacos como bumetanida, cetilistat, diclofenaco, dimetilamilamina, fenfluramina, fenproporex, furosemida, lorcaserina, orlistat, fenitoína, propranolol, rimonabant y un diurético no especificado. En total, se determinó que 80 de 317 suplementos de pérdida de peso estaban adulterados (25,2%).

En Colombia, desde el año 2017 al mes de marzo del 2021 se han generado 39 alertas sanitarias por parte del Instituto Nacional de Vigilancia y Control de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) que corresponden a suplementos dietarios que: contienen sustancias no declaradas en los ingredientes, compuestos con efectos adversos a la salud y que no cuentan con autorización sanitaria para su comercialización, lo que los convierte en un riesgo para la salud del consumidor (INVIMA, 2021).

Las decisiones de las personas frente a la adquisición y consumo de productos como los suplementos dietarios, tiene significativas repercusiones sobre la salud pública. Por ello la importancia de ejercer inspección, vigilancia y control sobre su publicidad con el fin de garantizar que la información que llegue a los consumidores sea la apropiada y así favorecer a una adquisición y consumo certero de los mismos (INVIMA, 2012). En consecuencia, para su comercialización y fabricación se debe dar cumplimiento al Decreto 3863, 2008, donde se solicita al fabricante el soporte bibliográfico, toxicidad o presentación de los estudios de toxicidad elaborados sobre el producto, si es del caso; y referencia a publicaciones y estudios de carácter científico disponibles con sus respectivas copias y traducido al castellano, para la evaluación de un nuevo ingrediente, aditivo o sustancia. Sin embargo, de acuerdo a las alertas sanitarias emitidas por el INVIMA entre los años 2017 y 2021, estos requisitos no se están cumpliendo a cabalidad y se distribuyen incluso sin Registro Sanitario.

El INVIMA posee una base de datos de libre acceso a través de Internet en la que se presentan las alertas sanitarias de los productos de su competencia, y se convierte en una herramienta que permite la búsqueda especializada y el desarrollo de estudios desde la perspectiva de la Autoridad Sanitaria. Para esto, se realizó una búsqueda en la base de datos www.invima.gov.co; servicio de alertas sanitarias e informes de seguridad- medicamentos y

productos biológicos, entre el año 2017 a febrero 2021, en las cuales se han generado 39 alertas sanitarias, que corresponden a suplementos dietarios para la pérdida de peso que: contienen sustancias no declaradas en los ingredientes, compuestos con efectos adversos a la salud y/o que no cuentan con autorización sanitaria para su comercialización, lo que los convierte en un riesgo para la salud del consumidor. Por otro lado, el consumidor también juega un papel importante en el consumo seguro de suplementos dietarios, ya que debe indagar acerca del origen y los ingredientes del producto que va adquirir, adicional verificar si el laboratorio y el vendedor cumple con los requisitos legales para su distribución y comercialización, haciendo uso de herramientas como la plataforma del INVIMA para la consulta del registro sanitario (INVIMA, 2021).

De acuerdo con los ingredientes identificados en las alertas sanitarias, se propone la aplicación del perfil de riesgos, que favorece una toma de decisiones en concordancia con los riesgos para la salud pública existentes, así como, la evaluación sistemática de los impactos probables de las medidas concretas elegidas para gestionar esos riesgos. El análisis de riesgos es una disciplina sistemática que fomenta perspectivas amplias “desde la producción hasta el consumo”, la recopilación de datos heterogéneos (por ejemplo, sobre los riesgos y las opciones de gestión de riesgos) y un análisis completo de las alternativas; es un proceso abierto en que se incluye la intervención de todas las partes afectadas por el riesgo o por las medidas (Organización mundial de la salud [OMS], 2007).

En sus “Principios de aplicación práctica para el análisis de riesgos aplicables en el marco del Codex Alimentarius”, la comisión ha indicado que el análisis de riesgos debería: i) seguir un planteamiento estructurado, con tres componentes distintos, evaluación de riesgos, gestión de riesgos y comunicación de riesgos; ii) estar basado en los conocimientos científicos disponibles de la máxima calidad; iii) aplicarse de manera sistemática, por ejemplo, a los peligros de diferentes tipos y de un país a otro; iv) llevarse a cabo en un proceso abierto, transparente y bien documentado; v) ser claro en lo que respecta a su tratamiento de la incertidumbre y la variabilidad, y iii) evaluarse y revisarse según convenga teniendo en cuenta la nueva información disponible (OMS, 2007).

El objetivo de esta monografía es construir un perfil de riesgos en suplementos dietarios para la reducción de peso adulterados con fármacos ocultos y prohibidos, basado en la revisión de la literatura y datos de las alertas sanitarias, emitidas por el INVIMA, e identificar si preliminarmente suscita un riesgo en salud pública para la población en Colombia. De esta

manera, realizar la construcción de recomendaciones para su consumo y vigilancia por parte de las entidades regulatorias.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido al impacto médico y psicosocial de sobrepeso, así como la dificultad de mantener hábitos de vida saludables (dieta y actividad física), las personas recurren a menudo a productos de venta libre como los suplementos dietarios (Saper et al., 2004). Estos son consumidos para hacer más eficiente el logro de objetivos y mejoras en la salud, tales como pérdida de grasa, ganancia de masa muscular, protección del sistema inmune, alimentación balanceada, aumento de energía entre otros (Cuesta & Segrera, 2018) para lograr estos resultados, los fabricantes usualmente agregan medicamentos farmacéuticos, los cuales no son declarados en las etiquetas o su uso no es permitido, generando riesgo en la salud de los consumidores por sus efectos secundarios. Los suplementos dietéticos para bajar de peso representan el 39% de la lista de suplementos contaminados de la FDA y han sido adulterados con agentes de diversos mecanismos de acción como la supresión del apetito, estimulantes, antidepresivos, diuréticos y laxantes. Los efectos adversos en salud pueden incluir: diarrea crónica y estreñimiento, deshidratación hipopotasemia, acidosis metabólica y otros desequilibrios electrolíticos, arritmia cardíaca, ictus hemorrágico e isquémico, hepático, falla renal, entre otros (Austin et al., 2017). De igual manera, aquellas personas que consumen medicamentos para el tratamiento de enfermedades y al mismo tiempo suplementos dietarios adulterados, corren el riesgo de generar interacciones farmacológicas, con posibles efectos adversos (Franco & Maldonado, 2013).

Los suplementos dietarios son un mercado creciente en Colombia, para el 2019 las ventas al consumidor final fueron aproximadas a \$274.300 millones de pesos colombianos. Además, se estima en 2024, que las ventas de estos productos crecerían 22,2% y totalizarían \$335.200 millones de pesos colombianos. Este mercado está en aumento en América Latina, donde para el 2019 las ventas fueron aproximadas de \$2.748 millones de dólares, lo cual representaría una variación de 50,7% comparado con el dato de 2014. El monto aproximado de este mercado en la región a 2024 sería de \$3.142 millones de dólares. Una de las razones que explicarían el crecimiento de este mercado en el país, de acuerdo con un estudio realizado por Nielsen (empresa dedicada a la investigación de mercados) para la cámara farmacéutica de la Andi, es la relación directa entre el uso de estos suplementos dietarios y la práctica de hábitos de vida saludable que estarían tomando mayor relevancia entre los colombianos. El estudio de 2019, encuestó a 806 personas entre 18 y 64 años en seis regiones del país, arrojando que el 66% de estos ha usado suplementos dietarios (Revista Portafolio, 2019).

De acuerdo a la dinámica de crecimiento del consumo de estos productos, el INVIMA, realiza la vigilancia y control de estos suplementos comercializados y emite alertas sanitarias de aquellos que incumplen los requisitos de acuerdo a la legislación nacional vigente, entre 2017 y 2021 se reportan 39 alertas sanitarias de productos para la reducción de peso adulterados con fármacos ocultos y prohibidos. Por tanto, se identifica la necesidad de proponer un perfil de riesgo en suplementos dietarios con foco en la reducción de peso en Colombia, para la construcción de recomendaciones de su consumo y vigilancia.

Pregunta de investigación: ¿Cuáles son los riesgos asociados al consumo de suplementos dietarios enfocados en la reducción de peso con ingredientes farmacéuticos ocultos en Colombia, y estos podrían suscitar una problemática en salud pública?

3. JUSTIFICACIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja, de origen multifactorial, que afecta a un gran número de individuos, en todo el mundo. Se caracteriza por el aumento de los depósitos de tejido graso, resultado del desequilibrio entre el ingreso y el gasto de energía. Uno de los factores que conlleva a esta enfermedad es el sedentarismo provocado por el uso de vehículos, la televisión, el celular y la computadora, combinado con el consumo de alimentos con alto contenido de grasa y azúcares (Díaz, 2005). La obesidad constituye un factor de riesgo para el desarrollo de múltiples enfermedades, por lo cual es considerado un problema de salud pública a nivel mundial (Escobar & Ruidíaz, 2017).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) precisa que la obesidad ha alcanzado magnitudes epidémicas. Su estadística en el año 2016, muestra que el 39% de la población adulta tiene sobrepeso, mientras que el 13% es obesa, de los cuales el 39% son hombres y 40% mujeres (OMS, 2020). Actualmente, el panorama epidemiológico mundial reporta aproximadamente 2,8 millones de muertes cada año relacionadas con el exceso de peso, el desbalance nutricional, los factores complejos y causales y las prácticas inadecuadas de consumo (González et al., 2015).

Por otra parte, en Colombia, el sobrepeso y la obesidad van en aumento, la Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN, 2015) estima que uno de cada tres jóvenes y adultos entre los 18 y los 64 años tiene sobrepeso (37,7%), mientras que uno de cada cinco es obeso (18,7%). La obesidad es más frecuente en las mujeres (22,4%) que en los hombres (14,4%) (ICBF, 2015). Todos estos datos de obesidad dan sustento a los indicadores de morbilidad, mortalidad, discapacidad y aumento en los costos de enfermedades, donde se amenaza la sostenibilidad del sistema de salud y de la sociedad (Escobar & Ruidíaz, 2017). Por lo anterior, se espera que el mercado de medicamentos para la obesidad crezca a una tasa anual compuesta del 21% durante el período de pronóstico 2011-2021 con un aumento de las ventas de \$ 359 millones a \$ 2,4 mil millones de dólares (Jeong et al., 2021).

Debido al aumento de las tasas de obesidad en todo el mundo y a la relación errónea entre delgadez y salud, se ha incrementado la búsqueda de métodos que ayuden o promuevan la pérdida de peso. Por tanto, se han dedicado importantes esfuerzos al estudio de los mecanismos fisiológicos del control del apetito, el hambre, la saciedad y la formulación de medicamentos, como ayudantes para reducir y mantener el peso, así como el tratamiento y

control de la obesidad (Mousinho et al., 2014). De esta manera, existe una amplia variedad de estos productos disponibles en el mercado, entre ellos los suplementos dietarios, que se definen como: “aquel producto cuyo propósito es adicionar a la dieta normal y que es fuente concentrada de nutrientes y otras sustancias con efecto fisiológico o nutricional que puede contener vitaminas, minerales, proteínas, aminoácidos, otros nutrientes y derivados de nutrientes, plantas, concentrados y extractos de plantas solas o en combinación (Resolución 3096, 2007).

Sin embargo, bajo esta figura de se han descubierto productos para adelgazar que se comercializan como suplementos que pueden contener ingredientes no declarados, incluyendo ingredientes activos que se encuentran en medicamentos anticonvulsivos, para la presión y antidepresivos (FDA, 2018). Así, la FDA ha recibido denuncias de afectaciones relacionadas con el uso de productos para adelgazar, en Estados Unidos se encontró que el uso de suplementos dietéticos se asoció con 23000 casos de emergencia y 2000 hospitalizaciones cada año, incluyendo accidente cerebrovascular, lesión hepática aguda, insuficiencia renal, embolias pulmonares y hasta la muerte (Tucker et al., 2018).

A pesar que se han encontrado problemáticas también en los suplementos dietarios a base de hierbas, como lo evaluado por Ríos y Gutiérrez (2016) en extracto de frijol blanco, *Garcinia cambogia*, naranja amarga, *Hoodia gordonii*, forskolina, café verde, glucomanano, β -glucanos, quitosano, goma guar y cetonas de frambuesa, donde concluyeron que no eran eficaces para la pérdida de peso; el alcance de esta investigación se va a enfocar en los que presentan adulteraciones con ingredientes farmacéuticos ocultos y prohibidos, en base a las alertas sanitarias emitidas por el INVIMA entre 2017 y febrero 2021, para la construcción de un perfil de riesgo.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Construir un perfil de riesgos en suplementos dietarios para la reducción de peso adulterados con fármacos ocultos y prohibidos, basado en la revisión de la literatura y datos de las alertas sanitarias, emitidas por el INVIMA; e identificar si preliminarmente suscita un riesgo en salud pública para la población en Colombia.

4.2 Objetivos específicos

1. Identificar los peligros en suplementos dietarios para bajar de peso en Colombia, a través de la revisión de las alertas sanitarias emitidas por Invima con el fin de priorizarlos.
2. Proponer recomendaciones para el consumo y vigilancia de los suplementos dietarios para bajar de peso en Colombia, mediante la construcción de un perfil de riesgo.
3. Proponer de manera preliminar una evaluación de la exposición basada en la literatura de los suplementos dietarios para bajar de peso en Colombia, para generar recomendaciones para un plan de monitoreo en el país.

5. ESTADO DEL ARTE

El desarrollo legal de los suplementos dietarios, a nivel internacional y nacional, no tienen un consenso global, ya que cada país tiene su propia regulación y categorización para estos productos; cuando un producto está clasificado como suplemento se pueden hacer declaraciones nutricionales y declaraciones de propiedades saludables, aunque los detalles de las declaraciones permitidas varían según el marco regulatorio del país en el que se realizan. Sin embargo, cuando un producto está “clasificado como medicamento” las regulaciones de algunos países permiten declaraciones médicas además de las declaraciones de propiedades saludables (Thakkar et al., 2020).

De manera global, el marco regulatorio internacional en el año 1995 mediante la Comisión del Codex Alimentarius con la asistencia de más de 85 de los 171 países del Codex, adoptó por el método de consenso las Directrices del Codex para Complementos Alimenticios Vitamínicos y Minerales, dentro de los cuales se incluyen los suplementos dietarios, que se consideran como alimentos para efectos del etiquetado y el uso de declaraciones nutricionales y de salud, por lo cual deben cumplir los requisitos dispuestos en: Directrices para complementos alimentarios de vitaminas y minerales CAC/GL 55 – 2005, Norma General del Codex para el Etiquetado de los Alimentos Preenvasados CODEX STAN 1-1985 (Rev.1-1991), Directrices generales del Codex sobre declaraciones de propiedades CAC/GL 1-1979 (Rev. 1-1991), Directrices del Codex sobre etiquetado nutricional. CAC/GL 02-1985 (Rev. 1-1993) (Pinto, 2009).

Para Estados Unidos, la FDA regula los suplementos dietéticos a través de la facultad que le otorga la Ley de Educación y Salud de los Suplementos Dietéticos (DSHEA) de 1994; estos productos se regulan como alimentos, en lugar de un tipo de medicamento farmacéutico y son los fabricantes los responsables de corroborar la seguridad de los ingredientes y garantizar el etiquetado del producto, pero no están obligados a obtener la aprobación de la FDA antes de producir o vender suplementos dietéticos, ni tampoco deben demostrar su eficacia clínica, solo intervienen en caso de presentarse casos específicos de adulteraciones o etiquetado incorrecto, que pueden generar riesgos en los consumidores. La Lista de Suplementos Contaminados de la FDA, mantenida desde 2007, contiene 781 suplementos dietéticos con el siguiente desglose de categorías: mejora sexual (46%), pérdida de peso (39%), desarrollo muscular (12%) y otros (2%) (Mathews, 2018)

En Colombia el INVIMA se creó mediante el Artículo 245 de la Ley 100 de 1993 y se apoya en la Comisión Revisora (CR) como su máximo órgano consultor; ésta es la encargada de estudiar y conceptuar acerca de los aspectos científicos y tecnológicos de los medicamentos y demás productos que puedan tener impacto en la salud individual y colectiva. La CR actúa y cumple sus funciones a través de seis salas especializadas; una de ellas es la Sala Especializada de Productos Naturales, que trata sobre productos fitoterapéuticos (PF), suplementos dietarios (SD) nutricional y productos de uso específico (PUE) (Guevara et al., 2010).

Los suplementos dietarios y sus especificaciones son establecidos en el Decreto 3863 de 2008 que modifica el Decreto 3249 de 2006 el cual reglamenta la fabricación, comercialización, envase, rotulado o etiquetado, régimen de registro sanitario, de control de calidad, de vigilancia sanitaria y control sanitario de los suplementos dietarios y se dicta otras disposiciones (Pinto, 2009). La comercialización de estos suplementos se da en 90% en forma de cápsulas duras, cápsulas blandas, tabletas, tabletas masticables, tabletas recubiertas, tabletas efervescentes, polvos y granulados, el 10% incluye soluciones orales, jarabes, suspensiones orales, emulsiones orales y aerosoles, en tanto que las cremas, geles, ungüentos, jaleas y pastas representan menos de 1% (Guevara et al., 2010).

Un suplemento dietario no puede declarar propiedades para tratar, curar o prevenir enfermedades. No obstante, un estudio realizado en 2017 en Estados Unidos, donde se revisaron 443 sitios web de los ocho productos herbales más vendidos, mostró que el 81% hizo una o más declaraciones de propiedades saludables; el 55% afirmó que el producto trataba, prevenía, diagnosticaba o curaba enfermedades específicas y el 12% proporcionó referencias sin un vínculo a un distribuidor o proveedor. Entre 2004 y 2013 se registraron aproximadamente 23000 emergencias médicas debido a efectos adversos generados por suplementos dietarios en su mayoría aquellos usados para aumento de energía y pérdida de peso (Mathews, 2018). En 2016, el 75% de las etiquetas de los suplementos dietarios más populares no contenían ninguno de los mensajes de seguridad clave sobre advertencias de afectaciones médicas, interacciones entre medicamentos y efectos secundarios exigidos por la FDA (Conte et al., 2017).

Austin et al. (2017) indican que el consumo de suplementos para perder peso es mayor en los adultos de hogares de ingresos medios con 42%, que en aquellos de ingresos altos con 30%. También se menciona que el nivel educativo influye en la adquisición o compra de estos productos, siendo más propensas a su uso aquellas personas con educación secundaria, que

aquellas con estudios universitarios, con 38% y 31% de consumo respectivamente. Estos datos dan una idea de que el acceso a la información es muy importante, al momento de decidir consumir un producto que ofrece mejoras en la salud. Una vez las personas consumen estos productos, generan una falsa sensación de progreso en la reducción de peso, lo que puede llevar a descuidar los hábitos alimenticios saludables y la actividad física, que componen el estilo de vida saludable y permiten la reducción de peso, por lo cual también resulta contraproducente su ingesta (Chang & Chiou, 2014).

En diferentes investigaciones se ha evaluado la presencia de ingredientes adulterantes que pueden estar presente en estos suplementos y causar efectos adversos a la salud al consumirlos Paíga et al. (2016) mencionaron que los fármacos adulterantes que se asocian con mayor frecuencia a los suplementos dietarios para la pérdida de peso, son los derivados de las anfetaminas, incluyendo varias sustancias utilizadas anteriormente como medicamentos para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad, como la sibutramina, la fenfluramina y el rimonabant. El uso de estos medicamentos está actualmente prohibido por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) debido a los posibles riesgos de efectos secundarios graves, como eventos cardiovasculares. Además, se han encontrado fenproporex y fluoxetina fármacos usados para el tratamiento de la depresión que se asocia con la obesidad (Luppino et al., 2010). También se ha evidenciado la presencia de laxantes con frecuencia en las notificaciones públicas de la FDA, en particular la fenolftaleína, un fármaco utilizado para tratar el estreñimiento pero retirado del mercado en 1997 debido a preocupaciones sobre la carcinogenicidad (Paíga et al., 2017). También existen reportes de algunas de las sustancias encontradas en diferentes investigaciones que han tratado el tema de adulterantes (ocultos o no permitidos) en este tipo de suplementos: supresores (sibutramina) en productos de hierbas puras y té natural (Van der Bijl, 2014), anorexígenos (anfepramona y fenproporex), antidepressivos (fluoxetina) y ansiolíticos (benzodiazepinas) en productos presuntamente a base de hierbas (Carvalho et al., 2012) y broncodilatadores como la efedrina y sus análogos (Kim et al., 2014).

Desde 2007 hasta 2016, la FDA identificó 776 suplementos dietéticos adulterados y se implicó a 146 compañías de suplementos dietéticos diferentes, de estos 353 se comercializaron para la mejora sexual (45,5%), 317 para la pérdida de peso (40.9%), 92 para el desarrollo muscular (11.9%) y 157 productos contenían más de 1 ingrediente no aprobado. Los compuestos en mayor proporción encontrados fueron sildenafil para la mejora sexual, sibutramina para la pérdida de peso y esteroides o similares para desarrollo muscular (Tucker et al., 2018).

Finalmente aunque se dispone de gran cantidad de información a nivel internacional acerca de suplementos adulterados, en Colombia aún falta más investigación, control y educación hacia los consumidores sobre este tema.

6. MARCO TEORICO

Los suplementos dietarios de acuerdo a la definición del INVIMA, son una fuente concentrada de nutrientes, que tienen como propósito adicionar a la alimentación normal y equilibrada sustancias con efecto fisiológico o nutricional (vitaminas, minerales, proteínas, aminoácidos, entre otros), presentadas en formas farmacéuticas para uso oral, no estériles, sólidas, semisólidas y líquidas. Un suplemento dietario no reemplaza una comida ni una alimentación balanceada, con su consumo solo busca adicionar un tipo de nutriente a una alimentación equilibrada. Estos productos no deben contener dentro de sus ingredientes: hormonas, residuos de plaguicidas, antibióticos, medicamentos veterinarios, metales pesados, entre otros. Así como sustancias estupefacientes, psicotrópicas o que generen dependencia (INVIMA, 2019)

Dentro del grupo de suplementos dietarios más comúnmente adulterados según la FDA se identificaron: *suplementos dietéticos para desarrollo muscular* que contenían, esteroides, seguido de inhibidores de la aromatasa, los esteroides también se conocen como prohormonas, esteroides naturales o potenciadores de testosterona. Las consecuencias para la salud de la ingestión desconocida de estos esteroides anabólico-androgénicos (AAS) incluyen colestasis, insuficiencia renal, ginecomastia, hipertensión, acné, policitemia, disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y dependencia psicológica; *suplementos dietéticos para bajar de peso* han sido contaminados con muchos agentes diferentes con diversos mecanismos de acción, incluidos los supresores del apetito, estimulantes, antidepresivos, diuréticos y laxantes. También se identificó efedra o Ma Huang, los suplementos que contienen este compuesto fueron prohibidos en 2004 debido a su toxicidad cardiovascular; *suplementos dietéticos para la energía*, que contenían principalmente cafeína, compuesto que se encuentra naturalmente en alimentos como el chocolate, el café, el té y en otras fuentes menos conocidas como guaraná (*Paullinica cupana*), el extracto de té verde (*Camellia síntesis*) y la yerba mate (*Ilex paraguariensis*). La ingesta excesiva se asocia con el riesgo de palpitations cardíacas y eventos adversos psiquiátricos, autonómicos y gastrointestinales. (Mathews, 2018).

6.1 Clasificación de los suplementos para reducción de peso acorde con su mecanismo de función

Según Saper et al. (2004) los suplementos dietéticos de origen natural para la reducción de peso se pueden clasificar de acuerdo a su mecanismo de función: aumento de gasto energético (Efedra, Naranja amarga, Guarana, Cafeína, Malva campestre, Yerba mate), moduladores de metabolismo de carbohidratos (Cromo, Ginseng), aumentar la saciedad (Goma guar, Glucomanano, Psilio), aumentar la oxidación de grasas o reducir la síntesis de grasas (L-carnitina, Ácido hidroxycítrico, Té verde, Vitamina B5, Regaliz, Ácido linoleico conjugado Piruvato), bloquear la absorción de grasas en la dieta (Quitano), incrementar la eliminación de agua (Diente de león, Rímel), mejorar el estado de ánimo (Hierba de San Juan) y los de función no especificada (Laminaria, Espirulina, Guggul y Vinagre de manzana).

6.2 Clasificación por función de los medicamentos ocultos en suplementos dietarios.

Los suplementos dietéticos adulterados, pueden contener más de un ingrediente farmacéutico activo y carecer de las advertencias y contraindicaciones necesarias, en algunos productos se encontró combinación de compuestos, como: Sibutramina – Sildenafil, Sibutramina – Fenolftaleína, Sibutramina – Fluoxetina y Diazepam – Bisacodilo, estos ingredientes pueden incluirse en el mismo suplemento dietético en un esfuerzo por contrarrestar los efectos de cada uno (Tucker et al., 2018).

6.2.1 Supresores de apetito

La (SIB) sibutramina, es una mezcla racémica de enantiómeros (+) y (-) de {N- [1- (4-cloro-fenil) -ciclobutil] -3-metilbutil} - NN dimetil-amina, perteneciente a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina que actúan de forma centralizada como supresores del apetito (Freitas et al., 2018). Adicionalmente, tiene el potencial de aumentar sustancialmente la presión arterial o la frecuencia del pulso en algunos pacientes; lo que puede presentar un riesgo para los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular (Tucker et al., 2018).

6.2.2 Laxantes

La Fenolftaleína es un compuesto químico orgánico, utilizado comúnmente como indicador de pH para diversas soluciones químicas; sin embargo, también se utiliza popularmente en la práctica médica como laxante, no obstante, desde 1954 existen reportes acerca de sus efectos secundarios más conocidos, que incluyen vómitos, cólicos, eritema multiforme, necrólisis epidérmica y encefalitis (Herrera et al., 2015).

El Bisacodilo es un agente tipo estimulante, derivado del difenilmetano que induce contracciones de gran amplitud y propagación acortando el tiempo de tránsito colónico, presenta una acción terapéutica como laxante estimulando las terminaciones nerviosas de la pared intestinal, inhibe la absorción y aumenta la secreción de agua y electrolitos, con lo que reduce la consistencia e incrementa el volumen fecal (Portillo et al., 2017) su uso prolongado puede causar pérdida de potasio y otros electrolitos, con síntomas como estreñimiento, palpitaciones irregulares, fatiga, debilidad muscular, hormigueo, entre otros (INVIMA, 2018).

6.2.3 Vasoactivos

El citrato de sildenafil es un agente vasoactivo, que actúa inhibiendo las enzimas fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) que degradan el monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), responsable del óxido nítrico, induciendo la relajación y vasodilatación del músculo liso. La PDE5 se encuentra en concentraciones particularmente altas, en el cuerpo cavernoso y el tejido eréctil del pene, en la retina y el endotelio vascular. Los efectos secundarios comunes incluyen dolores de cabeza, enrojecimiento, dolor de espalda, alteraciones visuales, congestión nasal y taquicardia (Graziano et al., 2017).

6.2.4. Antidepresivos

La fluoxetina es un compuesto inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) usado como antidepresivo y se ha asociado con efectos adversos graves, que incluyen pensamientos suicidas, sangrado anormal y convulsiones (Tucker et al., 2018).

El Diazepam pertenece al grupo de medicamentos denominados benzodiazepinas, es un medicamento de control especial, solo debe ser usado bajo prescripción médica. El diazepam tiene efectos tranquilizantes, sedantes, relajantes musculares y anticonvulsivantes (Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios, 2016). Los eventos adversos asociados con el uso de diazepam incluyen mareos, confusión, debilidad muscular, presión arterial baja y alteraciones del desarrollo del embarazo. Este medicamento puede causar dependencia y su retiro abrupto puede causar eventos adversos como temblor, calambres abdominales, calambres y dolores musculares, vómito, sudoración, dolor de cabeza, ansiedad extrema, inquietud, confusión e irritabilidad (INVIMA, 2018)

6.2.5. Esteroides anabólicos

La hormona gonadotrofina coriónica humana, coriogonadotropina o gonadotropina coriónica humana (hCG) es una proteína sintetizada principalmente por los tejidos embrionarios; está

constituida por 2 cadenas de aminoácidos denominadas alfa (α) y beta (β), unidas no covalentemente por un puente sulfidrilo (Velázquez, 2014.) Los usos de la hCG terapéutica son como suplemento para la dieta, esteroide anabólico y en reproducción asistida para la inducción de la ovulación. El riesgo de este compuesto radica en que existen variantes de este compuesto como la hCG hiperglicosilada (hCGh) y la subunidad β libre de hCG (hCG β), que se ha demostrado que promueven directamente el crecimiento y la diseminación del cáncer (Butler & Cole, 2016).

6.3 Metodologías de evaluación de efectividad de los suplementos dietarios

La demostración de la eficacia depende de una serie de enfoques de investigación que van desde la investigación *in vitro* básica sobre los mecanismos de acción hasta estudios en animales y humanos (Pittler & Ernst, 2004). Algunos de los problemas encontrados relacionados con la eficacia incluyen los comunes a las pruebas de todos los medicamentos, como los diseños de estudios, las pruebas de significación, los resultados apropiados, los tamaños del efecto, los biomarcadores de efecto aceptables y las diferencias entre la significación estadística y clínica. Para ser eficaces, los suplementos dietéticos deben ser biodisponibles y, sin embargo, en algunos países las regulaciones no requieren que se prueben los suplementos para detectar su desintegración y disolución y algunos productos en el mercado fallan en tales pruebas (Dwyer et al., 2018).

Woodgate & Conquer (2003) llevaron a cabo un ensayo clínico donde se evaluó la efectividad de un suplemento dietético sin estimulantes para pérdida de peso, en adultos sanos con sobrepeso. Este suplemento fue formulado con una mezcla de glucomanano, quitosano, vitamina C, fenogreco y *Gymnema sylvestre*, ingredientes que ayudan con la sensación de saciedad y la absorción de grasas en el intestino. Para esto se reclutaron hombres y mujeres, entre 20 y 50 años con un (IMC) índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ y se les suministro dos cápsulas del suplemento tres veces al día, una hora antes de las comidas, durante un período de seis semanas, siguiendo su dieta y ejercicio regulares. El ensayo logró determinar una pérdida de peso significativa promedio del 1,1%.

Otra alternativa para evaluar la efectividad, es la revisión sistemática de la literatura por medio de bases de datos de estudios previos. Un ejemplo de esto es la investigación realizada por Wharton et al, (2019) quienes realizaron la búsqueda en base de datos sobre suplementos naturales para adelgazar. Los artículos fueron obtenidos utilizando motores de búsqueda como

google Scholar, PubMed, Science Direct y The Cochrane entre el 2006 y 2016, la calidad de los artículos de investigación fue evaluada cuantitativamente utilizando las herramientas de evaluación de calidad para estudios cuantitativos del proyecto de práctica de salud pública eficaz. En este estudio se determina la eficacia y la seguridad de los siguientes compuesto: naranja amarga (BitO), Capsinoide, Picolinato de Cromo, Acido linoleico conjugado, Glucomanano, extracto de Té verde, Psilio, Carnitina. Los resultados de la revisión realizada sugieren que los suplementos no cumplen con los requisitos de pérdida de peso debido a que ninguno alcanzó los umbrales clínicos determinados por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos para comercializarse como un producto farmacéutico para la pérdida de peso. Además, se encontró que en algunos casos pueden llegar a causar daño.

6.4 Metodologías de seguridad de efectividad de los suplementos dietarios

Debido al mercado creciente de suplementos dietarios para bajar de peso, su accesibilidad y los casos de reacciones adversas a la salud, es indispensable determinar la seguridad de su consumo. Esto incluye garantizar que no se excedan los niveles superiores seguros de ingesta de nutrientes o las dosis máximas de otros componentes y garantizar que no haya contaminantes tóxicos. Ciertas categorías de suplementos, para el rendimiento atlético, rendimiento sexual y los productos para bajar de peso, son particularmente propensos a la adulteración deliberada con sustancias extrañas o sintéticas no etiquetadas para confundir las técnicas analíticas. Adicionalmente, las interacciones de algunos ingredientes de los suplementos con otros suplementos dietéticos, nutrientes, medicamentos recetados o de venta libre, son preocupantes, debido a las reacciones adversas que se producen, con medicamentos como antihipertensivos y cardiovasculares. Con el fin de brindar una herramienta a los consumidores e investigadores la Oficina de Suplementos Dietéticos, del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, ha desarrollado una base de datos de etiquetas de suplementos dietéticos, que proporciona información de la composición, la funcionalidad y la información de contacto del fabricante, que junto con las bases de datos de composición de alimentos, permiten estimar la ingesta diaria total de nutrientes y otros ingredientes bioactivos tanto de los alimentos como de los suplementos. Adicionalmente, la base de datos cuenta con un aplicativo para usar en los teléfonos celulares y así poder revisar información sobre los productos que se encuentran actualmente en el mercado, y los que se han retirado del mismo (Dwyer et al., 2018).

Por otro lado, existen varios métodos para el análisis y cuantificación de adulterantes, entre los cuales se encuentran las técnicas de separación con detectores universales o selectivos basados en óptica, espectrometría de masas, electroforesis capilar y espectrometría de masas acoplada a métodos de separación, sobre todo cuando la identificación de adulterantes implica análogos o compuestos similares que pueden demostrar patrones cromatográficos similares. Un ejemplo de la efectividad de los métodos, es la electroforesis capilar que permitió la identificación de adulterantes como anfepramona, sibutramina, fenproporex, fluoxetina, paroxetina, sertralina y bupropión en 106 muestras analizadas (Carvalho et al., 2012). Sin embargo, en la mayoría de los países estos métodos son aplicados cuando se dan alertas o de manera aleatoria, lo que no asegura un control eficiente de estos productos.

Figueiredo et al. (2020) proponen como método para determinar la seguridad de suplementos dietarios, con el desarrollo de fórmulas para estimar el riesgo potencial y el riesgo carcinogénico de suplementos dietarios, en base a las declaraciones de minerales (Pb, Mn, Cr) en la etiqueta del producto; para esto se tuvieron en cuenta variables como la frecuencia de exposición, la duración de la exposición, concentración del contaminante, tasa de ingestión, dosis de referencia, masa corporal y tiempo promedio, lo que permitió determinar que la concentraciones de minerales de las formulaciones eran superiores a las declaradas en el etiquetado, lo que puede llegar a generar efectos adversos en la salud. Con relación a los suplementos adulterados con ingredientes ocultos, se puede llegar a proponer y ajustar las variables de las formulas descritas para llegar a estimar el nivel de riesgo de los mismos.

6.5 Metodología de perfil de riesgo

La evaluación de riesgos se ha definido como un proceso destinado a calcular o estimar el riesgo para un organismo, sistema o (sub) población objetivo, incluida la identificación de incertidumbres relacionadas, luego de la exposición a un agente en particular, teniendo en cuenta las características inherentes del agente de interés, así como las características del sistema objetivo específico. De esta manera, la evaluación de riesgos comprende cuatro pasos: i) identificación de peligros, ii) caracterización de peligros, iii) evaluación de la exposición y iv) caracterización del riesgo. Si bien este paradigma se desarrolló por primera vez para productos xenobioticos, también es aplicable a los suplementos dietarios (Boobis, 2007).

Los factores que se deben considerar al realizar evaluaciones de riesgo para suplementos dietarios incluyen: aplicación y uso tradicional de los ingredientes farmacológicos, dosis de los suplementos (niveles máximos y mínimos), cambios en el procesamiento que son

significativamente diferentes de métodos tradicionales (industrialización de procesos artesanales), interacciones de suplementos dietarios con medicamentos recetados. Debido a que hay poca información e investigación para muchos de los productos que salen al mercado, la evaluación se debe basar en la interpretación de datos confiables, científicos, primarios revisados por expertos, que incluyen, entre otros, estudios *in vitro*, *in vivo* y moleculares, así como ensayos clínicos en humanos, informes de casos y datos científicos nutricionales; datos que respaldan la generación de perfiles de seguridad de los ingredientes dietéticos para una expectativa razonable de tolerancia y seguridad en las condiciones de su uso (James-yi et al., 2019).

6.5.1 Identificación del peligro

El objetivo de la identificación de los peligros consiste en identificar los posibles efectos adversos en la salud humana asociados a la exposición de un producto químico, la probabilidad de aparición de tales efectos y la certidumbre o incertidumbre asociada a los mismos, es una evaluación de la probabilidad cualitativa de aparición del efecto en las poblaciones expuestas. Debido a que la información frecuentemente es insuficiente, la opción para identificar los peligros es un análisis adecuado y documentado de la información científica pertinente obtenida en bases de datos apropiadas, publicaciones examinadas por homólogos y, si los hubiere, estudios inéditos de otras fuentes, como por ejemplo la industria. Aplicando este análisis, el orden de importancia de los estudios es el siguiente: estudios epidemiológicos, estudios toxicológicos en animales, ensayos *in vitro* y, por último, estudios cuantitativos de la relación estructura-actividad (OMS, 1995).

6.5.2 Caracterización del peligro

La caracterización de peligros, incluye la evaluación de dosis-respuesta. Un aspecto de caracterización del peligro es la relación entre la dosis o ingesta y la incidencia o gravedad de los efectos adversos. Además, se documenta la forma de la curva dosis/respuesta, dosis umbral por debajo de la cual no hay respuesta y, de ser así, en qué dosis / ingesta se produce el umbral. En la práctica, esto puede ser logrado visualmente por una curva de referencia o mediante el ajuste de la misma. El punto de referencia es normalmente el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) es decir, la dosis o ingesta más alta en la que no hay una respuesta significativa en relación con el control. Durante la caracterización del peligro, la información sobre el tiempo de aparición de cambios en el organismo de interés, es valiosa, por ejemplo, puede surgir el efecto de una sola exposición, o requiere una exposición prolongada;

adicionalmente se debe considerar si los efectos son reversibles y sobre qué período, esto es importante para las exposiciones que son intermitentes o continuas (Boobis, 2007).

6.5.3 Evaluación de la exposición

Es la evaluación cualitativa o cuantitativa de la ingestión probable de agentes a través de los alimentos / suplementos dietarios y de ser aplicable las exposiciones que derivan de otras fuentes y vías de exposición (Bellver, 2013). La evaluación puede basarse en dos procedimientos, por monitorización con medidas de niveles en situaciones reales o haciendo predicciones con modelos para estimar la exposición esperable en la ingesta diaria máxima en su uso normal y en el “peor de los casos razonables”. Evaluar los efectos, implica por un lado, identificar la peligrosidad de la sustancia, es decir, conocer el tipo de efectos que la sustancia puede producir, y establecer la relación dosis respuesta para los diferentes tipos de efectos tóxicos y regímenes de dosificación (efectos de exposición de aguda; de exposición repetitiva a corto plazo; sub-crónica y crónica; estudios de mutagénesis, carcinogénesis y de reproducción; datos de metabolismo; datos en humanos) (Camean & Repetto, 2006).

6.5.4 Caracterización del riesgo

El último paso en la evaluación de riesgos es la caracterización de riesgos, en la que la información de los otros tres pasos se integra para abordar el problema formulado y proporcionar resultados en una forma que sea más útil para el perfil de riesgo (FAO, 1997). Es la estimación cualitativa (por ejemplo, clasificación como alto, medio o bajo) y/o cuantitativa (por ejemplo, distribuciones acumulativas de la frecuencia del riesgo por porción, riesgo al año en una población, o riesgos relativos) de la probabilidad de que se produzca un efecto nocivo, conocido o potencial, y de su gravedad para la salud de una determinada población, basada en la determinación del peligro, su caracterización y la evaluación de la exposición. Para concluir, la seguridad de una sustancia o ingrediente no es absoluta, es decir el riesgo, definido como la probabilidad de hacer daño, solo es cero si no hay exposición (FAO, 2015).

Las evaluaciones de riesgos son valiosas tanto para el Codex como, para las autoridades competentes nacionales con miras a la elaboración de normas basadas en el riesgo, destinadas a proteger la salud del consumidor y asegurar la aplicación de prácticas equitativas en el comercio de los alimentos (FAO, 1997) . Por tanto, es de vital importancia para la comunidad médica, industria, entes reguladores, academia y medios de comunicación, trabajar

juntos para asegurarse que se fabrican y comercializan productos seguros y de calidad (James-yi et al., 2019).

7. METODOLOGÍA

Para el desarrollo del objetivo específico 1: identificar los peligros en suplementos dietarios para bajar de peso en Colombia, a través de la revisión de las alertas sanitarias emitidas por INVIMA con el fin de priorizarlos.

Se realizó una revisión de las bases de datos del INVIMA (página web) entre los años 2017 y 2021, donde se seleccionaron los suplementos dietarios comercializados para pérdida de peso, se identificaron y segregaron aquellos sin registro sanitario y aquellos con ingredientes farmacológicos adulterantes y ocultos, se analizaron los ingredientes identificados de acuerdo a su funcionalidad y mayor tendencia de uso; simultáneamente se hizo una revisión sistemática de literatura, sin exclusiones en cuanto a ubicación geográfica o autores, a través de las bases de datos Scopus, Pubmed y Google Scholar, con artículos indexados desde 2010 a junio de 2021. La ecuación de búsqueda usada fue: Sibutramine AND Weight Lost (EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Metformin") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Ejercicio") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Cirugía bariátrica") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Mecanismo farmacológico ") O EXCLUIR (PALABRA CLAVE EXACTA , "Actividad física") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Terapia de comportamiento") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Animales" O EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Mazindol") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Benzphetamine") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Bypass de estómago") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Banda gástrica").Se revisaron artículos seleccionados inicialmente mediante el análisis de títulos y resúmenes de acuerdo con su relevancia y pertinencia.

Para el desarrollo del objetivo específico 2: proponer recomendaciones para el consumo y vigilancia de los suplementos dietarios para bajar de peso en Colombia, mediante la construcción de un perfil de riesgo.

Se siguió la metodología de construcción de perfil de riesgo acorde con los lineamientos presentados en la sección 6.5.

Para el desarrollo del objetivo específico 3: proponer de manera preliminar una evaluación de la exposición basada en la literatura de los suplementos dietarios para bajar de peso en Colombia, para generar recomendaciones para un plan de monitoreo en el país.

Con base en los resultados del objetivo específico 1 y 2, se propuso la evaluación de la exposición para los componentes activos farmacológicos de mayor riesgo acorde con la ecuación 1. Donde, la concentración probable de cada componente y el consumo de

suplementos dietarios se determinó acorde a los valores de la revisión sistemática y los valores de peso corporal son tomados de la ENSIN 2015 segmentado por edades.

$$Exposición = \frac{\text{Concentración componente farmacológico oculto (mg)} \times \text{Consumo } \left(\frac{\text{mg}}{\text{día}}\right)}{\text{Peso corporal (kg)}} \quad (\text{Ec. 1})$$

Para la caracterización de riesgo se establecieron parámetros de referencia toxicológica a través del parámetro límite superior tolerable o nivel observable seguro para el consumo, (James-yi et al., 2019). El límite superior tolerable, es el nivel más alto de ingesta del ingrediente farmacológico, en el que se espera que probablemente no suponga efectos adversos para la salud (Knust & Leung, 2016).

8. RESULTADOS

8.1 Identificación los peligros en suplementos dietarios para bajar de peso en Colombia para su priorización

Con base en un análisis de las alertas sanitarias emitidas por Invima desde enero de 2017 a febrero de 2021 (Figura 1), se evidencia que el año 2019 tuvo el mayor número de reportes con un total de 16, seguido de 2018 con 9, para 2020, 2021 y 2017, se generaron 7, 6 y 1 alertas respectivamente. Adicionalmente, se encontró que de las 39 alertas identificadas en productos para pérdida de peso, 61,5% (24/39) correspondieron a productos sin registro sanitario, que se consideran fraudulentas y su comercialización en Colombia es ilegal, ya que pueden contener ingredientes no declarados; estos productos se consumen bajo la presunción de seguridad y tienen el potencial de causar consecuencias peligrosas en caso de uso indebido o sobredosis.

Adicionalmente, el 38,5% (15/39) de alertas se emitieron para 46 productos, debido a que se encontró la presencia de ingredientes que han sido retirados del mercado por contraindicaciones, que requieren formulación médica y no son declarados en la etiqueta, lo que los convierte en inseguros para el consumidor; entre los cuales se encontró que 47,8% contenían Sibutramina usada como supresora del apetito (Tucker et al., 2018), 17,4% Fenolftaleina empleada en la práctica médica como laxante (Herrera et al., 2015), 19,5% Sildenafil prescrita como un agente vasoactivo (Graziano et al., 2017), 15,2% Fluoxetina usada como antidepresivo (Tucker et al., 2018), 8,7% Gonadotrofina coriónica humana, que es una hormona generada en el periodo de gestación (Butler & Cole, 2016), 2,2% Diazepam usado como relajante muscular, sedante y anti-convulsionante (AEMPS, 2016), y 2,2% con Bisacodilo que es usado como laxante (Portillo et al., 2017).

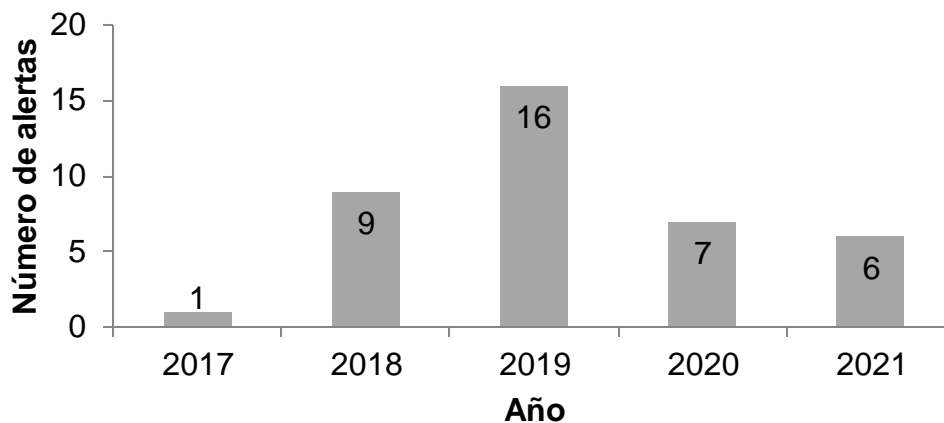


Figura 1. Alertas sanitarias por año emitidas por Invima entre enero 2017 a febrero de 2021 para suplementos dietarios enfocados en la reducción de peso.

De acuerdo con la información recopilada en las alertas sanitarias, se puede determinar que el fármaco de mayor uso como adulterante es la sibutramina, sobre la cual se propone el perfil de riesgo. Los otros dos fármacos de mayor presencia identificados en las alertas, fueron la fluoxetina y la fenoltaleína, de los cuales solo se encontraron una y dos publicaciones científicas respectivamente.

Acorde con los resultados de la ecuación usada en la búsqueda sistemática de literatura donde se evaluaron 1.542 publicaciones científicas, se evidencian investigaciones que consistían en identificar varios fármacos, entre ellos la sibutramina. De esta manera, se seleccionaron 12 estudios publicados desde 2011 hasta 2019, los cuales se cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión relacionados con reportar información de prevalencia de sibutramina en suplementos dietarios adulterados (Tabla1).

Tabla 1. Resultados de la búsqueda sistemática del fármaco sibutramina con la ecuación de búsqueda

Búsqueda	Número de artículos
Ecuación de búsqueda: Sibutramine AND weight Lost	1542
TITLE-ABS-KEY (sibutramina Y peso Y pérdida) Y (EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Metformin") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Ejercicio") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Cirugía bariátrica") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Mecanismo farmacológico ") O EXCLUIR (PALABRA CLAVE EXACTA , "Actividad física") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Terapia de comportamiento") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Animales" O EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Mazindol") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Benzphetamine") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Bypass de estómago") O EXCLUIR (EXACTKEYWORD , "Banda gástrica"))	547
Selección basada en el título	219
Selección basada en lectura del resumen	72
Selección basada en lectura del documento completo	12

Los artículos excluidos acorde con la metodología de búsqueda sistemática (Tabla 1) correspondieron a los que, a pesar de contener los criterios de la ecuación de búsqueda e información relevante para la investigación, no mencionaban los datos específicos de prevalencia y concentración de la sibutramina en un suplemento dietario. Entre los documentos excluidos se encontró que las temáticas más abordadas fueron: metodologías para la identificación de adulterantes en suplementos dietarios, incluidos los análogos de la sibutramina que son usados para evitar su detección con los métodos comúnmente implementados (Campos Fernández et al., 2016) (Aldewachi et al., 2020) (Johansson et al., 2014), estudios de la eficacia de la sibutramina para la pérdida de peso (Hiluy et al., 2019) (Maggioni et al., 2017) (Wiviott & Cunningham, 2014), efectos secundarios de este fármaco y su relación con patologías de base como hipertensión (Bo et al., 2019) (Kwon & Han, 2017) (Siebenhofer et al., 2021) (Rocha Franco et al., 2014) (Zhou et al., 2012) y estudios de casos específicos de efectos adversos en pacientes, incluidos episodios de psicosis (Bertholee et al., 2014) (Kahl, 2015) (Cohen et al., 2011) (Chong, 2010).

Los documentos seleccionados a partir de la búsqueda sistemática se muestran en la Tabla 2, donde para los doce documentos se describe el número de muestras evaluadas, el porcentaje de prevalencia, la concentración, la dosis diaria de consumo del fármaco sibutramina y las

técnicas analíticas para determinar dicho compuesto. Los países en los cuales se llevaron a cabo estas investigaciones fueron Brasil, Indonesia, Japón, Estados Unidos, Francia, Egipto, Irán, y Holanda. Adicionalmente, se evidenció que las concentraciones de los estudios superan la dosis diaria recomendada para la sibutramina como fármaco para disminución de peso, antes de su prohibición, era de 10-15 mg/g por día (Ancuceanu et al., 2013), donde se encontraron valores de 135.3 mg/g en el estudio realizado por Yun et al (2016) en Korea, lo que supera hasta en un 900% la dosis recomendada. Por otro lado, las metodologías más usadas para determinar este fármaco fueron: cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC, por sus siglas en inglés) (Song et al., 2014) y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-MS, por sus siglas en inglés) (Khazan et al., 2014), puesto que ambas permiten la detección simultánea de otros adulterantes, como de los análogos de la sibutramina.

Tabla 2. Información obtenida en la búsqueda sistemática de bibliografía

Año	Nombre del artículo	Autor	Número de muestras	Prevalencia (%)	Concentración del compuesto	Dosis Diaria	Técnica analítica de identificación
2010	Analysis of adulterated herbal medicines and dietary supplements marketed for weight loss by DOSY 1H-NMR	(Vayse et al., 2010)	20	65	4,4 y 30,5 mg	NI	Espectroscopia ordenada por difusión 2D y espectroscopia de resonancia magnética nuclear 1 H (2D DOSY 1 H-NMR) LOD: 5µm
2013	Weight loss food supplements: Adulteration and multiple quality issues in two products of Chinese origin.	(Ancuceanu et al., 2013)	1	100	24,71 mg/ cápsula (peso por cápsula)	NI	Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) LOD: 1,34 µg / mL
2014	Screening for multiple weight loss and related drugs in dietary supplement materials by flow injection tandem mass spectrometry and their confirmation by liquid chromatography tandem mass spectrometry.	(Song et al., 2014)	17	64,7	0,342 a 19,9 mg/ und	NI	Cromatografía líquida de alta resolución acoplada a la espectrometría de masas (LC-MS) LOD: sibutramina 0,3 ng/ml y análogos 0,3 y 0,6 ng/ml
2014	Identification and determination of synthetic pharmaceuticals as adulterants in eight common herbal weight loss supplements	(Khazan et al., 2014)	8	75	6 - 78g (mg / cápsula o mg / píldora)	2 -3 cápsulas	Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas (GC-MS) LOD: 5ng/ml

Año	Nombre del artículo	Autor	Número de muestras	Prevalencia (%)	Concentración del compuesto	Dosis Diaria	Técnica analítica de identificación
2014	Active pharmaceutical ingredients detected in herbal food supplements for weight loss sampled on the Dutch market	(Reeuwijk et al., 2014)	50	28	4 - 36 mg	1- 2 cápsulas	Cromatografía líquida de alto rendimiento junto con detección de matriz de diodos y espectrometría de masas en tándem de ionización por electropulverización (HPLC-DAD-MS / MS) LOD: 0,1 mg
2015	Over-the-Counter Herbal Weight Loss Supplements in Egypt: Label Claim, Microbiological and Pharmaceutical Quality, and Safety Assessments	(Ahmed et al., 2019)	179	100	0,18 a 12,64 mg	1-2 cápsulas	Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) LOD: 1,34 µg / mL
2015	Study on health hazards through medicines purchased on the Internet: A cross-sectional investigation of the quality of anti-obesity medicines containing crude drugs as active ingredients	(Yoshida et al., 2015)	15	86,6	12 mg /und	NI	Cromatografía líquida de alto rendimiento - espectroscopia ultravioleta (HPLC-UV) LOD: 1,34 µg / mL
2016	Proton NMR for detection, identification and quantification of adulterants in 160 herbal food supplements marketed for weight loss	(Hachem et al., 2016)	164	26	0,1 y 22 mg	1 cápsula	Espectrometría de masas LOD: 0,05 mg
2016	Screening of anti-obesity drugs, their analogues and prohibited ingredients in	(Yun et al., 2016)	31	12,9	9,9- 135,3 mg/g	NI	Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Año	Nombre del artículo	Autor	Número de muestras	Prevalencia (%)	Concentración del compuesto	Dosis Diaria	Técnica analítica de identificación
	slimming foods						LOD: 5 µg / mL
2018	Determination of sibutramine adulterated in herbal slimming products using TLC densitometric method	(Hayun et al., 2016)	7	85,7	2,45-26,24 mg /dosis única	NI	Método densiométrico cromatografía en capa fina LOD: 217,5 ng
2018	Unapproved Pharmaceutical Ingredients Included in Dietary Supplements Associated With US Food and Drug Administration Warnings	(Tucker et al., 2018)	317	84,9	NI	NI	Búsqueda en base de datos de FDA
2019	A new approach to ion exchange chromatography with conductivity detection for adulterants investigation in dietary supplements Thais	(Dal Molin et al., 2019)	78	1,28	4.93 ± 2.57 (mg g ⁻¹)	2 cápsulas	Cromatografía de intercambio iónico LOD: 0,96 -3,64 mg/l

*NI: No Indica LOD: límite de detección

Adicionalmente, se realizó un metanálisis por proporciones utilizando el método de efecto aleatorio, con error del 5% y el método para análisis DerSimonian-Laird a partir de la búsqueda sistemática de literatura, utilizando el software OpenmetaAnalyts (CMB Brown, USA). De esta manera, se muestra el diagrama de árbol en la Figura 2, en el cual se puede observar que la heterogeneidad de los datos es del 100%, de acuerdo con la magnitud del valor I^2 . Adicionalmente, acorde con el análisis realizado no se encontraron diferencias significativas estadísticamente entre las prevalencias reportadas de la presencia de sibutramina en suplementos dietarios en los estudios evaluados ($P < 0,001$). Asimismo, la prevalencia global estimada de este fármaco oculto correspondió a 58,2% con un intervalo de confianza del 95% (25,4 - 91%). Por otro lado, según la figura 2 los estudios de Vayse et al. (2010), Ancuceanu et al.(2013), Song et al. (2014) y Khazan et al. (2014) no presentaron diferencias entre si ya que cruzan la línea punteada, aquellas con las prevalencias mayores fueron los de Ahmed et al. (2015), Yoshida et al. (2015), (Hayun et al., 2016) y Tucker et al. (2018) que corresponde a número de muestras (n) más pequeña.

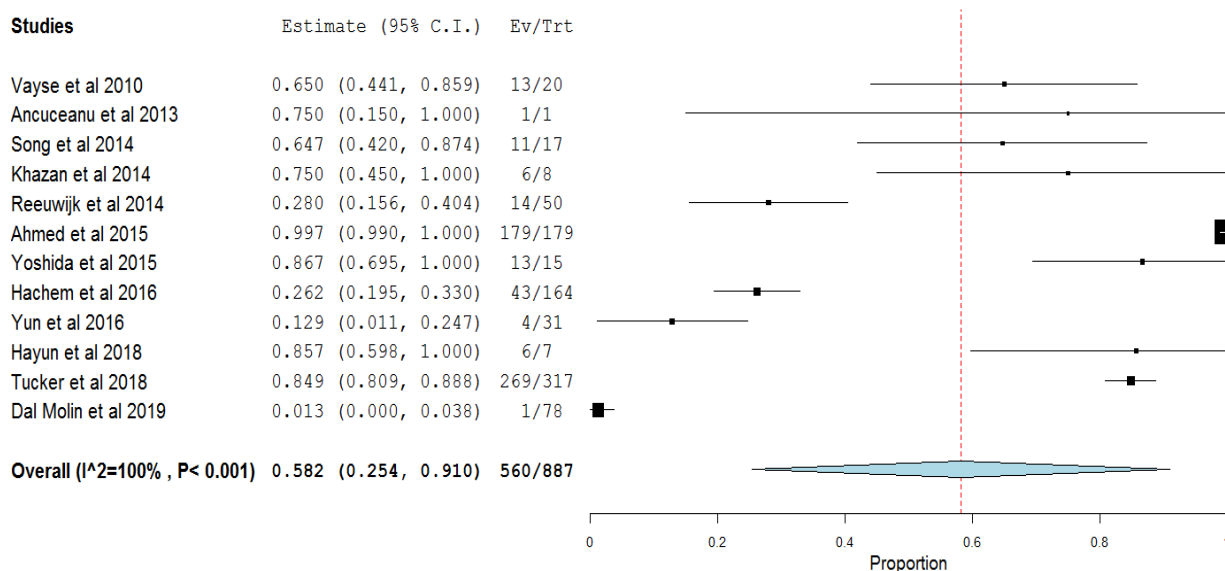


Figura 2. Diagrama de árbol - Prevalencia Sibutramina

Adicionalmente, se realizó un análisis por co-variables con base en el método de detección (Figura 3). Donde, se evidenció que la prevalencia de sibutramina detectada en los suplementos por 2D DOSY 1 H-NMR, HPLC, LCM MS y GS MS, no presenta diferencias estadísticamente significativas entre sí. No obstante, los métodos con menor prevalencia fueron HPLC-DADA-MS/MS, MS y IEC, mientras que los de mayor concentración detectada fueron HPLC-UV y CCF, lo que puede atribuirse a que estos métodos permiten la detección simultánea de otros adulterantes, como de los análogos de la sibutramina (Jeong et al., 2021). Acorde con los autores, todos los métodos usados en las diferentes investigaciones demostraron ser eficientes en la detección del fármaco en amplios rangos de cuantificación que fluctúan entre 0,1 – 135,3 mg (Hachem et al., 2016) (Yun et al., 2016). Sin embargo, el método que presenta un menor límite de detección (LOD = 1,34 µg /ml) es HPLC siendo la más utilizada y eficiente ya que permite detectar cantidades más pequeñas del adulterante (Ancuceanu et al., 2013). Por otro lado, se encontró que no existe una correlación lineal entre las muestras con mayor prevalencia respecto a las fluctuaciones en la concentración de la sibutramina en los suplementos dietarios evaluados.

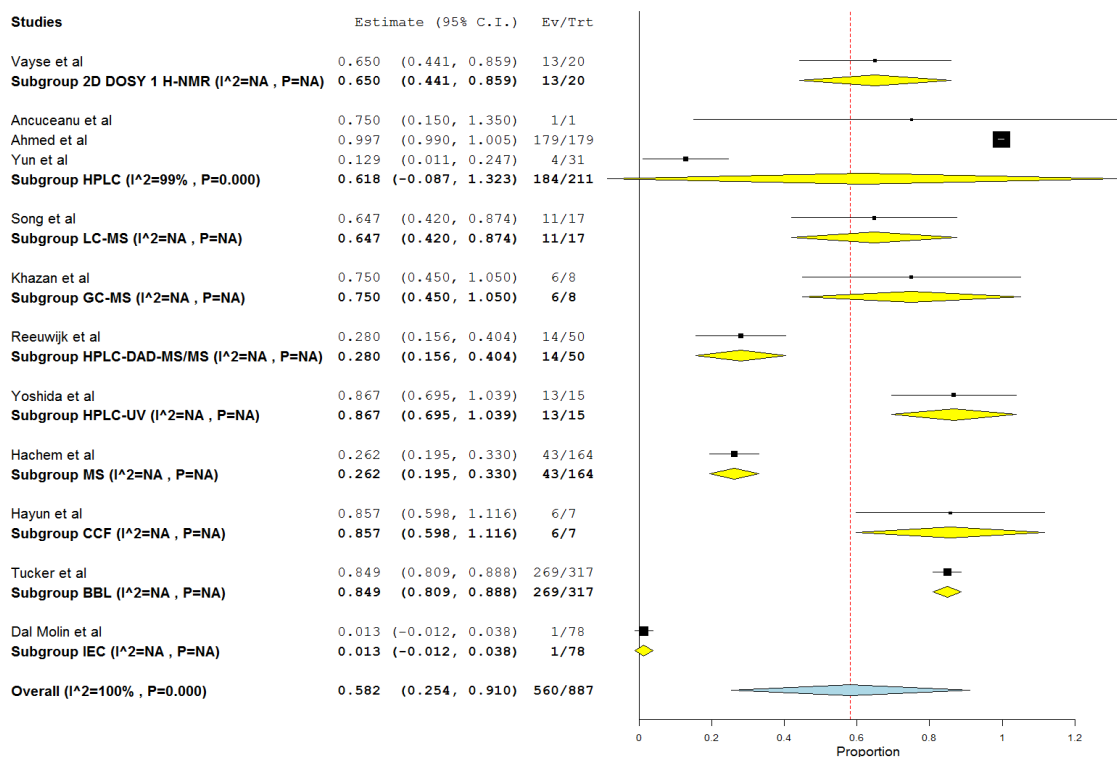


Figura 3. Diagrama de árbol – métodos de detección de sibutramina

8.2 Perfil de riesgo de sibutramina usada como ingrediente oculto en suplementos dietarios para pérdida de peso en Colombia

8.2.1 Identificación del peligro

8.2.1.1 Sibutramina

La sibutramina o hidrocloreuro de sibutramina monohidrato (N- [1- [1- (4-clorofenil) ciclobutil] -3-metilbutil] -NN-dimetilamina hidrocloreuro monohidrato), es un fármaco novedoso contra la obesidad, que es una mezcla racémica de dos enantiómeros que surgen de la asimetría dentro de la molécula (Figura 4); es decir, el átomo de carbono al que está unido el grupo amina es también un centro quiral para la sibutramina, el metabolito 1 y el metabolito 2 (Nisoli & Carruba, 2000).

Fue sintetizado por primera vez en 1980; se sometió a su primera prueba biológica (como fármaco antidepresivo) en el mismo año y se administró por primera vez a humanos en 1984. La sibutramina, una amina terciaria, y sus metabolitos uno a seis (aminas secundarias), que se forman rápidamente a través desmetilación cuando se administran en animales y seres humanos. Los metabolitos uno y dos son farmacológicamente activos (Figura 4), el metabolito 3 no se detecta en el plasma humano; y los metabolitos cuatro, cinco y seis, que son glucurónidos son farmacológicamente inactivos. La Sibutramina contiene la subestructura de β -feniletilamina (Figura 4) que se encuentran en varias clases de fármacos anoréxicos, que incluyen anfetamina, fenfluramina y fentermina (Nisoli & Carruba, 2000).

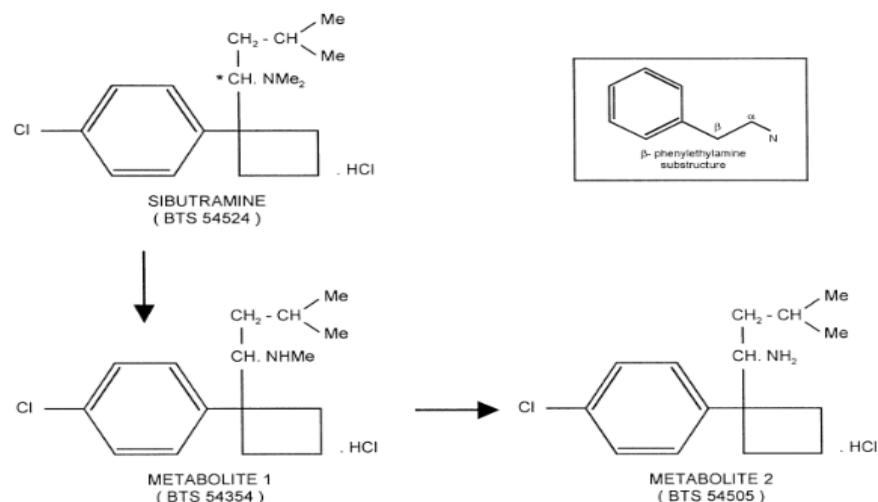


Figura 4. Estructura química del hidrocloreto de sibutramina monohidrato N- [1- [1-4-clorofenil] ciclobutil] -3-metilbutil] -N.N-dimetilamina hidrocloreto monohidrato) y sus metabolitos 1 y 2. En el recuadro superior derecho, subestructura de β-feniletilamina. Tomado de (Nisoli & Carruba, 2000)

Se han producido análogos de sibutramina para cambiar la estructura y evitar su detección. De esta manera, se han identificado un total de cinco análogos conocidos: Desmetilsibutramina, Didesmetilsibutramina, Homosibutramina, Bencilsibutramina y Clorosibutramina. Estos análogos se detectan a menudo en suplementos dietéticos. Entre estos, Desmetilsibutramina y Didesmetilsibutramina, conocidos por ser inhibidores de la re- captación de noradrenalina, los cuales son más potentes que la Sibutramina con efectos secundarios potencialmente similares o más graves. Debido a que los otros análogos también son derivados de la β-feniletilamina, pueden inhibir la re-captación de serotonina para permitir la supresión del apetito, pero no se descarta la posibilidad de efectos secundarios graves (Jeong et al., 2021).

8.2.1.2 Suplementos dietarios para reducción de peso

El decreto 3249 de 2006, define suplemento dietario como: “aquel producto cuyo propósito es adicionar a la dieta normal y que es fuente concentrada de nutrientes y otras sustancias con efecto fisiológico o nutricional que puede contener vitaminas, minerales, proteínas, aminoácidos, otros nutrientes y derivados de nutrientes, plantas, concentrados y extractos de plantas solas o en combinación” (Ministerio de protección Social, 2006). En consecuencia, un suplemento dietario no reemplaza una comida completa y no representa una alimentación balanceada, de hecho, con su consumo solo se busca adicionar un tipo de nutriente. Asimismo, no deben contener dentro de sus ingredientes: hormonas, residuos de plaguicidas, antibióticos, medicamentos veterinarios, metales pesados, entre otros. Así como sustancias

estupefacientes, psicotrópicas o que generen dependencia (INVIMA, 2019). Los ingredientes y las cantidades permitidas para estos productos son establecidos a nivel mundial por la FDA, Codex Alimentarius y Europea Food Safety Authority (EFSA), para Colombia la entidad encargada es el Ministerio de salud (Pinto, 2009). Adicionalmente, los fabricantes de suplementos dietarios deben cumplir con buenas prácticas de manufactura (BPM) de conformidad a lo previsto en el artículo 2 del Decreto 3863 de 2008 (Ministerio de Protección Social, 2008).

De acuerdo con Naranjo Arellano & Lucero (2013) los suplementos dietarios se dividen en cinco categorías, acorde con los componentes utilizados en su manufactura:

- **Naturales:** nutrientes de origen vegetal, mineral o animal que tras un breve procesado mantienen su integridad nutricional básica tal como fue diseñada por la naturaleza. Dentro de estos suplementos nutricionales incluimos el aceite de hígado de pescado, polen de abeja, levadura, ajo, y todos los minerales.
- **Origen natural:** productos que sufren un proceso o refinado pero que siguen siendo obtenidos de fuentes vegetales, minerales o animales. Se incluyen las vitaminas A y D del aceite de hígado de pescado, la vitamina E, lecitina, enzimas digestivas, polvos de proteínas y aminoácidos.
- **Idénticos a los naturales:** nutrientes manufacturados en laboratorio que son idénticos en estructura molecular y actividad en el cuerpo humano que los nutrientes naturales. Estos nutrientes son manufacturados porque el coste o las dificultades de extracción del mismo nutriente de fuentes naturales lo harían demasiado caro o escaso. Dentro de ellos se incluyen la vitamina C y las vitaminas del complejo B.
- **Estrictamente sintéticos:** nutrientes manufacturados en laboratorio que son de alguna manera distintos a los nutrientes naturales. Algunos nutrientes, como la vitamina E, no pueden ser copiados exactamente, de cualquier forma, los análogos sintéticos son muy baratos y son usados por muchos fabricantes.
- **Nutrientes obtenidos de levaduras cultivadas en medios enriquecidos:** minerales y algunas vitaminas manufacturados farmacológicamente son añadidas al medio donde se cultivan levaduras del tipo *Sacharomyces* spp.

8.2.1.3 Proceso de elaboración de suplementos dietarios

Los suplementos alimenticios están elaborados en base a mezclas de diferentes concentraciones de nutrientes como proteínas o aminoácidos, vitaminas, minerales, fibra, probióticos, y muchos otros ingredientes, que tienen diferentes funciones y finalidades en el organismo. El proceso de elaboración de suplementos dietarios se compone de las siguientes etapas: (1) Recepción, que es la primera fase del proceso donde se obtiene la materia prima con las características deseadas, (2) Almacenamiento, (3) Pesaje, donde se pesan todos los ingredientes de acuerdo a la formulación, (4) Mezclado, el cual usualmente se lleva a cabo durante un tiempo de 15-20 minutos hasta obtener el mezclado de los componentes totalmente homogéneo, a una temperatura ambiente, (5) Tamizado, el cual se realiza posterior al proceso de mezclado para determinar y verificar la calidad de la mezcla, el cual se realiza con una malla # 80, clasificando como un producto en polvo ultra fino, (6) Encapsulado o mezclado con agua, de acuerdo la presentación del producto, y (7) Envasado, etiquetado y distribución (Castro et al., 2018) (AFEPADI, 2014).

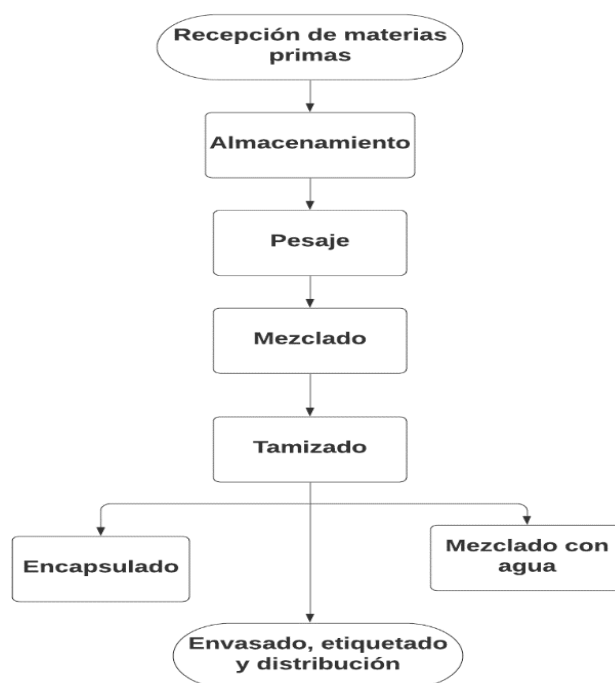


Figura 5. Diagrama de flujo proceso de elaboración de suplementos dietarios. Elaborado a partir de la información reportada por Castro et al. (2018) y AFEPADI (2014).

8.2.1.4 Consumo de suplementos dietarios

En países de Latinoamérica el consumo de suplementos alimenticios supera el 40% dentro de la población. Colombia es el tercer país de América Latina que más consume suplementos alimenticios con un 45%, se encuentra entre las naciones latinas con mayor consumo de estos productos, seguido de Perú (INFOBAE, 2021) (Figura 6).

Figura 6. Consumo de suplementos Suramérica. Fuente: tomada de (INFOBAE, 2021)

El consumo de suplementos en Colombia, es liderado por suplementos vitamínicos, seguido por aquellos productos que contribuyen con los problemas de sobrepeso. El consumidor lo adquiere principalmente mediante venta directa y se caracteriza por ser población mayor de 25 años (LegisComex, 2009), de los cuales el 36% corresponden mujeres y el 26% a hombres (AFEPADI, 2019).

La comercialización de estos suplementos se da en 90% en forma de cápsulas duras, cápsulas blandas, tabletas, tabletas masticables, tabletas recubiertas, tabletas efervescentes, polvos y granulados, el 10% incluye soluciones orales, jarabes, suspensiones orales, emulsiones orales y aerosoles, en tanto que las cremas, geles, ungüentos, jaleas y pastas representan menos de 1% (Guevara et al., 2010) (Figura 7).

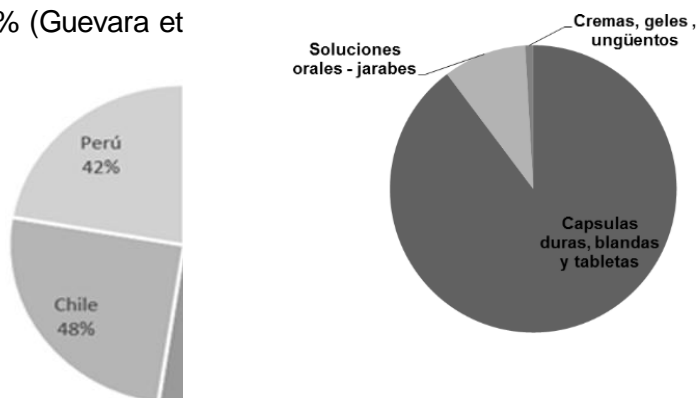


Figura 7. Formas de comercialización de suplementos dietarios en Colombia. Fuente: tomada de Guevara et al. (2010).

8.2.1.5 Normativa para sibutramina en suplementos dietarios

En la tabla 3 se describe el contexto normativo establecido a nivel mundial a través del Codex Alimentarius, regional con la regulación de la FDA y local con lo establecido por el Ministerio de salud en Colombia para los suplementos dietarios.

Tabla 3. Contexto normativo de suplementos dietarios mundial y local

Origen	Agencia	Numero	Año	Objeto
Mundial	Codex Alimentarius	CAC/GL 55-2005	2005	Directrices para complementos alimentarios de vitaminas y minerales
Mundial	Codex Alimentarius	CAC/GL 1-1979	Rev 1991	Directrices generales del Codex sobre declaraciones de propiedades
Estados Unidos	FDA	21 CFR 101.36	2020	Código de regulaciones, Título 21 - Alimentos y medicamentos / Capítulo I - Administración de alimentos y medicamentos, departamento de salud y servicios humanos. / Subcapítulo B - Alimentos para el consumo humano / Parte 101 - Etiquetado de los alimentos / Subparte C - Requisitos y directrices específicos de etiquetado nutricional / Sección 101.36 - Etiquetado nutricional de suplementos dietéticos.
Colombia	Ministerio de Salud	Decreto 3863	2008	El cual reglamenta la fabricación, comercialización, envase, rotulado o etiquetado, régimen de registro sanitario, de control de calidad, de vigilancia sanitaria y control sanitario de los suplementos dietarios y se dicta otras disposiciones

Los suplementos dietarios y sus especificaciones son establecidos en el Decreto 3863 de 2008 que modifica el Decreto 3249 de 2006 el cual reglamenta la fabricación, comercialización,

envase, rotulado o etiquetado, régimen de registro sanitario, de control de calidad, de vigilancia sanitaria y control sanitario de los suplementos dietarios y se dicta otras disposiciones (Pinto, 2009).

En Colombia en el año 2009, el INVIMA a través de un comunicado de prensa había advertido sobre la necesidad de la formulación y seguimiento médico para el consumo de sibutramina, y la importancia de tener en cuenta los riesgos y consecuencias de este medicamento cuando se utiliza con otros fármacos. En el año 2010 el INVIMA canceló la autorización de comercialización de todos los productos que contenían sibutramina, debido a que el uso de este medicamento incrementaba significativamente el riesgo de presentar eventos cardiovasculares graves, accidente cerebro vascular y paro cardiorrespiratorio (Garavito & Ruiz, 2020).

8.2.2 Caracterización del peligro

La sibutramina es un inhibidor combinado de la re-captación de norepinefrina y serotonina que actúa como supresor del apetito, fue aprobado para el control del peso en pacientes que no pueden perder peso solo con dieta y ejercicio. La sibutramina induce saciedad (lo que resulta en una reducción de la ingesta de alimentos) y un aumento en el gasto de energía (Philip et al., 2010). Este medicamento, se administraba por vía oral para el tratamiento de pacientes obesos con un índice de masa corporal (IMC) inicial $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Sin embargo, en 2010, después de estudios de riesgo-beneficio, las agencias de salud de Europa, Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Taiwán, Hong Kong y Corea recomendaron no continuar con su uso debido a su potencial para causar eventos cardiovasculares o accidentes cerebrovasculares (Freitas et al., 2018).

Algunos de los efectos secundarios² relacionados con la Sibutramina mencionados por Chong (2010) incluyen dolor de cabeza, insomnio, sequedad de boca, taquicardia e hipertensión. No obstante, las complicaciones neuropsiquiátricas de la Sibutramina no se han evaluado lo suficiente. Sin embargo, se ha asociado con diversas complicaciones psiquiátricas, que incluyen manía, ataques de pánico, depresión e ideas suicidas. El mecanismo de la psicosis asociada a la sibutramina puede explicarse por su bloqueo de la recaptación de norepinefrina,

² La OMS define como efecto secundario la reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica (Carlini et al., 2009).

serotonina y, en menor medida, dopamina, que son neurotransmisores relacionados con la psicosis.

Por otra parte sibutramina produjo un aumento de varios factores de riesgo cardiovascular como el aumento de la presión arterial, lo que genera eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad de las arterias coronarias, especialmente en personas con antecedentes previos de esta patología (Zhou et al., 2012). Según el informe de sibutramina presentado por la compañía de laboratorios Abbott, el fármaco aumentó el riesgo de enfermedad cardiovascular en un 16% (Jeong et al., 2021).

8.2.2.1 Farmacocinética

La sibutramina posterior a la ingestión, se metaboliza en el hígado (Francois Vallre, 2003) convirtiéndose rápidamente en dos metabolitos, correspondientes a *N*-mono-desmetil (desmetilsibutramina) y *N*-didesmetilo (didesmetilsibutramina) (de Simone & D'Addeo, 2008), los cuales son 100 veces más potentes que el compuesto original. De acuerdo a diferentes investigaciones su vida media es de 14 a 22 horas, con una concentración máxima en sangre entre 8 y 11,1 ng/ml⁻¹ después de 3 a 4 horas, una meseta de 3 a 7 horas, un área bajo la curva de concentración plasmática de fármaco-tiempo (AUC) entre 122 y 181 ng/ h/ ml⁻¹ y se excreta principalmente en la orina (Reeuwijk et al., 2014) (Hwang et al., 2012) (Hind et al., 1999) (Noh et al., 2010).

En las investigaciones de la farmacocinética se realizan evaluaciones en sujetos (seres humanos y ratas) en diferentes intervalos de tiempo que van desde las 0,5 horas hasta las 48 y 72 horas después del consumo, se suministra a través de dosis oral entre 10 y 15 mg de hidrocloreuro de sibutramina y se analiza por medio de HPLC la concentración de los metabolitos 1 y 2 en sangre, con el fin de establecer la curva de comportamiento de la concentración en el tiempo, obteniendo así los datos anteriormente mencionados (Hwang et al., 2012) (Hind et al., 1999).

8.2.2.2 Caracterización de la población expuesta

De acuerdo con Zhou et al. (2012) las personas con enfermedades cardiovasculares previas son consideradas población de alto riesgo, debido a que la sibutramina aumenta la presión arterial, lo cual genera riesgo de eventos cardiovasculares. A pesar que estudios previos a la comercialización de la sibutramina no consideraron los posibles efectos psiquiátricos, a medida

que se generalizó el uso de este fármaco, se informaron casos esporádicos de trastornos neuropsiquiátricos relacionados con el consumo directo de sibutramina o después de la ingestión de productos adelgazantes (Bertholee et al., 2014). El mecanismo de la psicosis asociada a la sibutramina no está claro, pero puede explicarse por su bloqueo de la recaptación de noradrenalina, serotonina y, en menor medida, dopamina, que son neurotransmisores relacionados con la psicosis (Chong, 2010).

Por lo tanto, para ambas poblaciones con estas enfermedades de base (enfermedades cardiovasculares y trastornos neuropsiquiátricos) se recomienda tener especial cuidados en el consumo de suplementos dietarios, que no estén bajo formulación y asesoría médica experta.

8.2.2.3 Análisis de dosis – respuesta

El NOAEL es el nivel sin efectos adversos observados en salud, de acuerdo a Reeuwijk et al, (2014), en estudios realizados en ratas y perros, el NOAEL para la sibutramina es de 1,15 mg/kg, mientras que el LOAEL, que es el nivel más bajo de efectos en adversos observados se encuentra en 3,45 mg/kg. Por otro lado el ADE oral que se considera como la “dosis diaria de una sustancia por debajo de la cual no se anticipan eventos adversos, por ninguna vía, incluso si la exposición ocurre durante toda la vida” se encuentra en 10 µg/día (Reeuwijk et al., 2014).

8.3 Propuesta preliminar de la evaluación de la exposición y caracterización del riesgo para ingesta de sibutramina como fármaco oculto en suplementos dietarios

La evaluación de la exposición se realizó acorde con los datos encontrados en el análisis sistemático de literatura e identificación y caracterización del peligro. De esta manera, se tomó como concentración promedio del consumo de sibutramina en suplementos dietarios para bajar de peso de 21,4 mg/cápsula con un intervalo de confianza de 25,4 – 91 mg/ cápsula, valor máximo de 135,3 mg/capsula y mínima 0,1 mg/capsula. Adicionalmente, la ingesta diaria promedio que estimó entre 1 a 2 capsulas (21,4 mg/día a 42,8 mg/día).

El índice de masa corporal se tomó acorde a los datos reportados por la OMS (2020):

- Obesidad: IMC ≥ 30 kg/m²
- Sobrepeso: IMC 25 – 29,9 kg/m²
- Peso normal: IMC 18,5 – 24,9 kg/m²

Se tomó como base la edad de la población Colombiana que padece obesidad y sobrepeso hombres y mujeres entre los 18 y 64 años (ICBF, 2015), puesto que no fue posible encontrar

información acerca del consumo de suplementos dietarios por edades en Colombia. De esta manera, para el desarrollo de la ecuación de la exposición se tuvo en cuenta el índice de masa corporal y la estatura promedio de los Colombianos (Datos Mundial, 2021), en las categorías de clasificación de peso, con el fin de cubrir los posibles escenarios de consumo (Tabla 4).

Tabla 4. Pesos y estaturas promedio de colombianos para clasificación por categoría de peso.

Clasificación de peso	Hombres		Mujeres	
	Estatura (cm)	Peso (kg)	Estatura (cm)	Peso (kg)
Obesidad	172*	90	158*	80
Sobrepeso		80		70
Peso Normal		70		55

*(Datos Mundial, 2021)

8.3.1 Estimaciones estocásticas de la exposición de la sibutramina en mg/día * kg de peso corporal.

Para el desarrollo de la ecuación de la exposición, se utilizó la simulación de Montecarlo, usando el programa @Risk 8.1, técnica matemática estadística que se fundamenta en una fórmula donde interactúan distribuciones estadísticas y no valores puntuales (Cyta, 2005). Esta simulación permite obtener una estimación más cercana a la realidad, puesto que se basa en las probabilidades, para este caso se realizó la interacción de 10000 posibles escenarios con distribuciones normales para la prevalencia de sibutramina y lognormales para consumo promedio y peso corporal aproximado de personas obesas y con sobrepeso de la población colombiana.

En los resultados obtenidos en la simulación (Tabla 5) tanto el sobrepeso (70 – 80 kg) como la obesidad (80 – 90 kg) conservan la misma tendencia y se pudo observar que en el percentil 80, la exposición en la población con obesidad y sobrepeso se encuentra por debajo del límite toxicológico de 10 mg/día para este fármaco cuando era aprobado su uso, es decir el 80% de los 10000 escenarios simulados, están por debajo del valor límite. A diferencia de los percentiles 90 y 98 que sobrepasan los límites toxicológicos con valores que fluctúan para obesidad entre 17,84 y 74,41 mg/día*kg y para sobrepeso entre 19,99 y 85,77 mg/día*kg.

Por tanto se considera que el consumo de suplementos dietarios adulterados con sibutramina suscita un alto riesgo para la salud pública.

A pesar de que el valor promedio de la simulación para población con obesidad se encuentra por debajo del límite recomendado (Tabla 5), el consumo de la sibutramina en cualquier concentración está prohibido desde el 2010 en varios países del mundo, entre ellos Colombia.

Tabla 5. Resultados de simulación de Montecarlo

Resultados de simulación de la exposición expresados mg/día * kg de peso corporal.						
Peso	Mínimo	Máximo	Promedio	P80	P90	P98
Obesidad	-0,00448	-0,00528	9,79	7,27	17,84	74,41
Sobrepeso	5306,89	5949,08	11,12	8,19	19,99	85,77

9. CONCLUSIONES

- Con base en un análisis de las alertas sanitarias de INVIMA de 2017 a febrero de 2021, se encontró que de las 39 alertas identificadas con productos para pérdida de peso, 15 alertas correspondieron a 46 productos comercializados con ingredientes que han sido retirados del mercado por contraindicaciones y no son declarados en la etiqueta, incluyendo fármacos. Donde, el fármaco de mayor uso en Colombia como adulterante fue la sibutramina.

-El perfil de riesgo para suplementos dietarios adulterados con sibutramina, evidenció que el promedio de sibutramina oculta en suplementos dietarios consumidas por la población es de 21,4mg/día, lo que supera la dosis diaria recomendada para su consumo de 10 mg/día cuando era aprobada para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso, generando un riesgo en la salud de los consumidores, especialmente aquellos que sufren enfermedades de base cardiovasculares y neuropsiquiátricas.

-La exposición de la sibutramina obtenida a partir de la simulación de los datos de la búsqueda sistemática, permitieron identificar que a partir del percentil 80 el consumo de suplementos dietarios adulterados supera los límites toxicológicos definidos antes de que se prohibiera su uso. Sin embargo el consumo de la sibutramina en cualquier concentración está prohibido desde el 2010 en varios países del mundo, entre ellos Colombia, lo cual suscita un riesgo para la salud pública para los consumidores.

10. RECOMENDACIONES

Consumidores

- El consumidor es responsable de verificar que los productos que consume son aprobados para su comercialización y venta en el país, con este fin el INVIMA ofrece una herramienta en su página web que permite verificar el estado de la autorización sanitaria de un producto (suplemento dietario) y las alertas emitidas para estos. Sin embargo, algunas de las señales de advertencia que permiten identificar los suplementos dietarios contaminados, pueden ser: promesas de una solución rápida para perder peso, productos comercializados a través de correos electrónicos de distribución en masa, productos comercializados como alternativas naturales atribuyendo efectos similares a los de medicamentos de prescripción médica, declaraciones como funciona mejor que, “totalmente seguro” o “carece de efectos secundarios”.
- La pérdida de peso se logra con hábitos de vida saludable, como alimentación y actividad física, por lo cual es un error buscar métodos que ayudan con la pérdida de peso sin esfuerzo y que ofrecen un su publicada efectos milagrosos.

Academia y gobierno

- Generar concientización en los consumidores, acerca de los riesgos de la ingesta de este tipo de productos, a través de los medios de comunicación masivos y resaltar la importancia de asesorarse con un profesional en salud, para la compra de suplementos dietarios. En caso de presentar algún síntoma o efecto secundario ocasionado por su consumo, debe ser reportado a las entidades de salud.
- En Colombia las publicaciones científicas de los fármacos identificados en las alertas sanitarias, son escasas, lo que no permite tener un panorama real del comportamiento de los suplementos dietarios adulterados y el riesgo de su consumo en la población, por lo tanto se debe desarrollar y proponer investigaciones de carácter científico, a través de métodos robustos para la detección, cuantificación y análisis de los diferentes productos que se están comercializando.

- Generar evaluaciones de riesgo para los adulterantes identificados en los suplementos dietarios comercializados en Colombia, para abordar con mayor rigurosidad este problema de salud pública.
- Reforzar las actividades de inspección, vigilancia y control en tiendas naturistas, fabricantes, y distribuidores en los diferentes canales.

Industria

- Asegurarse de que las materias primas para la elaboración de estos productos sean seguras, realizando las pruebas pertinentes para determinar su autenticidad.
- Cumplir con los requisitos legales establecidos en Colombia, para fabricación, comercialización, envase, rotulado, publicidad y distribución de suplementos dietarios.

11. AGRADECIMIENTOS

Primero y antes que todo, damos gracias a Dios, por permitirnos haber llegado a este momento tan importante de nuestra formación académica y por haber puesto en nuestro camino a aquellas personas que han sido nuestro soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A nuestra asesora Carla María Blanco que con su amplia experiencia y conocimientos nos orienta en el desarrollo de nuestra monografía, a la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias por ofrecernos la oportunidad de realizar esta especialización y a todos los profesores por brindarnos sus conocimientos y experiencias laborales.

También Agradecemos a toda nuestra familia, por estar siempre apoyándonos, por confiar y creer en nosotras y ser los promotores de todos nuestros sueños.

12. REFERENCIAS

- Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos. (2018). *Cuidado con los productos que prometen una reducción de peso milagrosa*. <https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/cuidado-con-los-productos-que-prometen-una-reduccion-de-peso-milagrosa>
- AFEPADI, Asociación de las Empresas de Dietéticos y Complementos Alimenticios (2014). Guía de Buenas Prácticas de Fabricación y Distribución de complementos alimenticios. *Complementos alimenticios*, 4, 2-127.
- Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. (2016). *Diazepam Qualigen 5 mg comprimidos EFG*. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/80702/Prospecto_80702.html#:~:text=El diazepam tiene efectos tranquilizantes,psiconeuróticos y trastornos situacionales transitorios.
- Ahmed, Nada., Nounou, Mohamed Ismail., Abouelfetouh, Alaa., El-Kamel, Amal. (2019). Over-the-Counter Herbal Weight Loss Supplements in Egypt: Label Claim, Microbiological and Pharmaceutical Quality, and Safety Assessments. *Medical Principles and Practice*, 28, 167-177. www.karger.com/mpp
- Aldewachi, H., Mustafa, Y. F., Najm, R., & Ammar, F. (2020). Adulteration of Slimming Products and its Detection Methods. *A multifaceted review journal in the field of pharmacy*, 11 (3), 280-296. <https://doi.org/10.5530/srp.2020.3.33>
- Ancuceanu, R., Dinu, M., & Aramă, C. (2013). Weight loss food supplements: Adulteration and multiple quality issues in two products of Chinese origin. *Farmacia*, 61(1), 28–44.
- Austin, S. B., Yu, K., Liu, S. H., Dong, F., & Tefft, N. (2017). Household expenditures on dietary supplements sold for weight loss, muscle building, and sexual function: Disproportionate burden by gender and income. *Preventive Medicine Reports*, 6, 236–241. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2017.03.016>
- Bellver, M. (2013). *Evaluación del riesgo de exposición a OcratoxinaA* [Universidad de Valencia]. [https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/29083/TESIS Julia Bellver.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/29083/TESIS_JuliaBellver.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

- Bertholee, D., Ter Horst, P. G. J., Wieringa, A., & Smit, J. P. (2014). Levensbedreigende psychose na gebruik van afslankkoffie verontreinigd met sibutramine. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, *158*(2). <https://doi.org/10.1038/CLPT.1981.154>
- Bo, Shupenina, E. Y., Yushchuk, E. N., Vasyuk, Y. A., Yureneva, S. V., & Dubrovina, A. V. (2019). Опыт применения сибутрамина у пациентов с ожирением и контролируемой артериальной гипертензией *The experience of sibutramine administration in patients with obesity and controlled arterial hypertension*. *16*(2), 42–48.
- Boobis, A. R. (2007). Risk assessment of dietary supplements. *Dietary Supplements and Health*, *282*, 3–28. <https://doi.org/10.1002/9780470319444.ch2>
- Butler, S., & Cole, L. (2016). Evidence for, and Associated Risks with, the Human Chorionic Gonadotropin Supplemented Diet. *Journal of Dietary Supplements*, *13*(6), 694–699. <https://doi.org/10.3109/19390211.2016.1156208>
- Camean, A. M., & Repetto, M. (2006). Evaluación del riesgo. Capítulo 7. In *Toxicología alimentaria* (pp. 123–139). <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=SbUticcNWoMC&oi=fnd&pg=PA123&dq=Evaluación+de+riesgos+alimentos&ots=rmturO8EjN&sig=zKlgNf7o0ddbnIQgLEYhC4Y0Gqs#v=onepage&q=Evaluación+de+riesgos+alimentos&f=false>
- Campos Fernández, J. A., Guillermo, L., & Herrera, J. (2016). Determinación analítica de sibutramina en productos para la pérdida de peso Analytical determination of Sibutramine in slimming products. In *Revista Cubana de Farmacia* (Vol. 50, Issue 1). <http://scielo.sld.cu>
- Carlini, E., Noto, A., Napo, S., Sanchez, Z., Franco, L., Dos Santos, E., Alvez D. (2009). Fluoxetine: Indication of inadequate use. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, *58*(2), 97–100. <http://www.scielo.br/pdf/jbpsiq/v58n2/v58n2a05.pdf%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2009465223>
- Carvalho, L. M. De, Cohen, P. A., Silva, C. V., Moreira, A. P. L., Falcão, T. M., Dal Molin, T. R., Zemolin, G., & Martini, M. (2012). A new approach to determining pharmacologic adulteration of herbal weight loss products. *Food Additives & Contaminants: Part A*, *29*(11), 1661–1667. <https://doi.org/10.1080/19440049.2012.706834>
- Castro, S. Chavez, K. Serrano, J. (2018). *Diseño y desarrollo de un suplemento alimenticio basado en el aprovechamiento de las hojas de Teberinto (moringa oleífera)*. [Tesis de

grado, Universidad del Salvador].
[http://ri.ues.edu.sv/id/eprint/15850/1/Dise%C3%B1o%20y%20desarrollo%20de%20un%20suplemento%20alimenticio%20basado%20en%20el%20aprovechamiento%20de%20las%20hojas%20de%20Teberinto%20\(Moringa%20ole%C3%ADfera\).pdf](http://ri.ues.edu.sv/id/eprint/15850/1/Dise%C3%B1o%20y%20desarrollo%20de%20un%20suplemento%20alimenticio%20basado%20en%20el%20aprovechamiento%20de%20las%20hojas%20de%20Teberinto%20(Moringa%20ole%C3%ADfera).pdf)

Chang, Y., & Chiou, W. (2014). Taking weight-loss supplements may elicit liberation from dietary control. A laboratory experiment. *Appetite*, 72, 8–12.
<https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.09.021>

Chong, C. S. Y. (2010). Psychosis related to the use of sibutramine disguised as over-the-counter herbal weight loss remedies: A report of two patients. *East Asian Archives of Psychiatry*, 20(4), 186–189.

Cohen, P. A., Benner, C., & McCormick, D. (2011). Use of a Pharmaceutically Adulterated Dietary Supplement, Pai You Guo, Among Brazilian-Born Women in the United States. *Pharmaceutically Adulterated Weight Loss Supplement Use*, 27(1), 51-56.
<https://doi.org/10.1007/s11606-011-1828-0>

Conte, E., Morales, Y., Herrera, V., Zamorano, C., Gomez, B., & Toro, J. (2017). Influencia de la promoción y publicidad en el uso racional de medicamentos. *Revista de La OFIL - Publicación Científica de La Organización de Farmacéuticos Ibero - Latinoamericanos*, 4, 347–352. www.revistadelaofil.org

Cuesta, A., & Segre, A. (2018). *La importancia de la información en el mercado de suplementos nutricionales deportivos en Bogotá*. 1–58.
<https://repository.cesa.edu.co/bitstream/handle/10726/2098/TG00889.pdf?sequence=2&isAllowed=y>

Cyta. (2005). *Simulación de Monte Carlo en excel*.
http://www.cyta.com.ar/biblioteca/bddoc/bdlibros/monte_carlo/monte_carlo.htm

Dal Molin, Thaís Ramos., Da Silveira, Géssica Domingos., Leal, Gabriela Camera., Müller, Larissa Sabo., Muratt, Diana Tomazi., De Carvalho, Leandro Machado., Viana, Carine. (2019). A new approach to ion exchange chromatography with conductivity detection for adulterants investigation in dietary supplements. *Biomedical Chromatography*, 33(11), 1-10.

Datos mundial. (2021). *Estatura media de hombres y mujeres en todo el mundo*

<https://www.datosmundial.com/estatura-promedio.php>

- Dastjerdi, A. G., Akhgari, M., Kamali, A., & Mousavi, Z. (2018). Principal component analysis of synthetic adulterants in herbal supplements advertised as weight loss drugs. *Complementary Therapies in Clinical Practice Journal*, 31, 236–241. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.03.007>
- De Carvalho, L. M., Cohen, P. A., Silva, C. V, Moreira, A. P. L., Falcão, T. M., Dal Molin, T. R., Zemolin, G., & Martini, M. (n.d.). *A new approach to determining pharmacologic adulteration of herbal weight loss products*. <https://doi.org/10.1080/19440049.2012.706834>
- De Simone, G., & D'Addeo, G. (2008). Sibutramine: Balancing weight loss benefit and possible cardiovascular risk. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 18(5), 337–341. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.03.008>
- Diaz, M. (2005). Presente y futuro del tratamiento farmacológico de la obesidad. *Revista Argentina de Cardiología*, 73(2), 137–144. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/>
- Dwyer, J. T., Coates, P. M., & Smith, M. J. (2018). Dietary supplements: Regulatory challenges and research resources. *Nutrients*, 10(1), 41. <https://doi.org/10.3390/nu10010041>
- Escobar, K., & Ruidíaz, K. (2017). Desigualdad social y obesidad en la población adulta colombiana. *Archivos de Medicina*, 17(2), 338–349. <https://doi.org/10.30554/archmed.17.2.2338.2017>
- Figueiredo, A., Costa, I., Fernandes, T., Gonçalves, L., & Brito, J. (2020). Food supplements for weight loss: Risk assessment of selected impurities. *Nutrients*, 12(954), 1–11. <https://doi.org/10.3390/nu12040954>
- Francois Vallre. (2003). Pharmacokinetics of sibutramine in healthy subject. *American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 73(2), 65. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(03\)90595-9](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(03)90595-9)
- Franco, S., & Maldonado, P. G. (2013). Los suplementos dietéticos y el anestesiólogo: resultados de investigación y estado del arte. *Revista Colombiana de Anestesiología Investigación Científica y Tecnológica*, 42, 90–99. <https://doi.org/10.1016/j.rca.2014.01.005>
- Freitas, J., Oliveira, T., Santana, M., Banks, C., Munoz, R., & Richter, E. (2018). A simple and fast-portable method for the screening of the appetite-suppressant drug sibutramine in

- natural products and multivitamins supplements. *Sensors and Actuators: B.Chemical*, 282, 449–456. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.11.094>
- Garavito, J. Ruiz, Y. (2020). La Sibutramina en Colombia: Un fármaco peligroso que se comercializa a pesar de las medidas impuestas por el instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos – Invima. [Tesis de grado, Universidad Nacional Abierta y a Distancia].
<https://repository.unad.edu.co/bitstream/handle/10596/35217/yruizol.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- González, A., Camacho, J., & Barajas, J. (2015). El rol de la Universidad en la prevención de la Obesidad. *Revista CUIDARTE*, 6(1), 976–981. <https://doi.org/10.15649/cuidarte.v6i1.177>
- Graziano, S., Montana, A., Zaami, S., Rotolo, M. C., Minutillo, A., Busardò, F. P., & Marinelli, E. (2017). Sildenafil-associated hepatotoxicity: a review of the literature. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21, 17–22.
https://iris.uniroma1.it/retrieve/handle/11573/968523/411066/Graziano_Sildenafil_2017.pdf
- Guevara, H. A., Luengas, P. E., & Garavito, G. (2010). Revisión documental de los productos naturales legalmente autorizados para su mercadeo en Colombia. *Colombia Medica*, 41(2), 129–140.
https://www.researchgate.net/publication/45087310_Revision_documental_de_los_productos_naturales_legalmente_autorizados_para_su_mercadeo_en_Colombia
- Hachem, Rabab., Assemat, Gaëtan., Martins, Nathalie., Balayssac, Stéphane., Gilard, Véronique., Martino, Robert., Malet-Martino, Myriam. (2016). Proton NMR for detection, identification and quantification of adulterants in 160 herbal food supplements marketed for weight loss. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 124, 34-47.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2016.02.022>
- Hayes, J. F., Bhaskaran, K., Batterham, R., Smeeth, L., & Douglas, I. (2015). The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: A cohort study in the United Kingdom. *International Journal of Obesity*, 39(9), 1359–1364.
<https://doi.org/10.1038/ijo.2015.86>
- Herrera, D., Fernández, C., Coria, A., Manzo, J., Aranda, E., & Hernández, M. (2015). Phenolphthalein-based laxatives and its relation to cancer development. *Revista Médica de*

La Universidad Veracruzana, 2(15). <https://www.medigraphic.com/pdfs/veracruzana/muv-2015/muv152f.pdf>

Hiluy, J. C., Nazar, B., & Appolinario, J. (2019). Effectiveness of Pharmacologic Interventions in the Management of Weight Gain in Patients With Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Physicians Postgraduate Press* 21, (6). <https://doi.org/10.4088/PCC.19r02483>

Hind, I. D, Mangham, J. E, Ghani, S. P, Haddock, R. E, Garratt, C. J, Jones, R. W. (1999). Sibutramine pharmacokinetics in young and elderly healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 54(11), 847-849.

Hwang, Yong Youn., Shin, Dong Chul., Nam, Yoon Sung., Cho, Byung Kwan. (2012). Characterization, stability, and pharmacokinetics of sibutramine/ β -cyclodextrin inclusion complex. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 18(4), 1412-1417. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiec.2012.01.046>

INFOBAE. (2021). *Colombia es el segundo país de América Latina que más consume suplementos alimenticios*. <https://www.infobae.com/america/colombia/2021/04/14/colombia-es-el-segundo-pais-de-america-latina-que-mas-consume-suplementos-alimenticios/>

Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. (2015). *ENSIN: Encuesta Nacional de Situación Nutricional*. Ministerio de Protección Social. <https://www.icbf.gov.co/bienestar/nutricion/encuesta-nacional-situacion-nutricional#ensin3>

Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos. (2012). *ABC de Publicidad Suplementos Dietarios*. Ministerio de Salud. file:///C:/Users/usuario/Downloads/ABC Publicidad de suplementos dietarios (2).pdf

Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos. (2018). *Alerta sanitaria N° 131-2018*. Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos. <https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicine>

Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos. (2019). *Diferencia entre alimento y suplemento dietario*. Ministerio de Salud. <https://www.invima.gov.co/diferencia-entre-alimento-y-suplemento-dietario>

- Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos. (2021). *Alertas sanitarias - informes de seguridad*. Ministerio de Salud. <http://app.invima.gov.co/alertas/alertas-sanitarias-general>
- Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos. (2021). *Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas*. http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
- James-yi, S. A., Hilmas, C. J., & Fabricant, D. S. (2019). Biomarkers for the Evaluation of Dietary Ingredients Present in Dietary Supplements. In *Biomarkers in Toxicology* (pp. 693–714). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814655-2.00039-6>
- Jeong, D., Choe, S., Lee, S., Min Kim, K., & Pyo, J. (2021). Metabolic analysis of the illegal analogues of anti-obesity drugs using LC-Q-TOF-MS/MS. *Journal of Chromatography B*, 1163(2021), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122502>
- Johansson, M., Fransson, D., Rundlöf, T., Huynh, N. H., & Arvidsson, T. (2014). A general analytical platform and strategy in search for illegal drugs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 100, 215–229. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.07.026>
- Kahl, G. (2015). High dosage sibutramine detected in chinese herbal drug. *The Dictionary of Genomics, Transcriptomics and Proteomics*, 22(8), 101-102. <https://doi.org/10.1002/9783527678679.dg05522>
- Khazan, M., Hedayati, M., Kobarfard, F., Askari, S., Azizi, F., & Author, C. (2014). Identification and Determination of Synthetic Pharmaceuticals as Adulterants in Eight Common Herbal Weight Loss Supplements. *Iran Red Crescent Med J*, 16(3), 1-6. <https://doi.org/10.5812/ircmj.15344>
- Kim, H. J., Lee, J. H., Park, J., Cho, S.-H., Cho, S., Woo, & Kim, S., & Kim, W. S. (2014). Monitoring of 29 weight loss compounds in foods and dietary supplements by LC-MS/MS. In *Food Additives & Contaminants: Part A* (pp. 777–783). <https://doi.org/10.1080/19440049.2014.888497>
- Knust, K. S., & Leung, A. M. (2016). Iodine: Basic Nutritional Aspects. In *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals* (pp. 133–141). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802168-2.00011-7>

- Kwon, N. J., & Han, E. (2017). Review of the Roles of Health Professionals about the Use of Anorectics: A Narrative Review Article. *International Journal of Pharmacology*, 13(2), 218-226. <https://doi.org/10.3923/ijp.2017.218.226>
- LegisComex. (2009). Suplementos vitamínicos, productos más consumidos. <https://www.legiscomex.com/Documentos/ESTUDIO-SUPLEMENTOS-ALIMENTICIOS-COLOMBIA>
- Luppino, F., De Wit, L., Bouvy, P., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B., & Zitman, F. G. (2010). Overweight, obesity, and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of General Psychiatry*, 67(3), 220–229. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2>
- Maggioni, A. P., Caterson, I. D., Urso, R., Coutinho, W., Finer, N., Van Gaal, L., Legler, U. F., Sharma, A. M., Seimon, R. V., Sweeting, A., Torp-Pedersen, C., & James, W. P. T. (2017). Relation between weight loss and causes of death in patients with cardiovascular disease: Finding from the SCOUT trial. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 18(3), 144–151. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000492>
- Mathews, N. (2018). Prohibited Contaminants in Dietary Supplements. *Sports Health*, 10(1), 19–30. <https://doi.org/10.1177/1941738117727736>
- Ministerio de protección Social. (2006). *Decreto 3249 de 2006*. (3249). https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/DECRETO_3249_DE_2006.pdf
- Ministerio de protección Social. (2008). *Decreto 3863 de 2008*. (3863). https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/DECRETO_3863_DE_2008.pdf
- Mousinho, L., Michel Pinheiro Ferreira, P., Carvalho Menezes, C., & Paula Peron, A. (2014). La toxicidad de los compuestos químicos con acción anoréxica extraídos de *Garcinia cambogia* (garcinia) y el *Panax ginseng* (ginseng). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 19(1), 280–291. <http://scielo.sld.cuhttp://scielo.sld.cu>
- Naranjo Arellano, R. T., & Lucero, O. (2013). Elaboración y Control de Calidad de un Suplemento Alimenticio en Polvo a Base de Quinoa (*Chenopodium quinoa*) y Guayaba (*Psidium guajava*) Deshidratada. [Tesis de grado, Escuela Superior Politécnica De Chimborazo]. <http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/2587>

- Nisoli, E., & Carruba, M. O. (2000). An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. *Obesity Reviews*, 1(2), 127–139. <https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2000.00020.x>
- Noh, Keumhan., Bae, Kyoungjin., Min, Bokyoung., Kim, Eunyoung., Kwon, Kwang Il., Jeong, Taecheon., Kang, Wonku. (2010). Enantioselective pharmacokinetics of sibutramine in rat. *Archives of Pharmacal Research*, 33(2), 267-273.
- Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación-FAO. (1997). *Comisión del Codex Alimentarius: Manual de procedimiento*. <http://www.fao.org/3/w5975s/w5975s08.htm>
- Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación-FAO. (2015). Evaluación de Riesgos. In *Instrumentos de la FAO sobre la bioseguridad - Parte 3* (pp. 83–97). <http://www.fao.org/3/a1140s/a1140s09.pdf>
- Organización mundial de la salud. (1995). *Aplicación del análisis de riesgos a cuestiones de normas alimentarias*. Informe de La Consula Mixta FAO/OMS de Expertos. <http://www.fao.org/3/ae922s/ae922s00.htm#Contents>
- Organización mundial de la salud. (2007). Análisis de riesgos relativos a la inocuidad de los alimentos. Guía para autoridades nacionales de inocuidad de alimentos. In *Estudio FAO Alimentación y nutrición* (pp. 1–116). <http://www.fao.org/3/a0822s/a0822s00.htm>
- Organización mundial de la salud. (2020). *Obesidad y sobrepeso*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Paíga, P., Rodrigues, M., Correia, M., Amaral, J., Oliveira, B., & Delerue, C. (2017). Analysis of pharmaceutical adulterants in plant food supplements by UHPLC-MS/MS. *Pharmaceutical Sciences*, 99, 219–227. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.12.024>
- Philip, W., James, T., Caterson, I. D., Coutinho, W., Finer, N., Van Gaal, L. F., Maggioni, A. P., Torp-Pedersen, C., Sharma, A. M., Shepherd, G. M., Rode, R. A., & Renz, C. L. (2010). Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. In *N Engl J Med* (Vol. 363, Issue 10).
- Pinto, Y. C. (2009). Legislación De Los Complementos Alimenticios En América Latina. *JUSTE Consumer Health*, 34(91), 69. <https://infoalimentarios.files.wordpress.com/2017/05/4->

juste_cuadernillo.pdf

- Pittler, M. H., & Ernst, E. (2004). Dietary supplements for body-weight reduction: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(4), 529–536. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.4.529>
- Portillo, L., Blanco, G., Teyssier, G., Penchyna, J., Trauernicht, S., & Zurita, J. N. (2017). Tolerance, safety and efficacy of the one-day preparation of PEG3350 + bisacodyl compared to 2 days of PEG3350 + bisacodyl in pediatric patients. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 74(5), 341–348. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2017.05.007>
- Reeuwijk, Noortje M. Venhuis, Bastiaan J.de Kaste, Dries; Hoogenboom, Ron L.A.P.Rietjens, Ivonne M.C.M. Martena, Martijn J.(2014) Active pharmaceutical ingredients detected in herbal food supplements for weight loss sampled on the Dutch market. *Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment*, 31(11), 1783-1793.
- Resolución 3096, por la cual se establece el reglamento técnico sobre las condiciones y requisitos que deben cumplir los suplementos dietarios, (2007). [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/RESOLUCIÓN 3096 DE 2007.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/RESOLUCIÓN_3096_DE_2007.pdf)
- Revista Portafolio. (2019). *Los suplementos dietarios mueven \$274.300 millones | Negocios*. <https://www.portafolio.co/negocios/los-suplementos-dietarios-mueven-274-300-millones-534598>
- Ríos, A., & Gutiérrez, G. (2016). New Dietary Supplements for Obesity: What We Currently Know. *Current Obesity Reports*, 5(2), 262–270. <https://doi.org/10.1007/s13679-016-0214-y>
- Rocha Franco, R., Cominato, L., & Damiani, D. (2014). The effect of sibutramine on weight loss in obese adolescents. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 58(3), 243–250. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000002825>
- Saper, R. B., Eisenberg, D. M., & Phillips, R. S. (2004). Common dietary supplements for weight loss. *American Family Physician*, 70(9), 1731–1738. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15554492/>
- Siebenhofer, A., Winterholer, S., Jeitler, K., Horvath, K., Berghold, A., Krenn, C., & Semlitsch, T. (2021). Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane*

Database of Systematic Reviews, 2021(1).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007654.pub5>

- Song, F., Monroe, D., El-Demerdash, A., & Palmer, C. (2014). Screening for multiple weight loss and related drugs in dietary supplement materials by flow injection tandem mass spectrometry and their confirmation by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 88(2014), 136–143. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.08.031>
- Thakkar, S., Anklam, E., Xu, A., Ulberth, F., Li, J., Li, B., Hugas, M., Sarma, N., Crerar, S., Swift, S., Hakamatsuka, T., Curtui, V., Yan, W., Geng, X., Slikker, W., & Tong, W. (2020). Regulatory landscape of dietary supplements and herbal medicines from a global perspective. *ELSEVIER*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104647>
- Tucker, J., Fischer, T., Upjohn, L., Mazzer, D., & Kumar, M. (2018). Unapproved Pharmaceutical Ingredients Included in Dietary Supplements Associated With US Food and Drug Administration Warnings. *JAMA Network Open*, 1(6), 1–11. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3337>
- Vayse, Julie., Balayssac, Stéphane., Gilard, Véronique., Desoubdizanne, Denis., Malet-Martino, Myriam., Martino, Robert. (2010). Analysis of adulterated herbal medicines and dietary supplements marketed for weight loss by DOSY 1H NMR. *Food Additives and Contaminants*, 25(1), 41–50.
- Van der Bijl, P. (2014). Dietary supplements containing prohibited substances: A review (Part 1). *South African Journal of Sports Medicine*, 26(2), 59. <https://doi.org/10.7196/sajsm.552>
- Velázquez, N. (2014). La hormona gonadotrofina coriónica humana. Una molécula ubicua y versátil. Parte I. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 74(2), 122–133. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322014000200006
- Wharton, S., Bonder, R., Jeffery, A., & Christensen, R. A. G. (2019). The safety and effectiveness of commonly-marketed natural supplements for weight loss in populations with obesity: A critical review of the literature from 2006 to 2016. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(10), 1614–1630. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1584873>
- Wiviott, S. D., & Cunningham, J. W. (2014). Modern Obesity Pharmacotherapy: Weighing

Cardiovascular Risk and Benefit. *Clin. Cardiol*, 37(11), 693-699.
<https://doi.org/10.1002/clc.22304>

- Woodgate, D., & Conquer, J. (2003). Effects of a stimulant-free dietary supplement on body weight and fat loss in obese adults: A six-week exploratory study. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*, 64(4), 248–262. [https://doi.org/10.1016/S0011-393X\(03\)00058-4](https://doi.org/10.1016/S0011-393X(03)00058-4)
- Yoshida, Naoko., Numano, Midori., Nagasaka, Yoko., Ueda, Kaori., Tsuboi, Hirohito., Tanimoto, Tsuyoshi., Kimura, Kazuko. (2015) Study on health hazards through medicines purchased on the Internet: A cross-sectional investigation of the quality of anti-obesity medicines containing crude drugs as active ingredients. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1), 1-11. <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-015-0955-2>
- Yun, Jisuk., Choi, Jangduck., Kwon, Kisung., Jo, Cheon-Ho. (2016). Screening of anti-obesity drugs, their analogues and prohibited ingredients in slimming foods. *J. FOOD SCI. TECHNOL*, 48(5), 424-429.
- Zhou, Y-H., Ma, X-Q., Wu, C., Lu, J., Zhang, S-S., Guo, J., Wu, S-Q., Ye, X-F., Xu, J-F., He, J. (2012). Effect of Anti-Obesity Drug on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLOS ONE*, 7(6), 1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039062>