

Eficacia y seguridad de una combinación a dosis fija

de D-norpseudoefedrina, triyodotironina, atropina, aloína y diazepam en pacientes obesos

Valle-Laisequilla C, Trejo-Jasso C, Huerta-Cruz JC, et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of D-norpseudoephedrine, triiodothyronine, atropine, aloin, and diazepam in obese patients. *Int Jour of Clin Pharm and Therap.* 2018: 1-8.

Introducción

La obesidad representa un problema de salud a nivel mundial. Es una enfermedad crónica y recurrente la cual incrementa significativamente el riesgo de comorbilidades crónicas e incapacitantes como la hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad cardíaca, diabetes, apnea del sueño, osteoartritis, entre otras.

La dieta y la actividad física son la piedra angular del tratamiento anti-obesidad; sin embargo, esta estrategia muestra una pobre adherencia y una baja tasa de éxito. El tratamiento farmacológico es una terapia adyuvante aprobada para pacientes con índice de masa corporal por arriba de 30 o para pacientes con un índice de masa corporal por arriba de 27 y asociado con comorbilidades. Además, la combinación de fármacos con mecanismos de acción complementarios se utiliza con mayor frecuencia en el tratamiento de la obesidad para obtener efectos sinérgicos en eficacia con un mejor perfil de seguridad.

En México, una Combinación a Dosis Fija (CDF) que contiene 50 mg de D-norpseudoefedrina, 75 µg de triyodotironina, 0.36 mg de sulfato de atropina, 16 mg de aloína y 8 mg de diazepam ha sido comercializado desde 1956. La eficacia de la CDF del fármaco de 5 principios activos está respaldada por los mecanismos complementarios de sus principios activos:

- La D-norpseudoefedrina activa los receptores adrenérgicos para producir sus efectos anoréxicos y termogénicos.

- La triyodotironina mejora el sistema simpático y reduce el sistema de leptina para aumentar el catabolismo de las grasas.
- El diazepam es un ansiolítico que disminuye los atracones impulsivos.
- La aloína es un laxante suave que contrarresta el estreñimiento.
- La atropina inhibe el hambre fisiológica reduciendo las secreciones salivales y gástricas.

El presente estudio fue llevado a cabo para evaluar la eficacia y seguridad de la CDF como un tratamiento a corto plazo para la obesidad en sujetos mexicanos.

Para evaluar la eficacia y seguridad de la administración oral de la CDF en adultos obesos durante 6 meses, se analizaron los datos de un estudio fase IV prospectivo, no controlado, multicéntrico, abierto, realizado en 3,290 sujetos mexicanos de hasta 59 años con un IMC > 27 kg/m². Este estudio se realizó en 33 clínicas de 15 estados de la República Mexicana entre diciembre de 2014 y mayo de 2017. El estado de salud basal de los pacientes se determinó mediante la historia y el examen clínicos. Los pacientes recibieron apoyo médico y se les indicó seguir una dieta de 1500 kcal y realizar actividad física por 20 minutos al día. Se les administró una cápsula vía oral cada mañana antes del desayuno de la CDF de 50 mg de D-norpseudoefedrina, 75 µg de triyodotironina, 0.36 mg de sulfato de atropina, 16 mg de aloína y 8 mg de diazepam.

Resultados

El peso corporal medio inicial fue de 90.2 ± 15.9 kg. El tratamiento con CDF produjo una reducción significativa del peso corporal inicial de 4.1 ± 3.4 kg a los 3 meses y 9.0 ± 5.6 kg a los 6 meses, respectivamente.

TABLA 1. VALORES OBTENIDOS DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON LA COMBINACIÓN A DOSIS FIJA DE 5 INGREDIENTES ACTIVOS POR 6 MESES.

Características	Basal	3 meses	6 meses
Peso (kg)	90.2 (16.4)	85.7 (15.9)*	82.8 (15.5)*
Peso Corporal (-5%)*	----	982 (29.9)	1,425 (43.3)
Peso Corporal (-10%)*	----	227 (6.9)	471 (14.3)
IMC (kg/m²)	34.7 (5.2)	33.0 (5.0)*	32.0 (5.2)*
Circunferencia de cintura (cm)	106.8 (12.9)	102.0 (12.8)*	99.1 (13.1)*
Circunferencia de cadera (cm)	115.8 (11.1)	112.2 (10.6)*	111.21 (11.6)*
ICC	0.92 (0.08)	0.91 (0.08)*	0.89 (0.08)*
Grasa Corporal (%)	46.2 (7.1)	44.5 (7.4)*	44.2 (7.3)*
Grasa Visceral (%)	11.1 (4.2)	10.5 (4.1)*	9.8 (4.4)*
PAS (mmHg)	118.2 (12.3)	116.5 (11.5)*	115.4 (12.9)*
PAD (mmHg)	74.9 (8.6)	74.0 (8.4)*	73.4 (8.7)*
Riesgo de Diabetes	1.37 (0.67)	1.25 (0.72)*	1.18 (0.66)*
Riesgo de Mortalidad	2.46 (1.08)	2.03 (1.34)*	1.73 (1.42)*

Los datos se expresan como media (DE) o como # número acumulado de pacientes (%).

*Significativamente diferente de los datos de referencia respectivos ($p \leq 0.05$), según lo determinado por el análisis de varianza de una vía, seguido de la prueba de Tamhane. IMC = Índice de Masa Corporal; ICC = Índice Cintura-Cadera; PAS = Presión Arterial Sistólica; PAD = Presión Arterial Diastólica.

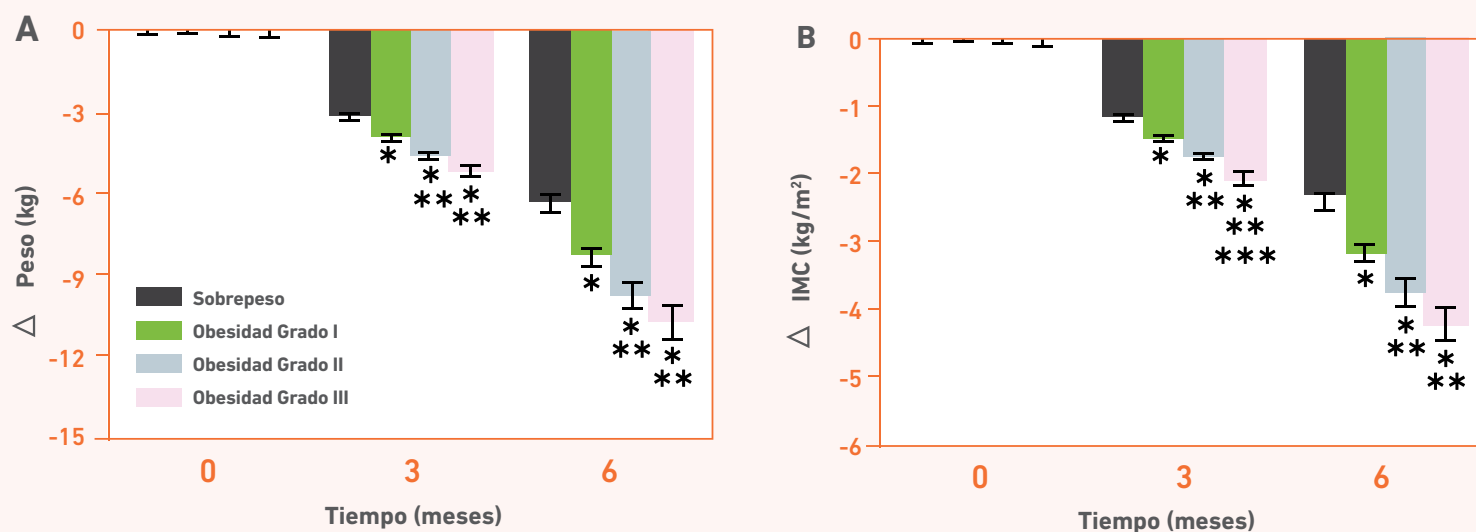


Figura 1. La evolución temporal que muestra el efecto de la CDF en la disminución de peso (A) e IMC (B) obtenidos en pacientes obesos durante 6 meses. Cada punto representa el valor medio \pm S.E.M.

*Significativamente diferente del grupo con sobrepeso; **Significativamente diferente del grupo de obesidad grado I; ***Significativamente diferente del grupo de obesidad grado II ($p \leq 0,05$), según lo determinado por el análisis de varianza de dos vías, seguido de la prueba de Tamhane.

La CDF también mejoró significativamente de manera dependiente del tiempo otras variables antropométricas, como el IMC, la circunferencia de la cintura, la circunferencia de la cadera y el ICC, así como las variables cardiometabólicas: grasa corporal, grasa visceral y presión arterial. Curiosamente, este tratamiento a los 6 meses redujo el riesgo de diabetes de $1,37 \pm 0,67$ a $1,18 \pm 0,66$. En consonancia con estos resultados, la CDF también redujo el riesgo de mortalidad de $2,46 \pm 1,06$ a $1,73 \pm 1,42$ a los 6 meses (Tabla 1).

Seguridad del tratamiento con la CDF

La CDF fue segura y bien tolerada durante 6 meses; la mayoría de los eventos adversos fueron leves y solo 6 (0,2%) pacientes de 3,290 sujetos presentaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento farmacológico. De los eventos adversos graves, se presentó disnea en 2 casos, sequedad de boca en 1 caso, retención urinaria en 1 caso, mareos en 1 caso y ansiedad en 1 caso. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas tras la retirada del fármaco.

Los eventos adversos afectaron principalmente a los sistemas gastrointestinal, neurológico y psiquiátrico. Del total de eventos adversos relacionados con el tratamiento farmacológico, solo sequedad de boca (9,06%), ansiedad (1,76%) y dolor de cabeza (1,43%) estuvieron presentes en más de 1% de la población.

Los resultados confirman que el perfil de seguridad de la CDF para el tratamiento de la obesidad es aceptable y muestran que el fármaco afecta principalmente a los sistemas gastrointestinal, neurológico y psiquiátrico, induciendo como principales eventos adversos sequedad de boca leve (9,06%), ansiedad (1,76%) y cefalea (1,43%).

En este estudio no hubo casos de tirotoxicosis y el fármaco fue bien tolerado en pacientes con diabetes (885 pacientes), hipertensión (79 pacientes), enfermedad cardiovascular (17 pacientes) o enfermedad tiroidea (41 pacientes).

De manera similar, Morin-Zaragoza, 2001, informó la ausencia de cambios clínicamente significativos en las concentraciones plasmáticas de la hormona liberadora de tirotropina, tiroxina total o triyodotironina con el uso de esta CDF. Sin embargo, la presencia de enfermedades tiroideas o cardiovasculares debe contraindicar la prescripción de las CDF hasta que se disponga de mayor evidencia científica.

TABLA 2. EVENTOS ADVERSOS REPORTADOS POR LOS PACIENTES CON OBESIDAD QUIENES RECIBIERON VÍA ORAL LA CDF DE 5 INGREDIENTES ACTIVOS POR 6 MESES.

Evento adverso	Total (%)	Leve (%)	Moderado (%)	Severo (%)	Relacionado con el tratamiento farmacológico (%)	Severo relacionado con el tratamiento farmacológico (%)
Alteraciones cardíacas						
Palpitaciones	5 (0.15)	2 (0.06)	2 (0.06)	1 (0.03)	5 (0.15)	---
Dolor Torácico	1 (0.03)	---	---	1 (0.03)	1 (0.03)	---
Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastinales						
Tos	16 (0.49)	16 (0.49)	---	---	---	---
Tos productiva	12 (0.36)	12 (0.36)	---	---	---	---
Apnea	5 (0.15)	5 (0.15)	---	---	---	---
Disnea	5 (0.15)	---	2 (0.06)	3 (0.09)	3 (0.09)	2 (0.06)
Alteraciones gastrointestinales						
Boca seca	378 (11.49)	376 (11.43)	1 (0.03)	1 (0.03)	298 (9.06)	1 (0.03)
Constipación	96 (2.92)	79 (2.40)	15 (0.46)	2 (0.06)	30 (0.91)	---
Dolor Abdominal	36 (1.09)	32 (0.97)	4 (0.12)	---	5 (0.15)	---
ERGE	17 (0.52)	17 (0.52)	---	---	1 (0.03)	---
Náusea	8 (0.24)	6 (0.18)	1 (0.03)	1 (0.03)	8 (0.24)	---
Vómito	5 (0.15)	4 (0.12)	---	1 (0.03)	5 (0.15)	---
Alteraciones renales y urinarias						
Dolor del tracto urinario	5 (0.15)	3 (0.09)	2 (0.06)	---	---	---
Incontinencia urinaria	2 (0.06)	2 (0.06)	---	---	1 (0.03)	---
Frecuencia urinaria	1 (0.3)	---	1 (0.03)	---	1 (0.03)	---
Retención urinaria	1 (0.3)	---	---	1 (0.03)	1 (0.03)	1 (0.03)
Alteraciones metabólicas y nutricionales						
Aumento del apetito	120 (3.65)	120 (3.65)	---	---	7 (0.21)	---
Alteraciones del sistema nervioso						
Cefalea	54 (1.64)	17 (0.52)	35 (1.06)	2 (0.06)	47 (1.43)	---
Mareo	31 (0.94)	23 (0.70)	7 (0.21)	1 (0.03)	23 (0.70)	1 (0.03)
Ataxia	1 (0.03)	1 (0.03)	---	---	---	---
Disgeusia	1 (0.03)	---	1 (0.03)	---	---	---
Alteraciones psiquiátricas						
Estrés	222 (6.75)	222 (6.75)	---	---	2 (0.06)	---
Ansiedad	144 (4.38)	138 (4.19)	4 (0.12)	2 (0.06)	58 (1.76)	1 (0.03)
Insomnio	25 (0.76)	22 (0.67)	3 (0.09)	---	13 (0.40)	---
Depresión	21 (0.64)	21 (0.64)	---	---	4 (0.12)	---
Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo						
Debilidad muscular	43 (1.31)	42 (1.28)	1 (0.03)	---	1 (0.03)	---
Dolor en la espalda	48 (1.46)	46 (1.40)	1 (0.03)	1 (0.03)	---	---
Total	1,303 (39.60)	1,206 (36.66)	80 (2.43)	17 (0.52)	514 (15.62)	6 (0.18)

Los datos son expresados como el número de pacientes (%).
ERGE = Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico.