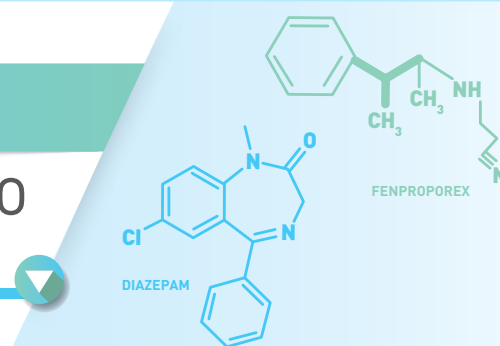


EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOS FORMULACIONES DE FENPROPOREX

DE LIBERACIÓN LENTA COMO TRATAMIENTO DE OBESIDAD

Morín-Zaragoza R, Ponce-López ML, Lonngi-Villanueva S, Alcaraz-Ortiz R, Lonngi-Villanueva G
Rev Mex Cardiol 2005; 16 (4): 146-154.



RESUMEN

El problema de salud de la obesidad se fundamenta en su relación con otras enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición, la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cáncer, osteopatías, enfermedades dentales, entre otras alteraciones. La pérdida de 10% del peso corporal mejora los factores de riesgo asociados con obesidad, y pérdidas modestas de sólo 5% mejoran condiciones médicas como resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia.

Sin embargo, el tratamiento de la obesidad con métodos conservadores como dieta y ejercicio no logran resolver este problema. Por esta razón cada vez es más frecuente el acuerdo en el empleo de fármacos para promover la pérdida de peso alcanzando las metas del 5% al 10%.

Se realizó un estudio aleatorio, doble ciego, con casos de control con placebo para evaluar eficacia y seguridad de dos formulaciones de fenproporex de liberación lenta: 20 mg de fenproporex (LLFPX) y 20 mg de fenproporex + 6 mg de diazepam (LLFPX+D) a tomar de una cápsula antes del desayuno hasta el día 180.

Fueron aceptados individuos con IMC ≥ 30 , entre 18 y 60 años de edad, normotensos, sin endocrinopatías, nefropatía, hepatopatía, neoplasias y padecimientos en los que están contraindicados los compuestos en estudio, en el caso de mujeres, que no estuvieran embarazadas ni amamantando y que siguieran algún método anticonceptivo de eficacia demostrada. Se les efectuó biometría hemática y bioquímica clínica antes de iniciar el medicamento y a los días 90 y 180 de tratamiento. Al inicio del estudio se determinó T3, T4 y TSH, así como electrocardiograma y a las mujeres prueba de embarazo. Se indicó dieta de 1,700 kcal/día los meses 1 y 2, 1,500 kcal/día los meses 3 y 4 y 1,200 kcal/día los meses 5 y 6, (50% de carbohidratos, 30% de grasas y 20% de proteínas). Las consultas médicas se efectuaron a los días 0, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 de tratamiento; se hizo historia clínica y con una balanza de impedancia (Tanita modelo TBF310) se determinó: peso total, porcentaje de grasa, kg de grasa, kg de tejido magro y kg de agua, además de determinar circunferencia de cintura y cadera; se les dieron las indicaciones nutricionales, además de indicar caminata de 30 minutos todos los días.

Cuadro II. Resultados de antropometría de pacientes a los diferentes tiempos estudiados. Los resultados están expresados como promedio \pm desviación estándar.

Grupo	Día								
	0	30	60	90	120	150	180	195	210
Número de pacientes estudiados									
Placebo	30	20	29	27	26	25	24	22	22
Fenproporex	30	30	28	24	23	22	22	21	21
Fenproporex + Diazepam	30	30	29	29	29	28	28	28	28
Peso corporal (kg)									
Placebo	94.3 \pm 21.4	92.0 \pm 21.3	91.2 \pm 20.6	90.5 \pm 20.5	90.0 \pm 20.6	89.9 \pm 20.7	89.2 \pm 20.5	89.3 \pm 20.3	89.3 \pm 19.8
Fenproporex	80.4 \pm 10.6	77.2 \pm 10.0	75.4 \pm 10.2	74.1 \pm 9.9	73.6 \pm 10.9	72.3 \pm 11.0	71.5 \pm 11.2	71.8 \pm 11.1	71.9 \pm 11.3
Fenproporex + Diazepam	91.8 \pm 19.0	88.3 \pm 8.0	86.1 \pm 18.0	84.0 \pm 17.1	82.8 \pm 16.8	81.4 \pm 16.0	80.2 \pm 15.7	80.1 \pm 15.4	80.5 \pm 14.8
IMC (kg/m²)									
Placebo	37.2 \pm 7.2	36.3 \pm 7.1	36.1 \pm 7.2	35.8 \pm 7.3	35.6 \pm 7.4	35.5 \pm 7.4	35.4 \pm 7.3	35.4 \pm 7.4	35.4 \pm 7.3
Fenproporex	33.9 \pm 3.5	32.5 \pm 3.5	31.8 \pm 3.5	31.3 \pm 3.6	30.8 \pm 3.9	30.4 \pm 3.7	30.1 \pm 3.9	30.2 \pm 3.9	30.4 \pm 3.9
Fenproporex + Diazepam	36.4 \pm 5.4	34.9 \pm 5.2	34.1 \pm 5.1	33.2 \pm 5.0	32.3 \pm 4.7	32.3 \pm 4.8	31.8 \pm 4.8	31.7 \pm 4.6	31.9 \pm 4.6
Grasa corporal total (%)									
Placebo	42.4 \pm 7.2	42.3 \pm 6.6	42.4 \pm 7.0	42.3 \pm 6.8	41.6 \pm 7.7	41.1 \pm 7.2	41.5 \pm 6.6	41.5 \pm 7.0	41.2 \pm 6.8
Fenproporex	39.5 \pm 5.3	38.6 \pm 6.1	37.6 \pm 6.5	37.4 \pm 5.8	36.7 \pm 5.8	36.2 \pm 6.4	35.6 \pm 6.5	35.8 \pm 6.6	35.8 \pm 6.8
Fenproporex + Diazepam	42.1 \pm 4.3	41.3 \pm 4.9	40.0 \pm 4.5	39.4 \pm 5.0	38.7 \pm 4.5	38.0 \pm 4.5	37.5 \pm 5.1	37.2 \pm 5.3	37.5 \pm 5.3
Kg de grasa									
Placebo	41.0 \pm 15.7	39.8 \pm 14.5	39.8 \pm 15.2	39.2 \pm 14.5	28.8 \pm 14.9	38.4 \pm 13.3	38.0 \pm 13.9	38.2 \pm 13.9	37.7 \pm 13.2
Fenproporex	31.9 \pm 6.8	30.2 \pm 6.9	28.6 \pm 7.5	28.1 \pm 7.3	27.0 \pm 7.0	27.1 \pm 7.6	25.8 \pm 7.4	26.2 \pm 7.5	26.1 \pm 8.0
Fenproporex + Diazepam	38.7 \pm 11.5	39.3 \pm 12.8	35.1 \pm 10.2	33.3 \pm 9.1	32.3 \pm 8.8	31.1 \pm 8.2	30.7 \pm 8.6	31.6 \pm 10.3	30.4 \pm 8.4
Circunferencia de cintura (cm)									
Placebo	107.4 \pm 17.3	105.1 \pm 17.1	103.7 \pm 18.1	103.1 \pm 16.4	102.4 \pm 17.0	102.2 \pm 17.2	101.0 \pm 17.0	100.6 \pm 16.8	100.1 \pm 16.6
Fenproporex	94.7 \pm 7.2	92.4 \pm 7.3	89.5 \pm 6.7	88.6 \pm 7.2	87.3 \pm 7.0	85.8 \pm 7.9	85.6 \pm 7.3	86.9 \pm 8.1	85.5 \pm 8.6
Fenproporex + Diazepam	107.9 \pm 15.4	105.4 \pm 16.5	103.9 \pm 15.9	99.7 \pm 14.9	98.6 \pm 14.4	96.7 \pm 13.3	96.2 \pm 14.1	97.2 \pm 14.1	96.2 \pm 13.3

*p < 0.05 vs día 0

EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOS FORMULACIONES DE FENPROPOREX DE LIBERACIÓN LENTA COMO TRATAMIENTO DE OBESIDAD

Los resultados fueron procesados con el paquete SPSS V.10.0 y evaluados empleando el análisis de varianza (ANOVA). Las diferencias entre los grupos se determinaron mediante la diferencia significativa mínima, considerando como estadísticamente significativa una $p \leq 0.05$.

Los resultados de la antropometría de los pacientes que terminan el estudio se muestran en el cuadro II (pág. anterior).

Todos los grupos presentan reducción progresiva del peso corporal e IMC, en el grupo placebo la diferencia es estadísticamente significativa a partir del día 120, en los que recibieron medicamento activo la diferencia es desde el día 60. La grasa corporal total, en el grupo P si bien la diferencia no llega a ser significativa; en el grupo que recibió LLFPX hay diferencias a partir del día 90 y en el LLFPX+D desde el día 60.

Empleando el análisis de intención de tratar, en la figura 1 se presentan los resultados del porcentaje de peso perdido con respecto del peso inicial. El máximo en la pérdida de peso se observa a los 180 días y es mayor en el grupo que recibió LLFPX+D.

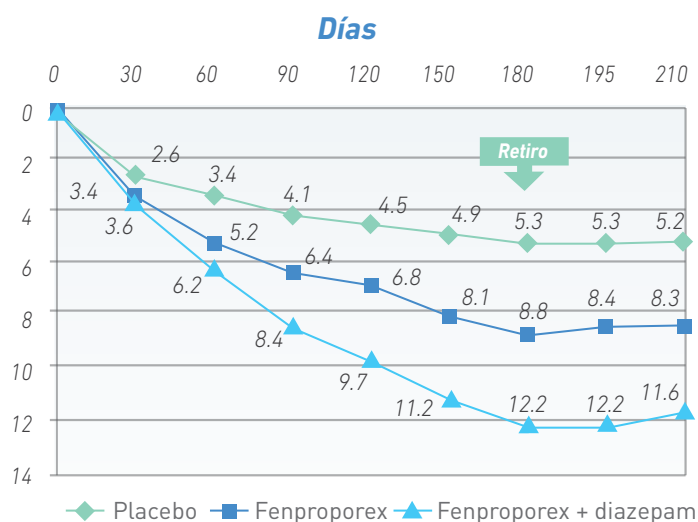


Figura 1. Porcentaje de peso perdido en los diferentes tiempos estudiados de pacientes tratados con placebo, fenproporex y fenproporex + diazepam. Los datos corresponden al análisis de intención de tratar.

La frecuencia cardíaca se mantuvo dentro de límites normales y se redujo de forma significativa con respecto del inicio en el grupo LLFPX a los 180 días y en el LLFPX+D a los 120. La presión arterial sistólica se redujo significativamente en el grupo LLFPX entre los días 60 y 180 y en el LLFPX+D al día 60 y del 120 al 210, mientras que la diastólica lo hizo únicamente en el grupo que recibió LLFPX+D en los días 120 y 150.

Los eventos adversos informados: constipación, infección o inflamación de vías respiratorias, artralgia, edema de miembros inferiores, insomnio, polifagia, somnolencia, disuria, várices, cólico, diaforesis, adinamia, equimosis, palidez, acúfenos, gastritis, polidipsia, visión borrosa, acné, trastorno de sabor, fosfenos, vulvovaginitis, dismenorrea, poliuria, epistaxis, parestesias, tremor distal, sensación de hambre, colitis, mastalgia y herpes todos fueron leves y se presentaron sobre todo en los primeros tres meses de tratamiento y en ningún caso fue necesario suspenderlo.

DISCUSIÓN:

El fenproporex es un anorexigénico por su efecto sobre el hipotálamo, también tiene efecto lipolítico al activar la adenilciclase del tejido adiposo, estimula a la lipasa sensible a hormona que rompe los triglicéridos en ácidos grasos libres y glicerol, lo cual permite su rápida oxidación.

Scoville, quien revisó 200 estudios con casos de control que incluyeron más de 10,000 pacientes, concluyó que con los fármacos contra la obesidad los obesos pierden una fracción de peso corporal cada semana hasta llegar a una meseta en la que sólo se mantiene el peso. Este fenómeno se interpretó erróneamente como signo de tolerancia y no como el mantenimiento de la eficacia, y refiere la incidencia de efectos adversos son de menor importancia y que la evidencia de abuso por parte de la población blanco es pequeña o inexistente. En este estudio, no se observó ningún caso de síndrome de abstinencia durante la fase de retiro de los medicamentos.

Los beneficios de extender el tratamiento resaltan al disminuir los riesgos, sobre todo en aquellos pacientes que no pierden suficiente peso con terapias convencionales pero que sí lo hacen con la administración de fármacos a largo plazo.

La incorporación de diazepam era para contrarrestar la estimulación simpática del fenproporex mediante la acción gabaérgica para con ello reducir el nerviosismo e insomnio que suele presentarse con los simpaticomiméticos. El diazepam reduce el estado de ansiedad y estrés que se asocia a los cambios en el estilo de vida y mejora los resultados de eficacia.

La pérdida de peso obtenida a los seis meses es superior con fenproporex y fenproporex + diazepam a la reportada con otros fármacos antiobesidad más modernos. Si con reducciones de peso de 5% se mejora la resistencia a la insulina, presión arterial e hiperlipidemia, al tener pérdidas de peso sensiblemente mayores es posible que se tengan ventajas adicionales con el empleo del fenproporex.

Las formulaciones de liberación lenta evitan las concentraciones elevadas que se asocian con los fenómenos de dependencia y con ello el potencial mal uso o abuso que se ha informado para el empleo de este compuesto en otros países.

En conclusión, las formulaciones de liberación lenta de fenproporex evaluadas en este estudio presentan un perfil adecuado de eficacia y seguridad por lo que debe considerarse este compuesto como una de las opciones farmacológicas para el control de la obesidad.