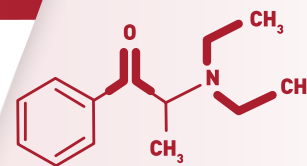


# ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO A PLACEBO,

## PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE DIETILPROPIÓN, EN EL TRATAMIENTO DE LAS PERSONAS OBESAS.



C Cercato, VA Roizenblatt, CC Leança, A Segal, AP Lopes Filho, MC Mancini y A Halpern.

International Journal of Obesity (2009) 33, 857-865 [www.nature.com/ijo](http://www.nature.com/ijo)

Grupo de Obesidad y Síndrome Metabólico, Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Hospital das Clínicas, Universidad de São Paulo- Brasil, São Paulo, Brasil.

### INTRODUCCIÓN:

A pesar de las aparentes diferencias en la farmacología y el potencial abuso, aún existe una tendencia a referirse a todos los supresores simpático miméticos del apetito que actúan centralmente como "similares a las anfetaminas" a considerarlos a todos con el igual potencial dañino. Dietilpropión es un compuesto del anillo de feniletilamina, con menores propiedades simpaticomiméticas y con menores efectos estimulantes, en comparación a las anfetaminas. Ha sido aprobado para el tratamiento de la obesidad durante 50 años. El objetivo de este estudio fue el evaluar la eficacia de dietilpropión a largo plazo, con énfasis sobre los aspectos de seguridad cardiovascular y psiquiátrica.

Este estudio fue aprobado por los Comités de Revisión Institucional del Hospital das Clinicas, de la Universidad de Sao Paulo- Brasil, y fue realizado por el Grupo de Obesidad y Síndrome Metabólico. Se obtuvo el Consentimiento informado por escrito de todos los participantes. Los criterios de ingreso incluyeron el índice de masa corporal  $> 30$  y  $< 45$  kg/m<sup>2</sup>. A las mujeres en edad con potencial para concebir se les requirió que utilizaran anticonceptivos médicamente aprobados.

**Diseño del Estudio:** Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado a placebo, realizado durante 6 meses (fase 1), después del cual todos los participantes recibieron dietilpropión en una extensión abierta durante 6 meses adicionales (fase 2). A los pacientes se les indicó una dieta hipocalórica (30% de lípidos, 15% de proteína y 55% de carbohidratos) y la actividad física auto-reportada en la selección, para promover un déficit de 600 kcal por día en relación con la ingesta diaria calculada para mantener el peso corporal. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente al grupo placebo o al grupo tratado con tabletas de liberación prolongada, de 50 mg de dietilpropión, administradas dos veces al día (BID). Después de 6 meses, todos los participantes recibieron dietilpropión.

**Evaluaciones:** Cada evaluación incluyó un examen físico con el registro de los signos vitales y el registro de los eventos adversos. La visita psiquiátrica y las escalas de calificación de Hamilton para la depresión y la ansiedad fueron evaluadas cada 3 meses. La biometría hemática y la química sanguínea fueron evaluadas cada 6 meses. El electrocardiograma y la ecocardiografía fueron realizadas cada 6 meses. Los eventos adversos fueron evaluados por medio de preguntas activas en cada visita.

### RESULTADOS:

69 pacientes fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento doble ciego con placebo (n=32) o 50 mg de dietilpropión cada doce horas (n=37). Dieciséis (9 en el grupo tratado con dietilpropión y 7 en el grupo placebo) de los 69 pacientes distribuidos aleatoriamente, estaban utilizando antihipertensivos. Un total de 48 pacientes quienes completaron la fase 1 continuaron con la fase 2 del tratamiento abierto con dietilpropión. Las tasas completadas para la fase abierta en 6-12 meses fueron del 75.0%.

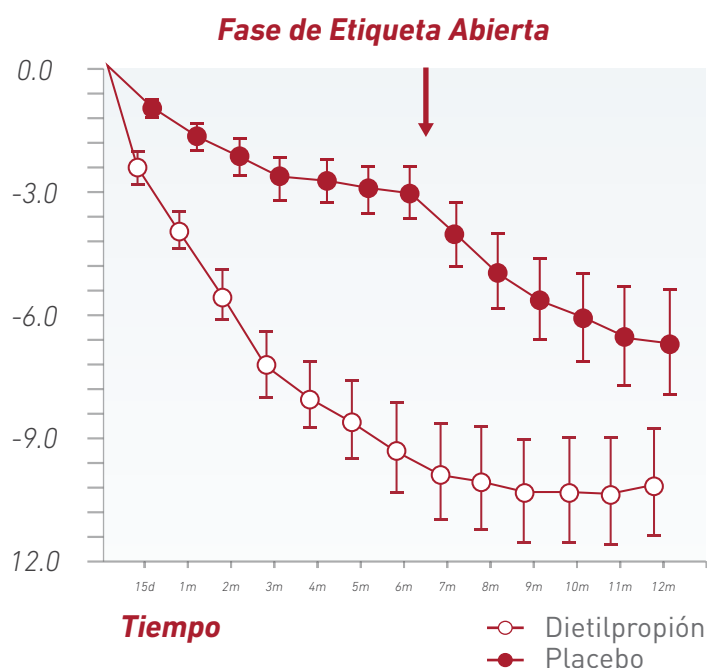
Para los primeros 6 meses los participantes en el grupo tratado con dietilpropión perdieron un promedio (d.e.) de 9.3 kg (6.6 kg) o una reducción de 9.8% (6.9%) en el peso inicial, utilizando el análisis de intención de tratar con la última observación (Figura 1). Los pacientes con placebo perdieron 3.1 kg (3.6 kg) o una reducción significativamente más pequeña del 3.2% (3.7%) en el peso ( $P < 0.0001$ ).

En la fase 2 abierta con dietilpropión, los participantes quienes fueron originalmente tratados con placebo fueron cambiados a dietilpropión a partir de los meses 7 a 12, perdieron 3.6 kg adicionales durante este período. En contraste, los participantes originalmente tratados con dietilpropión, quienes continuaron con el medicamento perdieron 0.8 kg adicionales durante los meses 7-12.

Para el mes 12, los participantes tratados durante el estudio con dietilpropión perdieron un total de 10.1 kg (7.9 kg) o una reducción del 10.6% (8.3%) en el peso inicial.

# ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO A PLACEBO, PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE DIETILPROPIÓN, EN EL TRATAMIENTO DE LAS PERSONAS OBESAS.

**Figura 1.** Cambio a partir del valor basal para el peso corporal durante 1 año. Después de 6 meses, todos los participantes recibieron dietilpropión (fase abierta).



Los niveles de glucosa en ayuno, los niveles de insulina y la resistencia a la insulina estimados por la Evaluación del Modelo de Homeostasis de Resistencia a la Insulina disminuyeron significativamente en los pacientes que estaban recibiendo dietilpropión pero no en los pacientes que estaban recibiendo placebo.

En los eventos adversos la diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa para la boca seca y el insomnio, únicamente al inicio del tratamiento. Después de 3 meses, no se observaron diferencias entre los grupos.

**Seguridad Cardiovascular:** La presión arterial sistólica y diastólica promedio disminuyó durante el seguimiento y no fueron diferentes con el tiempo entre los grupos. La frecuencia cardíaca promedio en posición supina para los grupos de tratamiento con dietilpropión y con placebo en el registro basal fue de 82.2 y 77.9 lpm, respectivamente. No hubo hallazgos anormales en el ECG realizado durante el registro basal, el mes 6 y el mes 12 en ambos grupos.

**Seguridad psiquiátrica:** Escala de Evaluación de Hamilton para los cambios en la ansiedad y la depresión, para los pacientes obesos tratados con placebo o dietilpropión, no se observaron diferencias significativas entre los grupos.

## DISCUSIÓN:

Las tabletas de liberación prolongada de 50 mg de dietilpropión, administradas cada 12 horas, fueron efectivas en la reducción del peso corporal y también afectó favorablemente los factores de riesgo cardiometabólico. Es posible que nuestros resultados hayan sido superiores debido a que hemos utilizado dosis más elevadas que las utilizadas en los estudios previos (100 versus 75 mg). De acuerdo con el consenso de América Latina sobre obesidad, la dosis diaria recomendada de dietilpropión es de 40- 120 mg por día. Dietilpropión es un fármaco estimulante del sistema nervioso simpático. Los estudios han demostrado que las personas obesas pueden presentar una reactividad defectuosa del sistema nervioso simpático. Recientemente, se verificó que una reducida actividad simpático adrenal, fue un predictor negativo del futuro índice de masa corporal después de 18 años de seguimiento. Por lo tanto, el mecanismo de acción de dietilpropión sobre el sistema nervioso simpático debe ser apropiado en los pacientes obesos.

En el aspecto cardiovascular, la población del estudio tuvo un bajo riesgo cardiovascular. Dietilpropión parece ser seguro para el tratamiento de la obesidad en los pacientes con hipertensión leve a moderada, aun en presencia de isquemia del miocardio. Sin embargo, el fármaco debe utilizarse con precaución o deberá evitarse en los pacientes con hipertensión severa o enfermedad cardiovascular severa.

No se detectó ningún caso de abuso/dependencia, ya que el fármaco fue interrumpido rápidamente al final del periodo de 12 meses por todos los pacientes.

En conclusión, la tableta de liberación prolongada de 50 mg, administrada cada 12 horas de dietilpropión, más una intervención dietética estándar produjo una pérdida de peso sostenida y clínicamente significativa, durante 1 año.