

Revista Mexicana de Cardiología

Volumen
Volume **16**

Número
Number **4**

Octubre-Diciembre
October-December **2005**

Artículo:

Eficacia y seguridad de dos formulaciones de fenproporex de liberación lenta como tratamiento de obesidad

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com

Eficacia y seguridad de dos formulaciones de fenproporex de liberación lenta como tratamiento de obesidad

Raúl Morín Zaragoza,* María Luisa Ponce López,** Sergio Lonngi Villanueva,***
Rossana Alcaraz Ortiz,** Gustavo Lonngi Villanueva***

RESUMEN

Antecedentes: La obesidad es un problema de salud que suele requerir fármacos para su control. **Objetivo:** Actualizar la información de eficacia y seguridad de fenproporex de liberación lenta como parte del tratamiento integral de obesidad. **Pacientes y procedimiento:** Se trató a 90 pacientes adultos con IMC ≥ 30 durante seis meses más uno de retiro. Los participantes fueron distribuidos aleatoriamente a uno de tres grupos: placebo (P), liberación lenta de fenproporex 20 mg/día (LLFPX) y liberación lenta de fenproporex 20 mg + diazepam 6 mg (LLFPX+D). Se indicó dieta hipocalórica y caminata por 30 minutos todos los días. Las consultas médicas fueron al día 0 y cada 30 días. Se efectuaron exámenes de laboratorio clínico a los 0, 90, 180 y 210 días de tratamiento. Se consideró diferencia significativa $p < 0.05$. **Resultados:** Todos los grupos perdieron peso y redujeron su IMC pero fue más marcada y temprana con LLFPX y LLFPX+D. La disminución fue básicamente por tejido graso y correlacionó con reducción de circunferencia de cintura. El porcentaje de peso perdido a 180 días fue de 5.3% con P, 8.8% con LLFPX y 12.2% con LLFPX+D ($p < 0.05$ vs inicio). Hubo reducción de presión arterial y mejoría en perfil de lípidos. Los eventos adversos fueron leves, se presentaron sobre todo en los primeros tres meses, y no hubo retiros por esta causa. **Conclusión:** El fenproporex de liberación lenta es un fármaco que puede considerarse como parte del tratamiento integral de la obesidad por su eficacia y perfil de seguridad.

Palabras clave: Obesidad, fármacos, tratamiento integral.

ABSTRACT

Background: Obesity is a health problem that often requires drug therapy as part of their management. **Objective:** Actualize the data about effectiveness and safety of fenproporex in a slow release formulation as part of the management of obesity. **Patients and procedure:** Ninety obese (BMI ≥ 30) adult patients were treated during six months plus one withdrawal month. Participants were randomly assigned to one of three groups: placebo (P), slow release fenproporex 20 mg/day (LLFPX) and slow release 20 mg + diazepam 6 mg (LLFPX+D). Hypocaloric diet and a 30 minutes walk every day were also indicated. Medical history was done at day 0 and at 30 days intervals. Laboratory tests were performed on days 0, 90, 180 y 210. A statistical difference of $p < 0.05$ was considered as significative. **Results:** All groups lose weight and reduce their BMI. However, these changes were earlier and more pronounced in the LLFPX and LLFPX+D groups. Reduction was observed mainly in body fat and correlate with the waist circumference reduction. The percentage of body weight reduced at day 180 was 5.3% in the P group, and 8.8% and 12.2% in the LLFPX and LLFPX+D groups respectively ($p < 0.05$ vs basal). Reduction in the blood pressure and improvement in blood lipids was also noted. Adverse events were mild, observed mainly in the first three months of therapy and no withdrawal was required for this reason. **Conclusion:** Because their efficacy and safety profile, slow release fenproporex could be considered as one of the drug options in the management of obesity.

Key words: Obesity, drug therapy, management.

INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha convertido en un problema de salud mundial, se estima que en todo el mundo existen 1,200 millones de personas con exceso de peso.¹ En México, la Encuesta Nacional de Salud realizada el año 2000 (ENSA-2000) y que incluyó una muestra significativa de la población mexicana adulta entre 20 y 69 años de

* Técnico Académico Titular B T. C. FES Zaragoza, UNAM. Academia Mexicana para el Estudio de la Obesidad, A.C.

** FES Zaragoza, UNAM. Academia Mexicana para el Estudio de la Obesidad, A.C.

*** Academia Mexicana para el Estudio de la Obesidad, A.C.

edad, indica que aproximadamente 40% de los hombres y 36% de las mujeres presentaban sobrepeso y 20% de los varones y 30% de las mujeres obesidad. Esto equivale a decir que, en conjunto, la población mexicana adulta tiene una prevalencia de más del 60% entre sobrepeso y obesidad, lo cual es una de las más elevadas del mundo.²

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,^{1,3} entre otras alteraciones, que aumentan proporcionalmente a la obesidad y disminuyen o mejoran cuando es tratada satisfactoriamente. Esta relación de enfermedades asociadas al estilo de vida se demuestra claramente en nuestro país, donde el cambio en la forma de alimentarnos, caracterizada por aumento en la proporción de grasa en los alimentos y el abuso en la ingesta de refrescos y azúcares refinados, sumado a la disminución en la práctica de actividad física, ha favorecido que desde la década de 1980 se presente mayor mortalidad por enfermedades crónicas no transmisibles como infarto del miocardio, diabetes mellitus e hipertensión arterial.⁴⁻⁶

Por otro lado, la pérdida de 10% del peso corporal mejora los factores de riesgo asociados con obesidad y pérdidas modestas de sólo 5% mejoran condiciones médicas relacionadas con la obesidad como resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia.^{3,7} Sin embargo, el tratamiento de la obesidad con métodos conservadores como dieta y ejercicio no logran resolver este problema.^{3,8,9} Por esta razón cada vez es más frecuente el acuerdo en el empleo de fármacos para promover la pérdida de peso alcanzando las metas de 5% al 10%, minimizar su recuperación y mantener el peso perdido por más tiempo.^{3,7,10}

Entre los medicamentos empleados para el control de la obesidad se encuentran los anorexigénicos catecolaminérgicos pero, pese a su empleo por varias décadas, se carece de información nacional e internacional actualizada acerca de su eficacia y seguridad de acuerdo a los criterios actuales de manejo de la obesidad. Esto ha ocasionado por años discusiones y controversias cuestionando tanto su eficacia como su seguridad, así como su potencial abuso.^{10,11}

Por esta razón hemos realizado una serie de estudios para actualizar la información de algunos de estos compuestos en tratamiento por seis meses o más en pacientes con obesidad sin comorbilidad que pudiera agravarse con el empleo de simpaticomiméticos como son las enfermedades cardiovasculares.¹² Los resulta-

dos que presentamos en esta publicación son los correspondientes a las formulaciones de fenproporex y fenproporex + diacepam en un sistema de liberación lenta en comparación con placebo. Las ventajas de las formulaciones de liberación lenta o prolongada son bien reconocidas y se resumen en facilidad para la administración, disminución de los picos máximos que suele traducirse en menor cantidad e intensidad de efectos adversos y mantenimiento por mayor tiempo de concentraciones eficaces, lo que permite administrarlas una vez al día con la consiguiente mejoría en el apego.¹³

PACIENTES Y PROCEDIMIENTOS

Diseño experimental y objetivo. 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[§]. El protocolo fue aprobado por el Comité Científico y de Ética de la FES Zaragoza UNAM.

Medicamento. Las formulaciones de fenproporex estudiadas fueron 20 mg de fenproporex (LLFPX) y 20 mg de fenproporex + 6 mg de diacepam (LLFPX+D) en cápsulas de liberación lenta. La indicación para los pacientes fue la toma de una cápsula antes del desayuno hasta el día 180 en que se inició una fase de retiro consistente en reducir la toma a tres cápsulas la primera semana, dos la segunda semana y una las siguientes dos semanas. La aleatorización fue hecha por el laboratorio patrocinador el cual proporcionó los medicamentos en frascos identificados sólo con una clave numérica con 33 cápsulas cada uno. En las consultas médicas se registraron las cápsulas entregadas en cada frasco nuevo, así como las que regresaba cada paciente.

Pacientes. Los participantes fueron reclutados de la Clínica de Obesidad de la FES Zaragoza de la UNAM y mediante anuncios en el periódico y carteles. A los interesados se les dio una plática explicativa de los procedimientos, objetivos y riesgos y, quienes estuvieron de acuerdo en participar, firmaron una carta de consentimiento informado e iniciaron el proceso de selección con la resolución del Inventory Multifacético de Personalidad Minnesota 2 (MM-2). Sólo fueron aceptados para participar aquellas personas cuyas escalas básicas mostraron mayores probabilidades de apego y cumplimiento al tratamiento. De acuerdo a resultados previos, el número mínimo de participantes que permite un análisis estadístico razonable para eficacia del tratamiento farmacológico

[§] Sistema de difusión por diálisis (Dialicels®)

co de obesidad es de 24, de manera que, para tener un margen de seguridad, se aceptaron 30 pacientes para cada grupo, esto es, un total de 90.

Criterios de inclusión y exclusión. Sólo fueron aceptados individuos con índice de masa corporal (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. Adicionalmente, en el caso de mujeres, que no estuvieran embarazadas ni amamantando y que siguieran algún método anticonceptivo de eficacia demostrada.

Exámenes de laboratorio y gabinete. A todos los participantes se les efectuó biometría hemática, bioquímica clínica con determinación en suero de glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol total, colesterol de alta densidad, colesterol de baja densidad, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, globulina, bilirrubina directa, indirecta y total, transaminasa glutámico oxalacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP), deshidrogenasa láctica (DHL), fosfatasa alcalina (FA), amilasa pancreática (AP), gamma glutamilo transpeptidasa (γ GTP) hierro y calcio, antes de iniciar el medicamento y a los días 90, 180 y 210 de tratamiento. Al inicio del estudio se efectuó además determinaciones de T_3 , T_4 y TSH, así como electrocardiograma (ECG) y a las mujeres prueba de embarazo en orina.

Plan nutricional. Se indicó dieta de 1,700 kcal/día los primeros 60 días, 1,500 kcal/día los siguientes 60 días y 1,200 kcal/día los últimos 60 y la fase de retiro. Ésta estuvo constituida por 50% de carbohidratos, 30% de grasas y 20% de proteínas.

Consultas. Las consultas médicas se efectuaron a los días 0, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 de tratamiento, además de dos consultas adicionales durante el periodo de retiro de los medicamentos, a los días 195 y 210. En estas consultas 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. En estas consultas se dieron las indicaciones nutricionales pertinentes, además de indicar actividad física consistente en caminata de 30 minutos todos los días. Antes de iniciar las consultas médicas se efectuó una evaluación nutricional. También, cuando el médico tratante detectaba bajo apego o algún problema psicológico que interfería con el tratamiento, se les proporcionó a estos pacientes consultas psicológicas.

Análisis estadístico. 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 (*Least Significative Difference*, LSD), considerando como estadísticamente significativa una $p \leq 0.05$. En el caso de los datos antropométricos, además del análisis de los pacientes que terminaron el estudio, se realizó la proyección de la última observación obtenida (intención de tratar) para evaluar los resultados.¹⁴

RESULTADOS

Al inicio, las características de los grupos fueron similares en lo que se refiere a relación varones/mujeres

Cuadro I. Características de los grupos de participantes al inicio del estudio

Parámetro	Placebo	Fenproporex	Fenproporex + diacepam	p
Número de pacientes	30	30	30	
Sexo (hombres/mujeres)	7/23	4/26	6/24	NS
Número de mujeres (%)	77	67	80	
Edad (años)	33.1 ± 12.3	34.9 ± 15.4	32.6 ± 13.3	NS
Peso (kg)	94.3 ± 21.4	80.4 ± 10.6	91.8 ± 19.0	NS
IMC (kg/m^2)	37.2 ± 7.2	33.9 ± 3.5	36.4 ± 5.4	NS
Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)	19.0 ± 3.6	18.9 ± 2.9	18.9 ± 3.8	NS
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	75.0 ± 10.0	74.7 ± 7.0	74.2 ± 8.7	NS
Presión arterial sistólica (mmHg)	113.0 ± 9.8	117.7 ± 15.1	117.6 ± 14.0	NS
Presión arterial diastólica (mmHg)	74.7 ± 8.2	75.5 ± 9.5	76.9 ± 9.9	NS
Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	36.4 ± 0.4	36.5 ± 0.3	36.4 ± 0.4	NS
Triyodotironina total ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.30 ± 0.27	1.42 ± 0.48	1.27 ± 0.49	NS
Tiroxina total ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	8.69 ± 1.67	8.69 ± 2.00	8.27 ± 2.28	NS
Hormona estimulante de la tiroide ($\mu\text{U}/\text{mL}$)	2.06 ± 0.95	1.93 ± 1.19	1.70 ± 0.82	NS

NS = no significativo

res, edad, peso, IMC, signos vitales y hormonas tiroideas (*Cuadro I*).

Los resultados de la antropometría de los pacientes que terminan el estudio se muestran en el *cuadro II*. Todos los grupos presentan reducción progresiva del peso corporal, pero mientras 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. Este patrón se repite en

el IMC. Cabe señalar que, a los 180 días de tratamiento en los grupos de LLFPX y LLFPX+D, aunque la reducción del peso es importante, el IMC sigue estando por arriba de 30 kg/m^2 . Por lo que se refiere a la grasa corporal total, en el grupo P si bien disminuye a lo largo del estudio, la diferencia no llega a ser significativa, mientras que en el grupo que recibió LLFPX hay diferencias a partir del día 90 y en el LLFPX+D desde el día 60. Como kilogramos de grasa, en el gru-

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 + diacepam		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 + diacepam	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/m^2)										
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 + diacepam	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 + diacepam	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	38.8 \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 + diacepam	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 + diacepam	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

po P no hay cambios significativos, mientras que en los grupos LLFPX y LLFPX+D la reducción es significativa respectivamente a partir del día 120 y 90. La circunferencia de la cintura se reduce en los tres grupos siendo diferente en los tres, pero mientras en el grupo P es del día 90 en adelante en los grupos LLFPX y LLFPX+D es desde el 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. En todos los grupos hay reducción siendo significativa en el grupo P después del día 120 y en los que recibieron LLFPX y LLFPX+D, desde el día 60. El máximo en la pérdida de peso se observa a los 180 días y es mayor en el grupo que recibió LLFPX+D. Durante la fase de retiro del medicamento, días 195 y 210, no hubo disminución adicional e incluso hubo incremento marginal en todos los grupos.

La frecuencia cardiaca de los participantes 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 (*Cuadro III*). En el mismo *cuadro III* se tienen los datos de la presión arterial. La sistólica también 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.

El perfil de lípidos se muestra en el *cuadro IV*. Aunque no alcanzan a ser significativas, hay reducción importante en las cifras de colesterol total, LDL-

C y triglicéridos, sobre todo en los grupos que recibieron tratamiento activo. El HDL-C no se modificó a lo largo del estudio en ninguno de los grupos.

En el *cuadro V* se muestra el porcentaje de pacientes que logran reducir más del 5% y 10% de su peso inicial en el lapso de 180 días. Con ambas formulaciones de fenproporex se logra que un mayor número de pacientes cumplen con el objetivo de reducir más de 5% de su peso y sólo en el grupo LLFPX+D son más los casos que reducen 10% o más de su peso inicial.

Los eventos adversos informados espontáneamente por los pacientes en las consultas médicas se muestran en el *cuadro VI*. En general, la mayoría de los eventos adversos fueron los esperados dado el mecanismo de acción de los medicamentos, todos fueron leves y se presentaron sobre todo en los primeros tres meses de tratamiento y en ningún caso fue necesario suspenderlo. Las principales alteraciones que se mencionaron fueron: 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, fosfeno, vulvovaginitis, dismenorrea, poliuria, epistaxis, parestesias, tremor distal, sensación de hambre, colitis, mastalgia y herpes.

DISCUSIÓN

El empleo de medicamentos para el tratamiento de la obesidad ha sido objeto de gran debate y controversia y existen ideas acerca de su empleo que no han sido debidamente documentadas o que derivan de los criterios prevalentes en otras épocas como limitar su administración por 12 semanas o los mismos conceptos de tolerancia y habituación. Sin embargo, la tendencia actual es considerarlos como una herramienta que vale la pena aprovechar, en especial si se consideran las características de cronicidad, comorbilidad y el riesgo asociado con la obesidad. Bajo esta perspectiva es importante actualizar la información de los medicamentos antiobesidad, sobre todo en México donde están a la venta la mayoría de los compuestos que se consideran útiles como tratamiento de la obesidad.^{3,7-11}

Con la prohibición de las anfetaminas, el fenproporex (3-(1-metil-2-feniletilamina) propionitrilo) es una de las primeras moléculas que se desarrollan con la intención de sustituirlas como tratamiento de la obesidad.¹⁵ La idea de estos compuestos era mantener la acción anorexigénica pero sin la estimulación cortical y otros efectos de las anfetaminas como la adicción.¹⁰

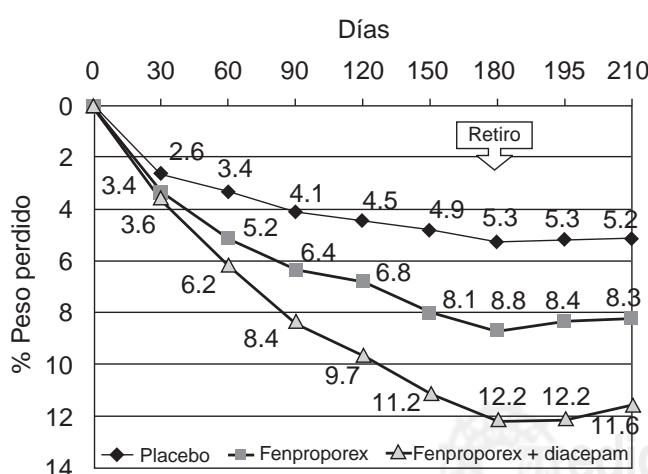


Figura 1. Porcentaje de peso perdido en los diferentes tiempos estudiados de pacientes tratados con placebo, fenproporex y fenproporex + diacepam. Los datos corresponden al análisis de intención de tratar.

Así, el fenproporex aparece como anorexigénico por su efecto sobre el hipotálamo, en los centros del hambre y saciedad sin acción sobre la corteza cerebral por lo que inicialmente se consideró que produciría menos insomnio y excitación.¹⁶ Posteriormente se menciona que este compuesto tiene efecto lipolítico además de la acción central anorexigénica.¹⁷ Se ha postulado que, al activar la adenilciclasa del tejido adiposo, el fenproporex activa a su vez a la lipasa sensible a hormona que rompe los triglicéridos en ácidos grasos libres y glicerol, lo cual permite su rápida oxidación.¹⁸

Los estudios clínicos iniciales del fenproporex aparecen a finales de la década de 1970 y en ellos se demuestra su efecto en pacientes obesos a dosis de 11.2 mg dos a cuatro veces al día con pérdidas ponderales de 1 a 2 kg/semana^{15,17} o reducción importante del hambre.¹⁸ Cabe mencionar que en estos estudios se incluyeron pacientes tanto ambulatorios, como hospitalizados, con alteraciones ahora consideradas como comorbilidad de obesidad como hipertensión arterial, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, diabetes y otras sin que se presentaran efectos negativos sobre estos padecimientos.¹⁵⁻¹⁸ El problema con estos estudios es la variabilidad o falta de información de los procedimientos seguidos en lo que se refiere a duración del tratamiento (una

a 12 semanas), tipo de dieta (normal, restrictiva, hipoglúcídica, etc.), actividad física (prohibida, permitida, ambulatorios, hospitalizados), además de haber sido estudios abiertos sin grupos de control con placebo.¹⁵⁻¹⁸

Este estudio contradice lo expuesto hace años respecto a que la pérdida de peso con los anorexigénicos no continúa después de ocho semanas de terapia, con excepción de fenfluremina.^{19,20} Este aparente paradigma que ha durado por años, es rebatido por nuestros datos que confirman que la administración de fenproporex o fenproporex + diacepam combinado con dieta y ejercicio permite lograr un balance energético negativo y pérdida de peso continua y significativa, la cual se mantiene hasta por 180 días.

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. Este autor agrega que la incidencia de efectos adversos por los medicamentos antiobesidad es de menor importancia y que la evidencia de abuso por parte de la población blanco es

Cuadro III. Frecuencia cardíaca y presión arterial de pacientes tratados con fenproporex y fenproporex + diacepam en comparación con placebo. Las cifras corresponden al promedio \pm desviación estándar.

Día	0	30	60	90	120	150	180	195	210
	Frecuencia cardíaca (latidos/min)								
Placebo	75.4 \pm 9.8	72.0 \pm 10.6	75.0 \pm 6.9	73.7 \pm 7.5	68.0 \pm 10.1	71.4 \pm 7.8	72.9 \pm 6.4	73.2 \pm 8.4	75.7 \pm 7.7
Fenproporex	74.5 \pm 7.	70.2 \pm 7.1	73.1 \pm 7.9	72.1 \pm 8.6	70.3 \pm 13.5	72.3 \pm 9.3	71.7 \pm 10.0	69.8 \pm 12.8	72.6 \pm 7.7
Fenproporex + diacepam	74.2 \pm 8.7	71.0 \pm 12.9	70.9 \pm 9.4	71.0 \pm 9.7	65.6 \pm 9.0	70.8 \pm 9.0	71.8 \pm 8.4	70.1 \pm 9.6	69.6 \pm 8.2
Presión arterial sistólica (mmHg)									
Placebo	113.2 \pm 9.4	111.0 \pm 11.0	110.9 \pm 12.3	109.8 \pm 11.6	110.8 \pm 11.6	108.3 \pm 10.2	112.8 \pm 11.9	109.3 \pm 11.1	111.3 \pm 12.2
Fenproporex	118.1 \pm 15.0	115.5 \pm 15.5	112.3 \pm 13.8	112.8 \pm 15.6	111.7 \pm 16.2	110.2 \pm 15.5	111.3 \pm 16.8	112.7 \pm 16.2	112.5 \pm 15.8
Fenproporex + diacepam	117.6 \pm 14.0	111.5 \pm 14.3	110.8 \pm 10.7	113.1 \pm 13.3	110.8 \pm 13.3	107.7 \pm 14.5	108.8 \pm 13.6	108.8 \pm 13.3	109.5 \pm 12.8
Presión arterial diastólica (mmHg)									
Placebo	74.2 \pm 8.1	73.9 \pm 9.8	72.7 \pm 8.5	74.0 \pm 8.4	74.3 \pm 11.1	71.3 \pm 6.7	74.5 \pm 9.2	74.4 \pm 8.2	75.9 \pm 6.9
Fenproporex	76.0 \pm 9.6	75.6 \pm 9.4	74.6 \pm 9.0	76.0 \pm 9.2	74.6 \pm 10.9	73.8 \pm 10.0	75.1 \pm 9.7	76.2 \pm 11.4	76.6 \pm 9.6
Fenproporex + diacepam	76.9 \pm 9.9	74.6 \pm 9.3	73.8 \pm 7.8	74.7 \pm 8.6	72.0 \pm 8.6	72.3 \pm 9.8	73.8 \pm 10.6	73.7 \pm 10.1	73.0 \pm 10.0

*p < 0.05 vs día 0

pequeña o inexistente.²¹ Este hecho también se demuestra en nuestro estudio, donde no se observó ningún caso de síndrome de abstinencia durante la fase de retiro de los medicamentos (días 180-210).

La pretensión de lograr la normalización del peso corporal o lograr peso saludable con la utilización de anorexigénicos en un lapso de 12 semanas no es aceptable hoy día dada la característica de enfermedad crónica con importantes cambios metabólicos sobre carbohidratos y lípidos que nos obligan a procedimientos de control de largo plazo. Comparando lo que sucede con otras enfermedades crónicas como hipertensión arterial, diabetes mellitus, epilepsia, artritis y otras, no es razonable tratar de manera diferente a los medicamentos contra la obesidad.⁷ 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.

Hoy día, bajo los conceptos actuales, no es clara la razón por la cual se agregó diacepam a la formulación del fenproporex que tiene más de 40 años en el merca-

do. Suponemos que la intención era contrarrestar la estimulación simpática de este catecolaminérgico mediante la acción gabaérgica del diacepam para con ello reducir el nerviosismo e insomnio que suele presentarse con los simpaticomiméticos.²² Cabe proponer que, aunque la intención haya sido otra, el diacepam podría reducir el estado de ansiedad y estrés que se asocia a los cambios en el estilo de vida y que por ello la presencia de este ansiolítico mejora los resultados de eficacia.¹² Si esta hipótesis es correcta, sería interesante estudiar otros ansiolíticos más modernos y con mejor perfil como parte de los fármacos empleados para la obesidad y otras enfermedades crónicas que requieren cambios importantes en el estilo de vida.

La pérdida de peso obtenida a los seis meses es superior con fenproporex y fenproporex + diacepam a la reportada con otros fármacos antiobesidad más modernos.^{23,24} Si bien estos compuestos han sido estudiados hasta por dos años y en un número importante de pacientes en varios centros, el fenproporex lleva en algunos países aproximadamente 40 años en el mercado. Lo relevante es que, si con reducciones de peso de

Cuadro IV. Perfil de lípidos de pacientes tratados con fenproporex y fenproporex + diacepam en comparación con placebo. Las cifras corresponden al promedio ± desviación estándar.

Día	0	90	180	210
Colesterol total (mg/dL)				
Placebo	213.9 ± 46.1	191.2 ± 47.9	197.5 ± 49.2	200.2 ± 46.9
Fenproporex	196.3 ± 33.0	176.2 ± 26.1	188.0 ± 28.8	184.3 ± 25.9
Fenproporex + diacepam	200.2 ± 39.0	173.7 ± 37.3	191.7 ± 36.1	177.6 ± 54.6
HDL-C (mg/dL)*				
Placebo	45.1 ± 12.1	42.5 ± 12.1	41.4 ± 11.0	39.8 ± 9.6
Fenproporex	40.0 ± 13.8	44.6 ± 9.9	44.6 ± 11.6	44.0 ± 10.6
Fenproporex + diacepam	40.9 ± 6.9	40.3 ± 5.6	41.0 ± 6.4	38.7 ± 7.2
LDL-C (mg/dL)				
Placebo	131.6 ± 41.3	123.8 ± 42.0	123.6 ± 45.7	119.9 ± 40.7
Fenproporex	120.4 ± 35.4	111.3 ± 20.5	106.9 ± 25.7	111.0 ± 29.3
Fenproporex + diacepam	126.1 ± 41.4	114.3 ± 31.2	116.7 ± 42.7	109.2 ± 39.7
Triglicéridos				
Placebo	205.8 ± 184.1	148.1 ± 88.2	151.1 ± 71.2	185.9 ± 176.1
Fenproporex	194.6 ± 99.0	134.0 ± 63.8	125.7 ± 74.3	132.7 ± 47.6
Fenproporex + diacepam	195.4 ± 107.1	153.3 ± 108.9	137.3 ± 60.2	143.0 ± 68.3

* Debido a los abandonos sólo se consideran los datos de mujeres.

5% se mejora el perfil metabólico de estos pacientes en lo que se refiere a resistencia a la insulina, presión arterial e hiperlipidemia,⁷ al tener pérdidas de peso sensiblemente mayores es posible que se tengan ventajas adicionales con el empleo del fenproporex.

Cuadro V. Porcentaje de pacientes que logran pérdidas de > 5% y >10% de su peso inicial a los 180 días de tratamiento.

Grupo	> 5%	> 10%
Placebo	46	17
Fenproporex	63*	23
Fenproporex + diacepam	86*	43*

* p < 0.05 vs placebo

Cuadro VI. Eventos adversos informados por los pacientes tratados con fenproporex y fenproporex + diacepam en comparación con placebo.*

Evento	Placebo		Fenproporex		Fenproporex + diacepam	
	n = 30	%	n = 30	%	n = 30	%
Constipación	6	20.0	16	53.3	17	56.7
Infección/inflamación vías respiratorias	14	46.7	6	20.0	14	46.7
Artralgia	6	20.0	9	30	14	46.7
Edema miembros inferiores	11	36.7	5	16.7	11	36.7
Insomnio	4	13.3	11	36.7	8	26.7
Polifagia	2	6.7	4	13.3	11	36.7
Somnolencia	6	20.0	5	16.7	3	10.0
Disuria	1	3.3	3	10.0	6	20.0
Várices	6	20.0	3	10.0	1	3.3
Cólico	0	0.0	4	13.3	6	20.0
Diaforesis	0	0.0	6	20.0	3	10.0
Adinamia	2	6.7	0	0.0	7	23.3
Equimosis	1	3.3	6	20.0	1	3.3
Palidez	0	0.0	5	16.7	3	10.0
Acúfenos	1	3.3	2	6.7	5	16.7
Gastritis	3	10.0	4	13.3	1	3.3
Polidipsia	1	3.3	1	3.3	5	16.7
Visión borrosa	0	0.0	5	16.7	2	6.7
Acné	2	6.7	3	10.0	2	6.7
Trastorno sabor	1	3.3	1	3.3	4	13.3
Fosfenos	1	3.3	1	3.3	4	13.3
Vulvovaginitis	0	0.0	2	6.7	4	13.3
Dismenorrea	1	3.3	1	3.3	3	10.0
Poliuria	3	10.0	2	6.7	0	0.0
Epistaxis	3	10.0	1	3.3	1	3.3
Parestesias	3	10.0	0	0	1	3.3
Tremor distal	0	0.0	3	10.0	1	3.3
Sensación de hambre	3	10.0	1	3.3	0	0
Colitis	0	0.0	0	0.0	3	10.0
Mastalgia	0	0.0	0	0.0	3	10.0
Herpes	0	0.0	3	10.0	0	0.0

* Eventos presentes en > 10% de pacientes de algún grupo y en la mitad o más del doble del grupo de control

Tal vez este anorexigénico no ha tenido mayor difusión en cuanto a su empleo por su metabolismo. Aproximadamente 30% del fenproporex administrado se convierte en anfetamina y es posible detectarlo en orina hasta después de cuatro o cinco días de haber administrado una dosis única. A este respecto debe considerarse una ventaja adicional de las formulaciones de liberación lenta que 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.²⁵ Cabe proponer que, puesto que ninguno de los pacientes de este estudio informaron efectos de dependencia o adicción asociados al retiro del medicamento, no existen bases para limitar su empleo a menos de seis meses. Desde luego, y aunque los efectos adversos fueron

leves, para evitar el mal uso y posibles efectos adversos graves, los pacientes deben ser controlados médica-mente, igual que con otros medicamentos antiobesidad.

Finalmente, se ha señalado que por la magnitud del problema, la elección de un fármaco para tratamiento de la obesidad debe basarse no tan sólo en su eficacia y seguridad sino también en su costo. Esta idea que con-sidera el problema de la obesidad como enfermedad crónica es de tomarse en cuenta dado el tratamiento de largo plazo que se requiere para su control.²⁶ En ese sentido el fenproporex es una buena alternativa.

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.²⁷

¶ Productos Medix, S. A. de C. V.

AGRADECIMIENTOS

Al equipo de profesionales que participan en estos protocolos: Dra. Alma Delia Arango Camiro, Dra. An-gélica Elizabeth García Pérez, Dra. Gabriela Vicente Flores, Mat. Ángel Reyes García, M. en C. Mario Ro-jas Russell, Psic. Fabiola Itzel Villa George, Lic. en Nutr. Francisco Rodríguez y Rodríguez.

A Comercializadora Bioeléctrica, S.A. de C.V. por su respaldo con el equipo de bioimpedancia Tanita modelo TBF310.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Informe conjunto de expertos de la OMS y la FAO sobre régimen alimentario, nutrición y prevención de enfermedades crónicas.* 13^a Reunión Interamericana a Nivel Ministerial en Salud y Agricultura. RIMSA 13/20. 2003.
2. Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C, Cravio-to P, López P, Hernández M, Tapia R, Sepúlveda J. *Encues-ta Nacional de Salud 2000. Tomo 2. La salud de los adultos.* Cuernavaca, Morelos, México. Instituto Nacional de Salud Pública, 2003.
3. The Practical guide to the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda, Maryland: NIH; Publication number 00-4084 2000.
4. Rivera-Domarco, Barquera S y cols. *Análisis de los ENIGH 1984-1988. Conferencia sobre transición epidemiológica y nutricia.* Bellagio-Italia 2001.
5. Rivera-Domarco, Barquera S et al. Análisis de la Encuesta Nacional de Ingreso y Gasto en los Hogares (ENIGH), INE-GI. *Public Health Nutrition* 2002; 5: 113-22.
6. Hernández B, de Haene J, Barquera S, Monterrubio E, Rivera J, Shamah T, Sepúlveda J, Haas J, Campirano F. Factores Asociados con la actividad física en mujeres mexicanas en edad reproductiva. *Rev Panam Salud Pública* 2003; 14: 235-245.
7. Goldstein DJ, Potvin JH. Long-term weight loss: the effect of pharmacologic agents. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 647-57.
8. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Long-term pharmacotherapy in the management of obesity. *JAMA* 1996; 276: 1907-1915.
9. Atkinson R, Van Hubbard S. Report on the NIH workshop on pharmacologic treatment of obesity. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 153-6.
10. Hensrud DD. Farmacoterapia para la obesidad. *Clin Med Norteamérica* 2000; 2: 455-466.
11. Silverstone T. Appetite suppressants. *Drugs* 1992; 43: 820-36.
12. Morín R, Lonngi G, Alcaraz R, Rosas D. Comparación de dos for-mulaciones de d-norpseudoefedrina y placebo en pacientes obe-sos tratados durante seis meses. *Med Int (Mex)* 2001; 17: 260-71.
13. Castañeda G, Caillke G, du Souich P. Influence of drug for-mulation on drug concentration-effect relationships. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 135-43.
14. Billings D, Koch G. The application of the principle of intention-to-treat to the analysis of clinical trials. *Drug Informat J* 1991; 25: 411-24.
15. Warembourg H, Jaillard J. Expérimentation clinique du fenproporex dans le traitement des obésites. *Lille Medical* 1968; 13: 273-6.
16. Soulairac A. Etude electroencephalographique et statoki-nesimétrique du perphoxene chez l'homme. *Therapeutique* 1971; 47: 365-9.
17. Luquero F. Tratamiento de la obesidad con un nuevo fárma-co lipolítico y anorexigénico: el fenproporex. *Rev Esp Ap Resp* 1971; 34: 91-8.
18. Faivre G, Dodinot B, Hua G. Traitement de l'obésité chez les cardiaques experimentation d'un nouvel anorexigène. *La Vie Medicale* 1969; 2: 730-4.
19. Munro JF. Clinical aspects of the treatment of obesity by drugs: a review. *Int J Obesity* 1979; 3: 171-80.
20. Galloway S, Fuqua D, Munro JF. The current status of antiobesity drugs. *Postgraduate Medical Journal* 1984; 60 (Suppl. 3): S19-S26.
21. Scoville BA. Review of amphetamine-like drugs by the Food and Drug Administration: clinical data and value judgement. In: Bray GA editor. *Obesity in perspective.* DHEW Publ. No. (NIH) 75-708., Bethesda (MD): National Institutes of Health, 1975: 441-3.
22. Rall T, Schleifer L. Fármacos efectivos en el tratamiento de la epilepsia. *Bases Farmacológicas de Terapéutica.* Good y Guillman, 8^a Ed. Ed. Panamericana. 1991: 433-457.
23. Bray G, Ryan D, Gordon D, Heidigssfelder S, Cerise F, Wil-son K. A double-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine. *Obes Res* 1996; 4: 263-70.
24. Davidson MH et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with Orlistat. *JAMA* 1999; 281: 235-242.
25. Silva O, Yonamine M, Antunes C, Greve J, Midio A. Fenpro-porex abuse by truck drivers in Brazil. www.tiaft.org/tiaft98/thu/p_t_p_32.html
26. Kinell HG. European Withdrawal of appetite suppressants. *Obesity reviews.* 2003; 4: 79-81.
27. Rossner S. Long-term intervention strategies in obesity treatment. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19(Suppl. 7): S29-S33.

Dirección para correspondencia:

Dr. Raúl Morín Zaragoza

Baja California Núm. 180-301

Col. Roma, México, D.F.

Tel. 5264-5268.