

Eficacia y seguridad de anfepramona en liberación lenta como tratamiento de obesidad

Raúl Morín Zaragoza,* Sergio Lonngi Villanueva,** María Luisa Ponce López,***
Rossana Alcaraz Ortíz,*** Luis Antonio Barragán Díaz Infante****

RESUMEN

Antecedentes: La anfepramona (dietilpropión) es uno de los primeros anorexigénicos sintéticos, pero se requiere actualizar su perfil farmacológico con los diseños experimentales establecidos hoy día para medicamentos antiobesidad. Adicionalmente, las formulaciones de liberación lenta ofrecen ventajas, sobre todo de seguridad, por lo que se han desarrollado presentaciones de anorexigénicos con esta característica de efecto prolongado. **Objetivo:** Valorar la eficacia y seguridad de anfepramona de liberación lenta como parte del tratamiento integral de obesidad. **Pacientes y procedimiento:** Se trató a 60 pacientes adultos con IMC ≥ 30 durante seis meses y uno más de retiro. Los participantes fueron distribuidos aleatoriamente a un grupo placebo (P) o a otro que recibió anfepramona de liberación lenta, 75 mg/día (LLANF). Como medidas generales se indicó dieta hipocalórica y caminata por 30 minutos cinco días a la semana. Las consultas médicas fueron al inicio y cada 30 días. Los exámenes de laboratorio clínico se hicieron a los 0, 90, 180 y 210 días de tratamiento. Se consideró diferencia significativa $p < 0.05$. **Resultados:** Los dos grupos perdieron peso y redujeron su IMC, pero fue más marcado y temprano con LLANF. Con el análisis de intención de tratar el peso perdido a 180 días fue 5.0 ± 4.8 kg (5.3%) con 6.3 cm de cintura con P y con LLANF 9.2 ± 4.8 kg (10.3%) con 10.4 cm de cintura ($p < 0.05$ vs inicio). La mejoría en el perfil de lípidos fue por reducción de LDL-c y triglicéridos. Los eventos adversos fueron leves, se presentaron sobre todo en los primeros tres meses y no hubo retiros por esta causa. Tampoco se observaron cambios negativos en los parámetros de laboratorio. **Conclusión:** Estos resultados indican que la anfepramona de liberación lenta es una formulación eficaz y segura como parte del tratamiento integral de obesos y, por sus características y antecedentes, debe estudiarse a fondo en obesos con comorbilidad, especialmente cardiovascular.

Palabras clave: Obesidad, anfepramona en liberación lenta, obesidad sin comorbilidad, circunferencia de la cintura.

ABSTRACT

Background: *Amphetamine (diethylpropion) is one of the first synthetic anorexigenics developed, however recent studies following current experimental designs for these drugs are required. In addition, slow release formulations has shown advantages, mainly from the safety point of view, therefore slow release formulations of anorexigenics has been developed. Objective:* Evaluate the effectiveness, but mainly the safety of amphetamine in a slow release formulation as part of the integral management of obesity. **Patients and procedure:** Sixty obese (BMI ≥ 30) adult patients were treated during six months plus one withdrawal month. Participants were randomly assigned to one of two groups: placebo (P) or slow release amphetamine 75 mg/day (LLANF). Hypocaloric diet and a 30 minutes walk five days per week 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 difference of $p < 0.05$ was considered as statistically significant. **Results:** Both groups lose weight and reduce their BMI. However, these changes were earlier and more pronounced in the LLANF group. Reduction was observed mainly in body fat and was associated with waist circumference reduction. With the intention to treat analysis, the weight lost at 180 days was 5.0 ± 4.8 kg (5.3%) and a waist reduction of 6.3 cm in the P group and 9.2 ± 4.8 kg (10.3%) and 10.4 cm of waist with LLANF ($p < 0.05$ vs basal in both groups). Non-statistical but clinically significant reduction of LDL-c and triglycerides were observed. Adverse events were mild, occurred mainly in the first three months of therapy and do not required withdrawal. Also, no deleterious laboratory changes were detected. **Conclusion:** These results confirm the effectiveness and safety of the amphetamine slow release formulation amid in the integral management of obese patients. Because their profile and background, amphetamine should be study in obese comorbid patients, mainly those with cardiovascular disease.

Key words: Obesity, slow release amphetamine, obesity waist circumference.

INTRODUCCIÓN

México se caracteriza por ser un país con una de las prevalencias más elevadas de obesidad en el mundo.^{1,2} La carga que le significa al sistema de salud

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

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

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

**** Director Médico Productos Medix.

este problema, si bien no ha sido cuantificada con precisión en todos los casos, se manifiesta a través de la mayor comorbilidad asociada con la obesidad. La hipertensión arterial, infarto agudo del miocardio, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, etc.^{3,4} así como sus complicaciones como ceguera, amputaciones, más días de hospitalización, insuficiencia renal y otras alteraciones se traducen en una pesada carga al sistema de salud y a la sociedad en general.^{3,4}

Por otra parte, somos uno de los pocos países en el mundo en que se tienen disponibles en el mercado sino todos, sí la mayoría de anorexigénicos. Sin embargo, la falta de información reciente de estos compuestos, algunos de ellos con más de 40 años de uso, sobre todo a largo plazo, así como algunos conceptos erróneos en cuanto a su perfil farmacológico, en particular lo que se refiere a su seguridad y eficacia, ha limitado un empleo más racional.⁵⁻⁷

La anfepramona (clorhidrato de 1-fenil-2-dietilamino-1-propanona), también conocida como dietilpropión, es uno de los compuestos que está en esta situación. Derivado de la feniletilamina, es un anorexigénico catecolaminérgico desarrollado en la década de 1960 para sustituir a la anfetamina como tratamiento de la obesidad, es 10 veces menos potente que la d-anfetamina en mantener la conducta de autoadministración en mandril⁸ y con mucha menor actividad estimulante que la anfetamina.⁹ Las modificaciones en el carbono beta, incorporación de un grupo cetona y dos grupos etilos en el nitrógeno terminal disminuye sus efectos estimulantes del sistema nervioso al mismo tiempo que conserva sus propiedades anorexigénicas.¹⁰ Desde el punto de vista de su farmacocinética, después de una dosis por vía oral, se absorbe bien alcanzando una concentración máxima entre los 60 y 120 minutos y con una vida media de cinco a ocho horas.¹¹ Atraviesa la barrera hemoencefálica y su principal forma activa es un metabolito hepático que se elimina por orina en 70%.¹²

Cabe mencionar que la anfepramona, en estudios iniciales, fue administrada a pacientes obesos con hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio, diabetes mellitus y otras enfermedades, sin que se presentaran eventos adversos de importancia que obligaran a suspender el tratamiento.^{13,14}

Continuando con los estudios de actualizar la información de los anorexigénicos catecolaminérgicos empleando protocolos más acordes a los criterios actuales en torno de la obesidad,^{15,16} presentamos ahora los resultados obtenidos en obesos sin comorbilidad, a los cuales se les administró anfepramona en formulación de liberación lenta.

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 una formulación de anfepramona de liberación lenta. El protocolo fue aprobado por el Comité Científico y de Ética de la FES Zaragoza UNAM.

Medicamento. La formulación tuvo 75 mg de anfepramona (LLANF) en cápsulas de liberación lenta. La indicación para los pacientes fue la toma de una cápsula antes del desayuno hasta el día 180 que se dio la instrucción de reducir la toma a tres cápsulas la primera semana, dos la segunda semana y una las siguientes dos semanas (mes de retiro). La aleatorización fue hecha por el laboratorio patrocinador que proporcionó los medicamentos en frascos con 33 cápsulas cada uno e identificados con una clave numérica. En las consultas médicas se registró el número de cápsulas regresadas por los pacientes y se proporcionó un nuevo frasco, contando las cápsulas al momento que se entregaban.

Pacientes. Los participantes fueron reclutados mediante anuncios en el periódico y carteles además de invitar a pacientes de la Clínica de Obesidad de la FES Zaragoza de la UNAM. Los interesados recibieron una plática explicativa de los procedimientos, objetivos y riesgos. Quienes estuvieron de acuerdo en participar, firmaron una carta de consentimiento informado, de acuerdo a la Convención de Helsinki, e iniciaron el proceso de selección respondiendo el Inventario Multifacético de Personalidad Minnesota 2 (MM-2). Sólo fueron aceptados para participar las personas cuyas escalas básicas mostraron mayores probabilidades de apego y cumplimiento al tratamiento. De acuerdo a resultados previos,^{15,16} en nuestra población estudiada el número mínimo de participantes que permite un análisis estadístico para eficacia del tratamiento farmacológico de obesidad es de 22 pacientes, sin embargo, para mayor seguridad, se aceptaron 30 participantes para cada grupo, o sea un total de 60. Para mejorar el apego y por indicación del Comité de Ética, que notó los mejores resultados obtenidos en estudios anteriores con medicamentos anorexigénicos, a quienes les hubiera tocado placebo al terminar el estudio y abrirse los códigos, se les daría tratamiento farmacológico por un tiempo igual al grupo que recibió medicamento activo, esto es, seis meses.

Criterios de inclusión y exclusión. Se aceptaron individuos con índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 , entre 18 y 60 años de edad, normotensos, sin endo-

crinopatías, nefropatía, hepatopatía, neoplasias o padecimientos en los que estuviera contraindicado el fármaco en estudio. En el caso de mujeres, que no hubiera embarazo, lactancia 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, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, deshidrogenasa láctica (DHL), fosfatasa alcalina (FA), amilasa pancreática (AP), gamma glutamil transpeptidasa (γ GTP) hierro y calcio, antes de iniciar el medicamento y a los días 90, 180 y 210 de tratamiento. Al inicio, se efectuaron 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 durante el mes de retiro. En la última visita se instruyó a los pacientes para que regresaran a una dieta normocalórica individualizada para su edad, sexo y actividad física. La dieta estuvo calculada para tener 50% de carbohidratos, 30% de grasas y 20% de proteínas.

Actividad física. En las consultas médicas, se les indicó a los participantes que hicieran una caminata de 30 minutos, cinco días a la semana, braceando. En los pocos casos que se hacía ejercicio sistemático, se pidió que mantuvieran su ritmo de ejercicio.

Consultas. Las consultas médicas fueron 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 y de actividad física ligera. 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, em-

pleando el análisis de varianza (ANOVA). Las diferencias entre los grupos se determinaron mediante la diferencia significativa mínima (*least significant 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.

RESULTADOS

Al inicio, las características de los dos grupos, P y LLANF, fueron similares en lo que se refiere a relación varones/mujeres, 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*. Tanto el grupo placebo como el tratado con anfepramona presentaron reducción progresiva del peso corporal; pero mientras en el placebo la diferencia es estadísticamente significativa a partir del día 120, en los que recibieron LLANF la diferencia es desde el día 60. Este patrón se repitió en el IMC. Cabe señalar que, a los 180 días de tratamiento en los dos grupos, incluso en el de LLANF, aunque la reducción del peso fue importante, dicho IMC sigue estando por arriba de 30 kg/m². Por lo que se refiere al porcentaje de grasa corporal, 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 LLANF esta reducción lo es a partir del día 120. Como kilogramos de grasa, en el grupo P no hay cambios significativos, mientras que en LLANF la reducción es -igual que el porcentaje de grasa- significativa a partir del día 60. No se observaron diferencias en los kilogramos de tejido magro o agua corporal. La circunferencia de la cintura se reduce en ambos grupos, pero en el P es del día 90 en adelante, mientras en el LLANF es más marcada y 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 los dos grupos hay reducción, siendo significativa en el grupo P después del día 120 y desde el 60 en el LLANF. El porcentaje máximo en la pérdida de peso se observa a los 180 días con LLANF, siendo de 5.0% más que con placebo. Durante la fase de retiro del medicamento, días 195 y 210, no hubo disminución adicional e incluso se presenta incremento marginal, no significativo.

En cuanto a las repercusiones cardiovasculares, la frecuencia cardiaca de los participantes se mantuvo dentro de límites normales (*Cuadro III*). Las reducciones observadas en el grupo LLANF no fueron significativas. Sin embargo, sí se encontró disminución de la presión arterial sistólica y diastólica a los días 60, 90 y 150 en el grupo LLANF pero no en el de control.

El perfil de lípidos se muestra en el *cuadro IV*. Prácticamente no hay diferencias en colesterol, y HDL-C y las disminuciones observadas en LDL-C y triglicéridos no alcanzan a ser estadísticamente significativas.

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. Es claro que un

Cuadro I. Características de los grupos al inicio del estudio. Los resultados corresponden al promedio \pm desviación estándar.

Parámetro	Placebo	Anfepramona	p
Número de pacientes	30	30	
Sexo (hombres/mujeres)	7/23	9/21	NS
Número de mujeres (%)	77	70	
Edad (años)	33.1 \pm 12.3	34.2 \pm 14.4	NS
Peso (kg)	91.6 \pm 19.0	86.7 \pm 18.2	NS
IMC (kg/m ²)	36.2 \pm 6.2	33.4 \pm 7.1	NS
Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)	19.0 \pm 3.6	18.1 \pm 4.9	NS
Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	75.0 \pm 10.0	72.1 \pm 15.2	NS
Presión arterial sistólica (mmHg)	113.0 \pm 9.8	118.7 \pm 25.9	NS
Presión arterial diastólica (mmHg)	74.7 \pm 8.2	77.0 \pm 16.5	NS
Temperatura (°C)	36.4 \pm 0.4	35.1 \pm 0.6	NS
Triyodotironina total (ng/mL)	1.30 \pm 0.27	1.68 \pm 0.44	NS
Tiroxina total (μ g/dL)	8.69 \pm 1.67	8.86 \pm 2.62	NS
Hormona estimulante de la tiroides (μ U/mL)	2.06 \pm 0.95	1.51 \pm 0.61	NS

NS = no significativo

Cuadro II. Resultados de antropometría de pacientes tratados con anfepramona y placebo 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	30	29	27	26	25	24	22	22
Anfepramona		30	30	30	28	28	28	28	26	24
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
Anfepramona		86.8 \pm 14.0	83.2 \pm 14.1	82.1* \pm 13.6	80.8* \pm 13.7	80.0* \pm 13.6	79.1* \pm 13.2	78.6* \pm 13.1	78.9* \pm 13.1	78.9* \pm 13.2
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
Anfepramona		34.5 \pm 3.1	33.2 \pm 3.3	32.6* \pm 3.1	32.1* \pm 3.3	31.8* \pm 3.1	31.4* \pm 3.1	31.3* \pm 3.0	31.5* \pm 3.3	31.4* \pm 3.1
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
Anfepramona		39.3 \pm 5.1	39.0 \pm 5.7	38.6 \pm 6.1	37.6 \pm 5.8	37.4* \pm 5.8	36.7* \pm 6.2	35.5* \pm 6.0	36.5* \pm 6.7	36.2* \pm 6.5
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
Anfepramona		34.1 \pm 7.1	32.8 \pm 7.2	31.5 \pm 7.5	30.5 \pm 7.5	30.0* \pm 7.2	29.2* \pm 7.4	30.3* \pm 9.9	28.9* \pm 7.6	29.0* \pm 8.0
Circunferencia de cintura (cm)										
Placebo		107.4 \pm 7.3	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
Anfepramona		102.0 \pm 11.6	99.0 \pm 11.6	96.7* \pm 12.4	96.2* \pm 11.6	93.8* \pm 12.8	92.3* \pm 12.5	91.6* \pm 12.4	91.8* \pm 10.4	92.5* \pm 10.8

* p < 0.05 vs día 0

mayor número de pacientes del grupo con fármaco activo cumplen con este objetivo de reducción de su peso inicial. La diferencia observada con respecto del grupo P es significativa a favor del grupo que recibió fármaco activo.

Los eventos adversos informados espontáneamente por los pacientes en las consultas médicas se muestran en el *cuadro VI*. En general, la mayoría fueron los esperados dado el mecanismo de acción de la anfepramona y se presentaron principalmente en los primeros meses de tratamiento. Todos se consideraron leves y en ningún caso fue necesario suspender el tratamiento. Las principales alteraciones que se mencionaron fueron: constipación, artralgia, insomnio, bochornos, polifagia, diaforesis, equimosis, palidez, polidipsia, trastorno de sabor y sequedad de la piel.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos indican que con la anfepramona la reducción es más temprana y más pronunciada que con las medidas generales de dieta y actividad física. Al cabo de los 180 días que duró el estudio esta diferencia es una de las más elevadas que se pueden obtener para un anorexigénico solo. En este estudio, en que además del peso corporal se tienen los datos de composición corporal, es claro que la reducción del peso es básicamente a costa del tejido adiposo, con disminución importante de la grasa visceral, lo cual se infiere por los más de 10 cm de diferencia en la circunferencia de la cintura. Este cambio debe considerarse como muy favorable para reducir el riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas y metabólicas. De hecho, de acuerdo con los criterios de la OMS, esta circunferencia de cintura queda por debajo del punto de corte de mayor riesgo de complicaciones metabólicas asociadas con la obesidad.¹⁷

Aun cuando estos cambios no alcanzan a repercutir de forma significativa en el perfil de lípidos, la disminución en el LDL-C y triglicéridos lo interpretamos también como reducción de los factores de riesgo cardiovascular. Así, podemos calificar a la anfepramona como uno de los anorexigénicos más eficaces y que, empleado racionalmente como parte de una estrategia integral, es capaz de disminuir la comorbilidad de la obesidad.

Puesto que en algunos de los estudios iniciales de anfepramona se administró a pacientes obesos con alteraciones como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, diabetes mellitus y otras alteraciones asociadas a la obesidad,¹⁸ sería

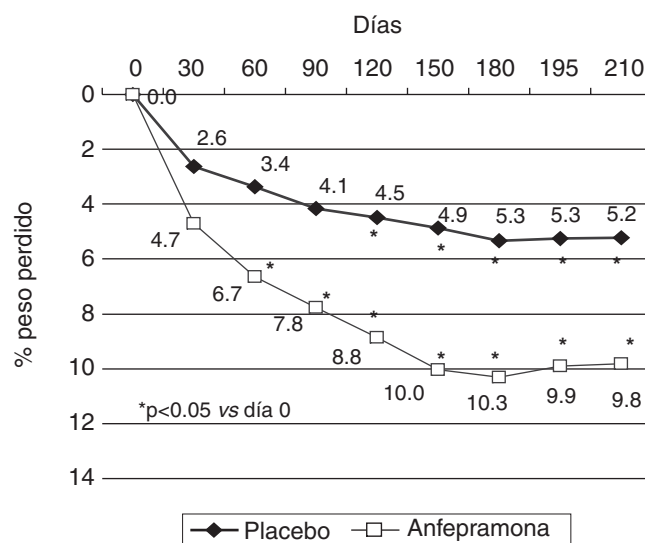


Figura 1. Porcentaje de peso perdido en los diferentes tiempos estudiados de pacientes tratados con placebo y anfepramona. Los datos corresponden al análisis de intención de tratar.

Cuadro III. Frecuencia cardíaca y presión arterial de pacientes tratados con anfepramona de liberación lenta 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
Anfepramona	74.3 \pm 6.9	73.7 \pm 8.2	72.9 \pm 8.2	70.0 \pm 7.0	70.5 \pm 9.3	73.5 \pm 11.6	73.8 \pm 7.9	72.1 \pm 8.5	73.0 \pm 8.1
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
Anfepramona	121.1 \pm 11.0	112.6 \pm 11.3	111.5 \pm 9.2	112.0 \pm 12.9	113.5 \pm 13.8	111.8 \pm 14.2	114.5 \pm 12.4	117.3 \pm 14.4	115.3 \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
Anfepramona	80.0 \pm 7.6	75.8 \pm 7.7	74.6 \pm 6.0	74.7 \pm 8.0	75.9 \pm 8.1	74.2 \pm 6.7	76.6 \pm 8.9	77.7 \pm 11.0	75.4 \pm 8.2

* p < 0.05 vs día 0

Cuadro IV. Perfil de lípidos de pacientes tratados con anfepramona de liberación lenta en comparación con placebo. Las cifras corresponden al promedio \pm desviación estándar.

Día	0	90	180	210
Colesterol total (mg/dL)				
Placebo	213.9 \pm 46.1	191.2 \pm 47.9	197.5 \pm 49.2	200.2 \pm 46.9
Anfepramona	213.1 \pm 28.6	193.0 \pm 27.4	200.9 \pm 24.6	199.3 \pm 22.4
HDL-C (mg/dL)*				
Placebo	45.1 \pm 12.1	42.5 \pm 12.1	41.4 \pm 11.0	39.8 \pm 9.6
Anfepramona	45.5 \pm 6.2	45.5 \pm 6.5	42.3 \pm 8.7	44.9 \pm 10.9
LDL-C (mg/dL)				
Placebo	131.6 \pm 41.3	123.8 \pm 42.0	123.6 \pm 45.7	119.9 \pm 40.7
Anfepramona	141.3 \pm 26.9	126.3 \pm 23.3	121.1 \pm 20.6	127.9 \pm 21.5
Triglicéridos				
Placebo	205.8 \pm 184.1	148.1 \pm 88.2	151.1 \pm 71.2	185.9 \pm 176.1
Anfepramona	183.1 \pm 52.8	142.9 \pm 48.3	157.8 \pm 61.9	153.3 \pm 66.7

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

conveniente revalorar este compuesto para el control de la obesidad y las repercusiones que esto tendrá en el control de estas enfermedades en tales casos.

Por otro lado, en lo que a seguridad se refiere, la anfepramona no causó alteraciones en la frecuencia cardíaca ni aumento en la presión arterial. Por el contrario, el promedio de la presión arterial sistólica y diastólica fue inferior en algunos meses a la observada al inicio del estudio. Esto reitera lo observado en estudios anteriores en que la disminución del peso es más importante que el posible efecto simpaticomimético sobre el sistema cardiovascular.^{19,20} Cabe señalar, como se ha mencionado también, que algunos de estos eventos adversos pudieran estar relacionados con los cambios en el estilo de vida y no con el fármaco directamente, como sería el caso de la polifagia, dolores musculares, estreñimiento, etc.²⁰ Es importante hacer notar que las equimosis no estuvieron asociadas con disminución en la cantidad de plaquetas y, con la información actual, no se tiene una explicación satisfactoria para este cambio.

El uso de formulaciones de liberación prolongada, al disminuir la C_{max} y la fluctuación C_{max}/C_{min} evita que ocurran picos altos de concentración en plasma de estos compuestos y reduce la intensidad e incidencia de efectos colaterales, manteniendo los beneficios. En otras palabras, con este tipo de formulación aumenta la seguridad y se reduce el potencial de abuso.²¹

En el grupo que recibió placebo se mantuvo hasta el final una cantidad relativamente elevada de

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%
Anfepramona	80%*	37%*

* p < 0.05 vs placebo

Cuadro VI. Eventos adversos informados por los pacientes tratados con anfepramona de liberación lenta en comparación con placebo.*

Evento	Placebo		Anfepramona	
	n = 30	%	n = 30	%
Constipación	6	20.0	13	43.3
Artralgia	6	20.0	12	40.0
Insomnio	4	13.3	9	30.0
Bochornos	4	13.3	8	26.7
Polifagia	2	6.7	6	20.0
Diaforesis	0	0.0	3	10.0
Equimosis	1	3.3	3	10.0
Palidez	0	0	3	10.0
Polidipsia	1	3.3	3	10.0
Trastorno sabor	1	3.3	3	10.0
Sequedad de la piel	0	0	3	10.0

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

participantes, lo cual contrasta con otros trabajos publicados en que es frecuente un número alto de abandonos de los participantes.^{19,22} La razón que nos parece más aceptable, al menos en parte, es la oferta que, por indicación del Comité de Ética, se le hizo a quienes les tocó placebo en cuanto a proporcionarles medicamento por un tiempo igual a la duración del tratamiento en el otro grupo. Sin embargo, incluso bajo estas condiciones, más pacientes terminaron el estudio en el grupo de anfepramona. Además hay que recalcar que, como eficacia, con el tratamiento activo prácticamente el doble de casos logran cumplir el objetivo de reducir más del 5 y 10% del peso inicial.

Una consideración final que es fundamental para un país como México es el costo de los medicamentos. Se estima que la obesidad y el sobrepeso le cuestan al país más de 3,300 millones de pesos al año.²³ Tratándose de una enfermedad crónica, en que los medicamentos requieren administrarse por tiempo prolongado y considerando los mejores resultados que se tienen en el control de la obesidad cuando se emplean fármacos, este tema es de vital importancia. Bajo esta perspectiva, los resultados obtenidos en el presente estudio indican que la anfepramona es uno de los medicamentos con una relación costo/eficacia más favorable.²⁴

Este estudio permite fundamentar la eficacia de la anfepramona y su seguridad cardiovascular y nerviosa que se reasegura con la formulación de liberación prolongada. Si se le agrega su costo accesible con una de las más elevadas eficacias que hemos observado, estamos ante un medicamento que por estas características debería ocupar un lugar prioritario al momento de prescribir un fármaco antiobesidad.

* Sistema de difusión por diálisis (Dialicels®)
Productos Medix, S. A. de C. V.

AGRADECIMIENTOS

Al equipo de profesionales que participaron en este protocolo: Dra. Alma Delia Arango Camiro, Dra. Angélica Elizabeth García Pérez, Dra. Gabriela Vicente Flores, Mat. Ángel Reyes García, M. en C. Mario Rojas 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

- Rivera-Domarco J, Barquera S, González-Cossio T, Olaiz G, Sepúlveda J. Nutrition transition in México and other Latin American countries. *Nutr Rev* 2004; 62: S149-S157.
- González J, Gómez M, Chavarría S. Epidemiología de la obesidad. En: González Barranco J. *Obesidad*. 1ª Ed. Mc Graw-Hill Interamericana. México 2004.
- Bray G. Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Ann Intern Med* 1993; 119(7 pt 2): 707-713.
- Finkelstein E, Fiebelkorn I, Wang G. State-level estimates of annual medical expenditures attributable to obesity. *Obesity Research* 2004; 12: 18-24.
- Prescription medications for the treatment of obesity. *NIDDK*. NIH No. 97-4191. Febrero 2001.
- Atkinson RL, Hubbard VS. Report on the NIH workshop on pharmacologic treatment of obesity. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 153-6.
- Yanovski S, Yanovski J. Obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 591-602.
- Yu H, Rothman R, Dersch C, Partilla J, Rice K. Uptake and release effects of diethylpropion and its metabolites with biogenic amine transporters. *Bioorg Med Chem* 2000; 8: 2689-2692.
- Silverstone T. Appetite suppressants: a review. *Drugs* 1992; 43: 820-36.
- Hoffman B, Lefkowitz R. Catecolaminas y drogas simpaticomiméticas. En: Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 8ª ed. Editorial Médica Panamericana México 1991.
- Morín R, Lonngi G. Simpaticomiméticos catecolaminérgicos con acción anorexigénica. En: *Farmacoterapia de la obesidad*. 1ª ed. México 1995 ISBN 968-7987-11-1.
- Braguinsky J, Viñuales M, Franganillo L. Tratamiento farmacológico de la obesidad. En: *Obesidad patología, clínica y tratamiento*. 2ª ed. El Ateneo Buenos Aires 1996.
- Weiser M. The pharmacologic approach to the treatment of obesity. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 453-473.
- Goldstein DJ, Potvin JH. Long-term weight loss: the effect of pharmacologic agents. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 647-57.
- Morín R, Lonngi G, Alcaraz R, Rosas D. Comparación de dos formulaciones de d-norpseudoefedrina y placebo en pacientes obesos tratados durante seis meses. *Med Int Mex* 2001; 17: 260-71.
- Morín ZR, Ponce LM, Lonngi VS, Alcaraz OR Lonngi VG. Dos formulaciones de fenproporex de liberación lenta como tratamiento de la obesidad. *Rev Mex Cardiol* 2005; 16: 146-154.
- Tapia CR, Velázquez MO, Lara EA, Sánchez CC, Fanghanel SG, Sánchez L y cols. *Manual. Prevención, promoción de la salud y tratamiento de la obesidad. Mídete la cintura*. Programa de Salud del Adulto y el Anciano. Secretaría de Salud.
- Bolding OT. Diethylpropion hydrochloride: an effective appetite suppressant. *Curr Ther Res* 1974; 16: 40-8.
- Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterbum D, Shugarman L et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005; 142: 532-546.
- Vallé Jones JC, Brodie NH, O'Hara H, O'Hara J, McGhie RL. A comparative study of phentermine and diethylpropion in the treatment of obese patients in general practice. *Pharmatherapeutica* 1983; 3: 300-304.

21. Castañeda G, Cail Ike G, du Souich P. Influence of drug formulation on drug concentration-effect relationships. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 135-143.
22. *Guidance for the Clinical Evaluation of Weight-Control Drugs*. Division of Metabolic and Endocrine Drug Products Food and Drug Administration 9-24-96.
23. Fanghanel G, Guerra A, Franco V, Iza R, Sánchez-Reyes L, Alfaro E, Espinoza R. *Obesidad y dislipidemia*. En 1er Consenso Mexicano para el Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipidemias. Ed Intersistemas, S.A. de C.V. México 2005.
24. Kinnell H. European withdrawal of appetite suppressants. *Obes Rev* 2003; 4: 79-81.

Dirección para correspondencia:

Dr. Raúl Morín Zaragoza
Baja California Núm. 180-301
Col. Roma, México, D.F. Tel.: 2454-0709