

Experiencia clínica con fórmula combinada como tratamiento farmacológico (en liberación prolongada) a corto plazo contra la obesidad

Raúl Morín-Zaragoza,* Juan Daniel Rodríguez-Choreño,*
Mario Octavio Morales-Suárez,* Jesús Eduardo Rodríguez-Almaraz*

RESUMEN

Introducción. Se presentan los resultados de la experiencia clínica en cuatro meses de duración, en 288 pacientes para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento combinado con triyodotironina 75 μ g, diazepam 8 mg, D-Norpseudoefedrina 50 mg, atropina 0.36 mg y aloina 16.2 mg. **Objetivo.** Mostrar los resultados del tratamiento farmacológico (como parte del manejo integral) de corto plazo (cuatro meses) contra la obesidad con la combinación de T3, una feniletilamina, una benzodiacepina, un anticolinérgico y un adsorbente en liberación lenta. **Resultados.** Los resultados obtenidos indican que esta combinación farmacológica disminuye significativamente el peso (absoluto en kilogramos y en porcentaje), el IMC, y que lo hace principalmente a expensas del tejido adiposo dado que disminuye la grasa (kg y %), la circunferencia de la cintura y la glucemia (en ayunas), con un mínimo de efectos adversos, sin incrementar de manera estadísticamente significativa la presión arterial. **Conclusión.** Estas evidencias clínicas subrayan y actualizan la eficacia así como seguridad en el tratamiento farmacológico de corto plazo, como parte del manejo integral (con dieta y ejercicio) de la obesidad.

Palabras clave: Obesidad, tratamiento farmacológico de obesidad, tratamiento de obesidad, triyodotironina, metabolismo basal.

ABSTRACT

Introduction. The results of clinical experience are presented in four months, in 288 patients to evaluate the safety and efficacy of combined treatment with triiodothyronine 75 mg, 8 mg diazepam, 50 mg D-Norpseudoephedrine, atropine 0.36 mg and 16.2 mg aloina. **Objective.** Show results of drug treatment (as part of the integrated management) short-term (four months) against obesity with the combination of T3, one phenylethylamine, a benzodiazepine, an anticholinergic and an adsorbent in slow release. **Results.** The results obtained indicate that this drug combination significantly reduces weight (all in kg and percentage), BMI, and that makes mainly at the expense of adipose tissue because less fat (kg and %), the waist circumference and glucose (FPG), with minimal side effects, no statistically significant increase in blood pressure. **Conclusion.** These updated clinical evidence and underline the effectiveness and safety of short-term drug treatment as part of integrated management (diet and exercise) of obesity.

Key words: Obesity, pharmacological obesity treatment, obesity treatment, triiodothyronine, basal metabolism.

INTRODUCCIÓN

En 2012 de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), en mayores de 20 años la prevalencia de sobrepeso fue más alta en hombres (42.56%) que en mujeres (35.48%); la prevalencia de obesidad fue ma-

yor en mujeres (37.5%) que en hombres (26.8%), pero al sumar las prevalencias de sobrepeso y obesidad, 73.01% de las mujeres y 69.37% de los hombres tienen prevalencia combinada de sobrepeso u obesidad.¹

Canno y Kumar (2009) propusieron que el tratamiento puede iniciar con cambios en el estilo de vida a largo plazo, incluyendo el incremento en la actividad física y modificaciones en la dieta. Para individuos con sobre peso y obesidad en los que solamente los cambios en estilo

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



de vida sean insuficientes, la farmacoterapia puede ser agregada.²

Si bien Hauptman (2000) y cols. indican que muchos medicamentos contra la obesidad actúan sobre el sistema nervioso central (SNC) para suprimir el hambre, los serios eventos adversos que se presentan con el uso de la anfetamina, con los que se confunden los saciogénesos feniletilamínicos, y la asociación de fenfluremina, con efectos adversos cardiovasculares, han hecho que los médicos sean reacios para prescribir medicamentos antiobesidad.³

Desde 1992 Weintraub describió que el uso de medicamentos con diferentes propiedades farmacológicas podría ser una forma útil de reducir los efectos adversos o quizás aumentar uniformemente el beneficio terapéutico.⁴

En México Morín y cols. mostraron que los saciogénesos son de gran valor como parte de un programa de intervención integral en tratamiento de seis meses de duración.⁵

La principal meta del tratamiento deberá ser el mantenimiento de peso saludable, acorde con sexo, edad y condiciones fisiológicas con el objetivo de disminuir riesgos contra la salud, actualmente es necesario contar con más estudios de seguridad y eficacia de medicamentos feniletilamínicos, catecolaminérgicos, utilizados como saciogénesos. La hormona tiroidea disminuye la grasa corporal y por compartimientos, así como moléculas liberadas por ésta, además de incrementar el metabolismo basal, y con una estimulación del tejido adiposo en la administración concomitante de T3 y catecolaminas como ha sido demostrado,⁷ acelera la eliminación del colesterol, además de su potencial en tratamiento para obesidad y diabetes, lo que ha sido revisado ampliamente por Baxter y Webb;⁸ la afortunada combinación con diazepam que además del efecto ansiolítico tan importante en pacientes con obesidad se comportaría como saciogéneo al potenciar al GABA que disminuye la actividad de las neuronas que producen neuropéptido Y, así como AgRP, en el hipotálamo. Esto se ha demostrado porque al inyectar agonistas GABAérgicos tipo A en el hipotálamo lateral se suprime la alimentación, por lo que los autores concluyen que causa saciedad, además de la pérdida de peso consecuente; mientras que los antagonistas GABAérgicos A causan hiperfagia cuando se inyectan en el hipotálamo lateral.⁹

Cuadro 1. Tratamiento combinado.

Fármaco	Dosis
Triyodotironina	75 µg
D-Norpseudefedrina	50 mg
Diazepam	8 mg
Atropina	0.36 mg
Aloina	16.2 mg

OBJETIVO

Evidenciar la seguridad y eficacia del uso de liotironina-D-norpseudefedrina diazepam-atropina-aloina en liberación lenta como tratamiento contra la obesidad en pacientes entre 18 a 60 años durante cuatro meses.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se exponen los resultados de la experiencia clínica registrada en 22 consultorios médicos en el Distrito Federal y área conurbada durante 2013 y el primer cuatrimestre de 2014, dedicados sólo al tratamiento de obesidad, para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento combinado, continuo, a corto plazo de cuatro meses de duración, con un medicamento (fórmula RX; ya se encuentra en el mercado ético) de liberación prolongada (dialicels) y que contiene los fármacos mostrados en el cuadro 1. Posología de una cápsula cada 24 h durante un mes, al término del cual se cita a los pacientes para realizar las mediciones de los parámetros clínicos y antropométricos hasta completar cuatro meses de tratamiento (120 días), de manera ininterrumpida.

Los resultados de los datos clínicos fueron consignados por personal médico capacitado en el manejo integral de sobrepeso y obesidad, con estandarización de los diversos procedimientos clínicos y un sistema de aseguramiento de la calidad basado en los estándares habituales, realizando antropometría, y determinación de peso, grasa (en kilogramos y en porcentaje), masa magra e IMC con el uso de básculas de bioimpedancia (Omron). Todos los datos posteriormente fueron capturados por estadígrafos (nivel académico de licenciatura) en una base de datos dentro de un SQL server originada de expedientes clínicos electrónicos.

A los pacientes se les recomendó una dieta de 500 kcal, menor al requerimiento diario, constituida por 50% de carbohidratos, 30% de lípidos y 20% de proteínas; más indicación de caminar 30 min continuos a paso acelerado y bronce amplio sin que la frecuencia cardiaca rebasara 60% de su frecuencia cardiaca máxima, cinco veces a la semana, las consultas de seguimiento se realizaron cada 28 días.

Se incluyeron los datos de 288 pacientes, y que de acuerdo con el criterio médico fueron candidatos para la prescripción de la fórmula señalada, cumpliendo rigurosamente los requisitos.

Criterios de inclusión:

- Obesos con IMC ≥ 30 .
- Mayores de 18 años y menores de 65 años.

- Candidatos a la prescripción de la fórmula. Que tuvieran los datos clínicos y antropométricos.

Criterios de exclusión:

- Tratamiento con otro fármaco.
- IMC < 30.
- Menores de 18 años y mayores de 65.
- Arritmias cardíacas.
- Glaucoma.

Criterios de eliminación:

- Abandono del tratamiento.
- Inasistencia a consulta.

Se realizó la depuración de datos de una base de datos que incluyó un total de 22,000 consultas.

Se comprometieron personalmente a seguir las recomendaciones nutricionales y de ejercicio hasta alcanzar cuatro meses de tratamiento. A las mujeres se les indicó seguir un método anticonceptivo de eficacia demostrada.

Periodicidad de las visitas

Las consultas médicas tuvieron una periodicidad de 28 días. En la primera consulta se hizo historia clínica, y notas de evolución en las subsecuentes; estas últimas incluyeron signos vitales, se determinó peso total, porcentaje de grasa, masa grasa (kg), tejido magro (kg) y agua (kg), ade-

más de determinar circunferencia de cintura y cadera y se les dieron las indicaciones nutricionales y de actividad física ligera. Antes de iniciar las consultas médicas se efectuó una evaluación nutricional; en la primera y última visita se hizo determinación por método capilar.

Análisis estadístico

Los resultados fueron procesados con el paquete SPSS V.10.0 y evaluados con 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 $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

A los cuatro meses de tratamiento los pacientes que tomaron el medicamento disminuyeron en promedio 9.71 kg que representa 11%; el IMC inició en 34.7 y terminó en 30.8 con un descenso de prácticamente cuatro puntos en promedio, la circunferencia de la cintura que inició en 106.5 tuvo un promedio de 95.7 al término de los cuatro meses de tratamiento farmacológico (diferencia 10.8 cm).

El promedio del porcentaje de grasa inicial fue 47.67 y el final de 43.85; fue más evidente el efecto lipolítico cuando se observa la gráfica de grasa expresada en kilogramos, la que inició al principio del tratamiento en 42.2 y terminó en 34.8 con una diferencia en los promedios de 7.4 kg.

De igual manera se observa una disminución en los niveles de glucosa, promedio de 6.8 mg/dL durante los cuatro meses, promedio inicial de 98.3 mg/dL y al final del tratamiento se registró 91.5 mg/dL promedio.

Durante los cuatro meses de tratamiento la presión arterial sistólica presentó una disminución considerable durante los primeros 30 días (inicial 116.3 mm/Hg; corte a 30 días 114.9 mm/Hg), con un ligero ascenso durante los siguientes 60 días; sin embargo, las diferencias promedio entre el día 0 al día 120 refiere una pérdida promedio de 1 mm/Hg, mejorando dentro de los niveles normales. La presión diastólica presentó una disminución promedio del valor

Cuadro 2. Distribución de principales variables de pacientes.

	Fórmula Rx 2014
Asignados (n)	288
Sexo femenino	250 (87%)
Edad (años)	38.6 ± 9.17
Peso Corporal (kg)	88.33 ± 15.127
Índice de masa corporal (kg/m ²)	34.66 ± 5.13
Grasa corporal (%)	47.67 ± 6.34
Índice cintura-cadera	0.89 ± 0.07

Cuadro 3. Peso de los pacientes expresados en kilogramos durante 120 días con una n = 288.

	Visita	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90	Día 120
Fórmula Rx	n	288	288	288	288	288
	x*	88.33	84.96	82.31	80.14	78.62
	σ	15.127	14.287	14.101	13.914	13.833

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

del día 0 al día 120: 0.7 mm/Hg, manteniéndose en niveles normales.

Los resultados relevantes se muestran en los cuadros 2-4 y en las figuras 1-5.

DISCUSIÓN

Revisiones sistemáticas clínicas recientes proponen que al cambio en el estilo de vida (incremento de la actividad física y reducción en la ingesta de calorías), que es absolutamente indispensable, se agregue farmacoterapia para conseguir me-

jores resultados en la pérdida de peso, y descontinuar el tratamiento cuando no se alcancen logros mayores a 5%.^{9,10,11}

Una pérdida de peso sostenida de más de 10% reduce los factores de riesgo y es considerada una gran respuesta, considerando que en los dos estudios más recientes EQUIP y CONQUER,¹² utilizando dos fármacos, un adrenérgico a dosis baja y un anticonvulsivante, obtuvieron resultados de 10 y 10.7%, respectivamente, que son menores a los que se presentan en este estudio de cuatro meses de tratamiento y aún menores que los que se presentaron cuando se dieron seis meses de tratamiento (14.9%).¹³

Cuadro 4. Peso perdido expresado en kilogramos.*

Visita	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90	Día 120
Rx	0	3.37	6.02	8.18	9.71

* La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

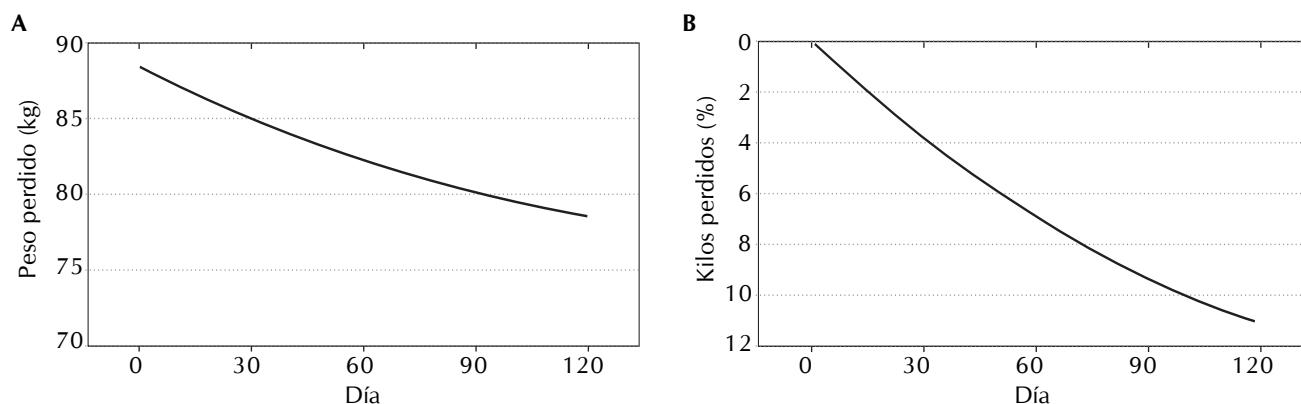


Figura 1. A. Peso (promedio) de los pacientes expresado en kilogramos. B. Peso perdido (kg) (promedio $n = 288$). Durante los cuatro meses de tratamiento farmacológico.

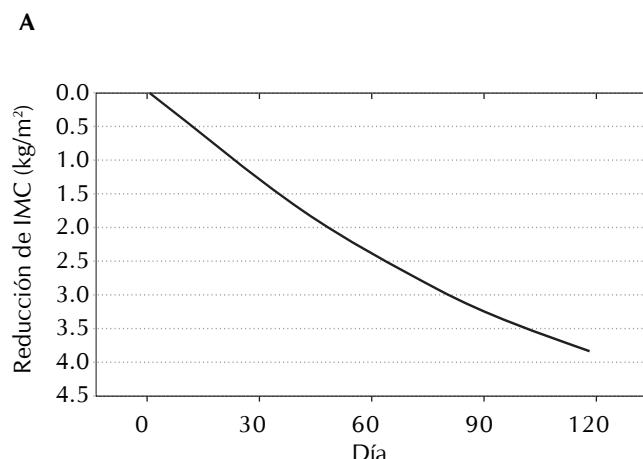


Figura 2. A. Reducción del índice de masa corporal (kg/m^2). B. Reducción de la circunferencia de la cintura (expresada en centímetros) ($n = 288$). Durante los cuatro meses de tratamiento farmacológico.

En este estudio es claro que la reducción del peso es básicamente a costa del tejido adiposo con disminución importante de la grasa visceral (7 kg), lo cual se infiere, además, 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. Se consideramos lo que cita Reichert: por cada centímetro de aumento de la circunferencia de la cintura hay un relativo aumento de 2% en eventos cardiovasculares, lo que se refleja en beneficio alcanzado por estos pacientes.¹⁴

Considerando que la enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de muerte en el país, la reducción de peso alcanzada en este estudio permite inferir que por cada kilogramo perdido, la presión arterial media se reduce de 0.3 a 1 mmHg, como ha sido citado por Van Gaal y cols.¹⁵ El descenso de 3-9% del peso en pacientes obesos genera una reducción modesta, de entre 3 y 6 mmHg, de la PAS

y la PAD. La principal consecuencia de esta reducción apunta a mantener un mejor control de la presión arterial en

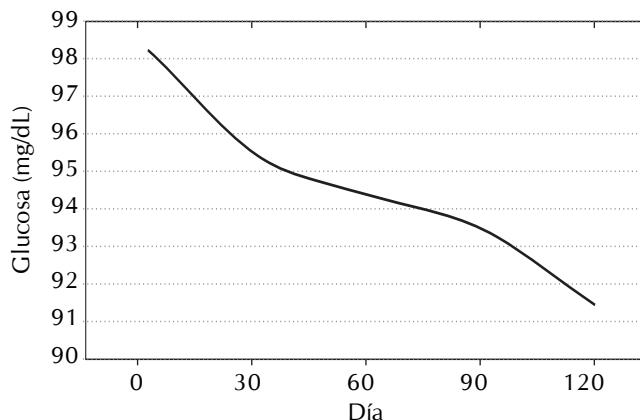


Figura 4. Niveles de glucosa (promedio) expresados en mg/dL. Durante los cuatro meses de tratamiento farmacológico ($n = 288$).

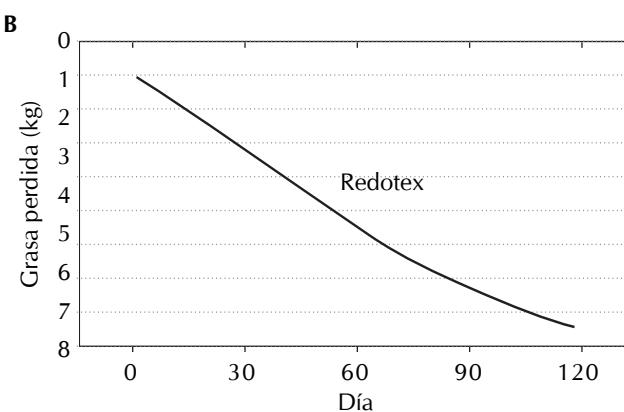
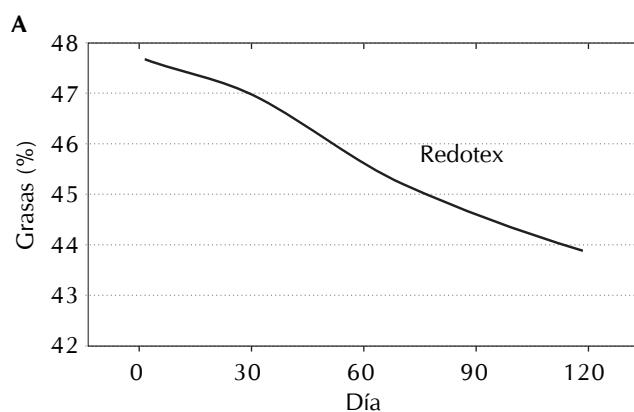


Figura 3. A. Porcentaje de grasa (promedio) ($n = 288$). **B.** Grasa perdida (promedio) expresada en kilogramo ($n = 288$). Durante los cuatro meses de tratamiento farmacológico.

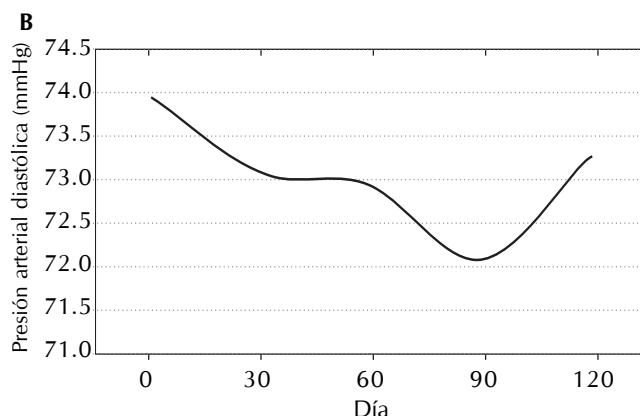
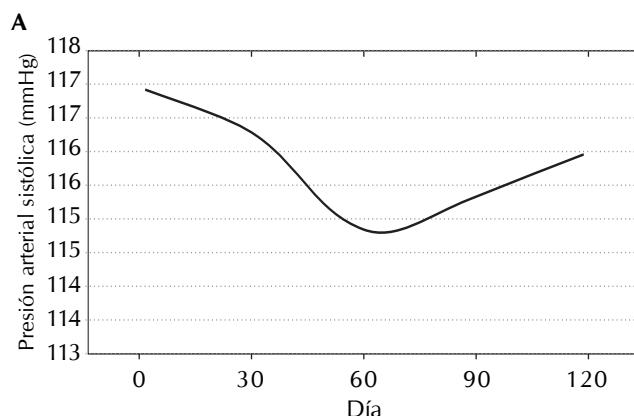


Figura 5. A. Presión arterial sistólica (promedio) ($n = 288$). **B.** Presión arterial diastólica (promedio) ($n = 288$). Expresadas en mmHg durante los cuatro meses de tratamiento farmacológico.



estos pacientes, posiblemente lograr un requerimiento menor de medicación antihipertensiva y, a la vez, promover una reducción del riesgo de accidente cerebrovascular y de enfermedad cardiovascular asociada.

La disminución de niveles de glucosa (7 mg/dL) es deseable, sobre todo considerando que el paciente obeso presenta resistencia a la insulina. Desde el punto de vista de la diabetes mellitus es importante resaltar que la pérdida de peso voluntaria de 0.5 a 9.0 kg está asociada con 30-40% de reducción en la mortalidad relacionada con diabetes y una disminución de 40 a 50% en la mortalidad por cáncer relacionado con obesidad. La pérdida leve de peso luego de combinar restricción energética alimentaria con ejercicio demostró 60% de reducción del riesgo de desarrollo de DM.¹⁶

La administración temprana de farmacoterapia en la lucha contra la obesidad proporciona un beneficio significativo en la reducción tanto del peso como del riesgo para el desarrollo de comorbilidades. Sin embargo, a pesar de los resultados prometedores en la reducción de peso corporal y mejora de varios factores cardiometabólicos, muchos de los medicamentos que han sido eficaces para bajar de peso fueron retirados del mercado en los últimos años debido a los efectos adversos graves, como lo citan Kang y Parker.¹⁷ Este estudio demuestra que en pacientes con adherencia al tratamiento farmacológico (como complemento del manejo integral) no se presentaron datos de hipertensión, lo que concuerda con los estudios llevados a cabo por el Dr. Castillo-Henkel, en el sentido de que la hormona tiroidea (T3) tiene un efecto vasodilatador, y que antagoniza el efecto vasoconstrictor (que sólo se presenta con concentraciones supraterapéuticas) de la D-Norpseudoefedrina.¹⁸

CONCLUSIÓN

El manejo de la obesidad, como lo recomiendan las guías terapéuticas debe ser integral, es decir, basado en la ciencia de la nutrición, el ejercicio y apoyo psicológico, el tratamiento con medicamentos coadyuva a la adherencia terapéutica, y potencia la eficacia de cada una de las estrategias en el cambio en el estilo de vida, pero de la misma manera que en la dislipidemia, la diabetes mellitus o en la hipertensión arterial es fundamental e insoslayable dar apoyo farmacológico. Estos resultados superan los existentes con estrategia farmacológica, sólo superados por la cirugía bariátrica, la cual tiene sus propios criterios de aplicación y sus propias limitaciones. Este estudio suma una evidencia clínica muy importante a la literatura existente, tanto en estudios de laboratorio como en las experiencias clínicas, y es compatible con las predicciones teóricas en cuanto a la sinergia de fármacos con diferentes mecanismos de acción, para combatir la epidemia del siglo XXI.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Salud Pública, ENSANUT 2012 (Encuesta nacional de salud y nutrición, INSP 2012).
2. Cannon CP, Kumar A. Treatment of overweight and obesity: lifestyle, pharmacologic, and surgical options. Clin Cornerstone 2009; 9(4): 55-68.
3. Hauptman J, Lucas Ch, Boldrin M, Collins H. Orlistat in the Long-term treatment of obesity in Primary Care Settings. Arch Fam Med 2000; 9: 160-7.
4. Weintraub M. Long-term weight control: The National Heart, Lung, and Blood Institute Founded Multimodal Intervention Study. Clinical Pharmacology 1992; 581-5.
5. Morín ZR, Lonngi VS, Ponce LM, Alcaraz OR, Barragán DL. Eficacia y seguridad de anfepramona en liberación lenta como tratamiento de obesidad. Revista Mexicana de Cardiología 2007; 18(1): 9-16.
6. Azevedo MR, et al. Experimental hyperthyroidism decreases gene expression and serum levels of adipokines in obesity. The Scientific World Journal 2012. ID: 780890.
7. Landsberg L. Core temperature: a forgotten variable in energy expenditure and obesity? Obesity reviews 2012; 13(Suppl. 2): 97-104.
8. Baxter JD, Webb P. Thyroid hormone mimetics: potential applications in atherosclerosis, obesity and type 2 diabetes. Nature Review Drug Discovery 2009; 8(4): 308-20.
9. Stanley BG, Urstadt KR, Charles JR, Kee T. Glutamate and GABA in lateral hypothalamic mechanisms controlling food intake. Physiology & Behavior 2011; 104(1): 40-6.
10. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. JAMA 2014; 311(1): 74-86.
11. Kim GH, Lin JE, Blomain ES, Waldman S. Anti-obesity pharmacotherapy: new drugs and emerging targets. Clin Pharmacol Ther 2014; 95(1): 53-66.
12. Bray GGA, Ryan DH. Update on obesity pharmacotherapy. Annals of the New York Academy of Sciences 2014; 1311: 1-13. Issue: The Year in Diabetes and Obesity.
13. Morín ZR, Lonngi VG, Alcaraz OR, Rosas HD. Comparación de dos formulaciones de D-Norpseudoefedrinat y placebo en pacientes obesos tratados durante seis meses. Med Int Mex 2001; 17(6): 260-71.
14. Reichert, et al. Meal replacements and supplementation decrease cardiovascular risk factor. J Complement Integr Med 2013; 10(1): 1-8.
15. Van Gaal LF, Wauters MA, De Leeuw IH. The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. Int J Obes Relat Metab Disord 1997; 21(Suppl. 1): S5-S9.
16. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and



mortality in overweight white men aged 40-64 years. *Am J Epidemiol* 1999; 149(6): 491-503.

17. Kang JG, Park Ch. Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. *Diabetes Metab J* 2012; 36: 13-25.
18. Castillo Henkel, et al. Influence of Triiodothyronine on the Contractile Effect of D-Nor-Pseudoephedrine. *Proc West Pharmacol Soc* 2010; 53: 33-6.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Juan Daniel Rodríguez-Choreño
Departamento de Posgrado.
Escuela Superior de Medicina.
Instituto Politécnico Nacional
Av. Plan de San Luis y Díaz Mirón, s/n
Col. Casco de Sto. Tomás, México, D.F.
Correo electrónico: dchorenio@hotmail.com