

Fentermina y topiramato contra fentermina más placebo en pacientes con sobrepeso u obesidad clase I o II

RESUMEN

Antecedentes: la obesidad tiene elevada prevalencia en México y se ha despertado gran interés en la generación de nuevos tratamientos.

Objetivos: caracterizar la eficacia y seguridad de fentermina más topiramato en pacientes con sobrepeso u obesidad clase I o II y evaluar el efecto de la combinación en los factores de riesgo y su seguridad.

Material y método: estudio comparativo, con distribución al azar, doble-ciego, prospectivo, de grupos paralelos, en el que se incluyeron hombres y mujeres de 18 a 60 años de edad con sobrepeso u obesidad. Los pacientes se asignaron a uno de los siguientes grupos: fentermina (7.5 mg) más topiramato (50 mg); fentermina (15 mg) más topiramato (100 mg); fentermina (15 mg) más placebo y fentermina (30 mg) más placebo una vez al día durante 12 semanas. El régimen dietético se elaboró de manera individual de acuerdo con las preferencias alimentarias del paciente para asegurar el apego a la dieta.

Resultados: el grupo que recibió fentermina (15 mg) más topiramato (100 mg) fue el que registró mayores reducciones en el peso corporal, índice de masa corporal, cadera, cintura e índice cintura-cadera e indujo reducciones más pronunciadas en las variables metabólicas (lípidos y glucosa). La fentermina a dosis de 30 mg causó reducciones significativas en el peso, el índice de masa corporal y variables metabólicas; menores en el grupo de fentermina más topiramato. Los eventos adversos más frecuentes fueron parestesias y sequedad de boca, que disminuyeron en frecuencia e intensidad al continuar el tratamiento.

Conclusiones: la combinación de fentermina más topiramato es segura y eficaz en la reducción de peso y las variables metabólicas y ofrece una nueva alternativa en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

Palabras clave: fentermina, topiramato, dosis bajas, sobrepeso, obesidad, eficacia y seguridad.

Phentermine and topiramato vs phentermine plus placebo in patients with overweight or obesity class I or II

ABSTRACT

Background: Obesity has highly prevalence in Mexico and represents seriously implications over health, so new treatments have awakened a great interest.

Antonio Hernández-Bastida

Médico internista, Medicina Crítica, Nuevo Hospital Obregón.

Recibido: 3 de octubre 2014

Aceptado: 14 de enero 2015

Correspondencia: Dr. Antonio Hernández Bastida
Álvaro Obregón 127
06700 México, DF
antoniohernandezbastida@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Hernández-Bastida A. Fentermina y topiramato contra fentermina más placebo en pacientes con sobrepeso u obesidad clase I o II. Med Int Méx 2015;31:125-136.

Objectives: To characterize the efficacy and safety of the combination of phentermine plus topiramate in overweight, obesity type I and obesity type II patients and evaluate the impact of the combination over risk and safety factors.

Material and method: A comparative, randomized, double-blind, prospective, parallel groups trial was done including male and female patients from 18 to 60 years old with overweight or obesity diagnosis. Patients were allocated in one of the following treatment groups: Phentermine (7.5 mg) plus topiramate (50 mg); phentermine (15 mg) plus topiramate (100 mg); phentermine (15 mg) plus placebo and phentermine (30 mg) plus placebo daily during 12 weeks. The dietetic regimen was performed in individual way in agreement with the alimentary preferences of each patient by the nutriologist, for assure diet compliance.

Results: The phentermine (15 mg) plus topiramate (100 mg) showed the greatest reductions in weight, BMI, waist and hip circumference, also in the metabolic variables (lipids and glucose) the reductions were the most significant. Phentermine 30 mg group showed also significant reductions in body weight, BMI, waist and hip circumference and in the metabolic variables (lipids and glucose), but these reductions were lowest than phentermine plus topiramate group. The most frequent side events were paresthesias and dry mouth, these effects decreased in frequency and intensity during the study.

Conclusions: Phentermine plus topiramate demonstrated to be safe and efficient over weight and metabolic variables and this combination could be a new alternative treatment for overweight and obesity.

Key words: phentermine, topiramate, low doses, overweight, obesity, efficacy, safety.

ANTECEDENTES

El aumento de peso exagerado condicionado por una ingestión elevada y conductas sedentarias se denomina obesidad exógena y se considera sobrepeso en adultos cuando el índice de masa corporal (IMC) es mayor de 27 kg/m² y en la población de talla baja, mayor de 25.¹ Las tasas de sobrepeso y obesidad han alcanzado proporciones epidémicas en todo el mundo; en América Latina la epidemia trasciende las fronteras socioeconómicas y aqueja por igual a ricos y pobres, así como a personas de todas las edades.

La obesidad es una enfermedad frecuente en México y en el resto del mundo. Según la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, la prevalencia de sobrepeso en los adultos (IMC > 25 kg/m²) y de obesidad (IMC > 30 kg/m²) es de 60.7 y 25.1% en hombres y de 56.3 y 14.9% en mujeres, respectivamente.² En Estados Unidos, Williamson³ determinó la incidencia a 10 años de sobrepeso (IMC > 27.8 kg/m² en hombres y > 27.3 kg/m² en mujeres) y mayor ganancia de peso (incremento de IMC > 5 kg/m²) en adultos estadounidenses. El pico de incidencia de sobrepeso ocurrió en sujetos con edades entre 35 y 44 años (16.3% en hombres y 13.5% en mujeres),

la incidencia más baja se observó en el grupo de edad mayor. La incidencia de mayor ganancia de peso fue más prominente en el grupo de edad de 25 a 34 años (3.9% en hombres y 8.4% en mujeres), seguido de disminución a mayor edad. Las mujeres afroamericanas de 25 a 34 años de edad ganaron más peso y tuvieron una incidencia más alta de ganancia de peso que el grupo de mujeres blancas. Williamson⁴ también reportó que la media de los cambios ocurridos a 10 años fue de 2 kg (0.9 a 3.1) y 1.9 kg (1.5 a 2.3) con intervalo de confianza de 95% para mujeres afroamericanas y blancas, respectivamente.

La prevalencia de obesidad se está incrementando en todo el mundo. Por ejemplo, la prevalencia de obesidad en el adulto ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) en Estados Unidos se incrementó de 10.4% en 1960-1962, a 11.8% en 1971-1974, a 12.2% en 1976-1980 y a 19.5% en 1988-1994 en hombres (edad > 20 años) y en 15.1, 16.1, 16.3 y 25% en mujeres, respectivamente.^{5,6}

En el estudio realizado en el Hospital General de México de la Secretaría de Salud, por Sánchez-Reyes y colaboradores,⁷ la incidencia acumulada fue de 1.8% para $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$, 7.4 % para IMC entre 27 y 29.9 kg/m^2 y 6.6% para IMC de 25 a 26.9 kg/m^2 en hombres y 6.7, 9.7 y 7.5% en mujeres, respectivamente. Si definimos sobrepeso y obesidad como $\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$, la incidencia fue de 8.5 y 9.5% en hombres y mujeres, respectivamente.

La Encuesta Nacional de Salud en México informó que casi dos terceras partes de la población adulta tuvieron un IMC por arriba de lo normal. La obesidad, más de 30 kg/m^2 de IMC , se diagnosticó en 23.7% de los casos; el sobrepeso, entre 25 y 25.9 kg/m^2 , se diagnosticó en 38.4%; 36.2% tuvo un IMC ideal, entre 18.5 y 24.9 kg/m^2 ; al extrapolar los datos, lo anterior indica que existen alrededor de 30 millones de adultos en México con sobrepeso

u obesidad, 18.5 millones y 11.4 millones, respectivamente. La prevalencia de obesidad fue casi 50% mayor en las mujeres (28.1%) que en los hombres (18.6%); en contraste, el sobrepeso fue ligeramente mayor en el sexo masculino: 40.9 vs 36.1%.⁸

La piedra angular del tratamiento de la obesidad son los cambios en el estilo de vida. Sin embargo, esto resulta difícil para la mayoría de los enfermos. Si después de seis meses de disminución en la ingestión calórica e incremento en la actividad física, el paciente no ha perdido peso se debe considerar el tratamiento médico. El tratamiento farmacológico va dirigido a los siguientes objetivos: reducir el apetito, alterar la absorción de nutrientes o incrementar la termogénesis.⁹ Aun con tratamiento farmacológico se debe continuar con los cambios en el estilo de vida, porque de no hacerlo, la pérdida de peso es menor.

Las guías de tratamiento de la obesidad recomiendan el tratamiento farmacológico para pacientes con un IMC mayor a 30 kg/m^2 o mayor a 27 kg/m^2 y que tengan alguna comorbilidad, como hipertensión arterial, diabetes o dislipidemia.¹⁰ El tratamiento farmacológico es apropiado para los casos que están en riesgo de complicaciones debido a la obesidad y quienes no tienen contraindicaciones para la administración de medicamentos.

La fentermina es una amina simpaticomimética aprobada por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos en 1959 con una dosis de hasta 37.5 mg/día para el tratamiento de la obesidad a corto plazo. La fentermina incrementa el estímulo de la liberación hipotálamica de noradrenalina sin efectos detectables en la serotonina.¹¹ El mecanismo de acción de los medicamentos catecolaminérgicos, como la fentermina, incluye el incremento de la actividad de la dopamina y noradrenalina en el sistema nervioso central (ambas catecolaminas) y sero-

tonina (una indolamina). Los estudios clínicos en humanos sugieren que los agentes simpaticomiméticos incrementan el gasto de energía.^{12,13} En animales, los simpaticomiméticos incrementan el gasto de energía¹⁴ a través del incremento de la termogénesis.¹⁵ Los fármacos que actúan sobre neurotransmisores monoaminérgicos que reducen el apetito están involucrados en la disminución de la concentración del neuropéptido Y, incremento de la pro-opiomelanocortina¹⁶ e incremento en los péptidos anorexigénicos en el hipotálamo,¹⁷ entre otros efectos potenciales.

El topiramato es un monosacárido sulfamato sustituido derivado de una azúcar natural, la d-fructosa. El topiramato puede reducir la actividad convulsiva por modificación de la excitación de los canales de sodio activados por voltaje y calcio, antagonizando los receptores del ácido alfa-amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol (AMPA) y aumentando las corrientes inhibitorias mediadas por el receptor del ácido gamma-aminobutírico.¹⁸ El topiramato tiene varios mecanismos potenciales implicados en la pérdida de peso. Como actúa en el sistema nervioso central, tiene efectos que alteran en éste el equilibrio calórico. El antagonismo de los receptores AMPA puede reducir las ansias de comer compulsiva o adictivamente,¹⁹ lo que apoya la efectividad del topiramato en aliviar los trastornos de la alimentación²⁰ y su efectividad en reducir otros comportamientos adictivos.²¹ La activación de los receptores gabaérgicos puede disminuir la alimentación inducida por la noche y privación de alimento.²² La disminución de la alimentación durante la privación calórica favorece la persistencia de la pérdida de peso. Mientras que los estudios en animales sugieren que el topiramato puede incrementar las concentraciones de neuropéptido Y en el hipotálamo (un efecto que parece promover el equilibrio calórico positivo),^{23,24} el topiramato también parece incrementar las concentraciones hipotalámicas de hormona liberadora de corticotropina, que puede ser catabólica.²⁵ La anorexia comúnmente

se reporta con topiramato; sin embargo, éste no reduce objetivamente el apetito durante la pérdida de peso. La falta de incremento de hambre y de apetito durante la pérdida de peso puede reflejar un efecto acumulativo de los efectos anorexícos del topiramato contra los efectos orexigénicos promovidos por este medicamento por la pérdida de grasa o el déficit de energía relacionado a través de otros mecanismos.

Existe evidencia clínica que avala la seguridad y la eficacia de la combinación entre un simpaticomimético y el topiramato. Un estudio que incluyó a 866 pacientes²⁶ demostró que la combinación de fentermina con el topiramato junto con modificación del estilo de vida fue bien tolerada y efectiva durante 52 semanas, con cambios significativos en la pérdida de peso incluso de 10.5% y este efecto se mantuvo durante 108 semanas. La combinación también se asoció con reducciones sostenidas en las manifestaciones clínicas de las enfermedades cardiometabólicas relacionadas con el peso, que incluyen hipertrigliceridemia, dislipidemia y elevación de la presión arterial, además de la reducción de la administración de medicación concomitante. Los eventos adversos más frecuentes reportados (6.2%) fueron: infecciones respiratorias, estreñimiento, parestias, sinusitis y sequedad de boca. Otro estudio conducido por Allison y colaboradores,²⁷ con distribución al azar, controlado, durante 52 semanas, evaluó la seguridad y eficacia de la combinación de liberación controlada de la fentermina y el topiramato para la pérdida de peso y las mejorías metabólicas. El punto primario final del estudio fue el porcentaje de pacientes que alcanzó una pérdida de peso de al menos 5% y el secundario fue la circunferencia de la muñeca, presión sanguínea, glucosa en ayunas y perfil lipídico. Los resultados mostraron que 66.7% de los pacientes que recibieron la combinación perdieron al menos 5% de peso comparado con 17.3% de los pacientes que recibieron placebo. Asimismo, se registró una mejoría en los parámetros secundarios evaluados. Los eventos adversos

reportados con más frecuencia fueron: parestesia, sequedad de boca, estreñimiento, disgeusia e insomnio. Las conclusiones de los autores es que la combinación es benéfica en la reducción de peso con mejoría en las variables metabólicas sin evidencia de eventos adversos graves inducidos por el tratamiento.

El grupo de Gadde²⁸ evaluó la eficacia y seguridad de dos dosis de liberación controlada de fentermina más topiramato (7.5 mg/46 mg; 15 mg/92 mg) como complemento a la modificación de la dieta y estilo de vida para la pérdida de peso y la reducción de riesgo metabólico en 2,487 pacientes con sobrepeso durante 56 semanas. Al final del estudio se registró un cambio de peso corporal de -1.4 kg, -8.1 kg y -10.1 kg en los pacientes que recibieron placebo, fentermina más topiramato (7.5 mg/46 mg) y la dosis más elevada de fentermina más topiramato (15 mg/92 mg). Los factores de riesgo metabólico se redujeron de manera significativa en ambos grupos que recibieron tratamiento activo. Los eventos adversos más comunes fueron sequedad de boca, parestesias, estreñimiento, insomnio y mareo. Los autores concluyen que la combinación de fentermina y topiramato en conjunto con la modificación del estilo de vida puede ser de gran ayuda para el tratamiento de pacientes obesos.

El objetivo primario de este estudio fue caracterizar por primera vez en población mexicana la eficacia y seguridad de la combinación de fentermina más topiramato a dosis bajas en pacientes con sobrepeso u obesidad clase I o II; el objetivo secundario fue evaluar el efecto de la combinación de fentermina más topiramato en los factores asociados, incluyendo cambios en las cifras de presión arterial, en los valores de lípidicos sanguíneos y la glucosa sanguínea.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio con distribución al azar, doble-ciego, de grupos paralelos con tratamientos activos,

efectuado en un solo centro, de 12 semanas de duración. Se incluyeron hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de sobrepeso u obesidad clase I o II, que acudieron a la Consulta Externa de Obesidad del Nuevo Hospital Obregón y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: pacientes masculinos y femeninos con diagnóstico de sobrepeso (IMC 25 a 29.9 kg/m²), obesidad clase I (IMC 30 a 35 kg/m²) u obesidad clase II (IMC 35 a 40 kg/m²), edad de 18 a 65 años, glucosa en ayunas < 108 mg/dL, hemoglobina glucosilada (HbA1c) < 11.0%, que estuvieran interesados en mejorar su calidad de vida y que firmaran la hoja de consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: pacientes embarazadas o en periodo de lactancia, alcoholismo latente, pacientes que hubieran perdido más de 4 kg durante los últimos tres meses, antecedente de alteraciones significativas cardíacas, renales, hepáticas o gastrointestinales, hipertensión arterial no controlada, cirugía gastrointestinal previa con propósitos de reducción de peso, bulimia o abuso de laxantes, valores de laboratorio anormales que requirieran seguimiento médico, cambios en los hábitos de fumar en los seis meses previos al inicio del estudio clínico, administración de cualquier fármaco que pueda influir en el peso corporal o la ingestión de alimentos en las ocho semanas previas al inicio del estudio, falta de apego al tratamiento médico, inasistencia a las visitas médicas programadas y enfermedad (es) intercurrente (s) o accidente que amerite hospitalización. Este protocolo de investigación cumplió con los lineamientos nacionales e internacionales en materia de investigación en sujetos humanos.

Los pacientes se citaron al menos dos semanas antes del estudio a fin de realizar un electrocardiograma, tomar muestras sanguíneas y urinarias y confirmar el diagnóstico de sobrepeso (IMC 25 a 29.9 kg/m²), obesidad clase I (IMC 30 a 35 kg/m²) u obesidad clase II (IMC 35 a 40 kg/m²). Los pacientes se citaron al inicio del estudio y posteriormente a las 4, 8 y 12 semanas, así

como a las 16 semanas para entrega de resultados finales. El régimen dietético lo elaboró la nutrióloga de manera individual de acuerdo con las preferencias alimentarias de cada paciente, para asegurar el apego a la dieta. Los participantes se mantuvieron en un equilibrio nutricional mediante una dieta hipocalórica diseñada. La distribución calórica de la dieta fue de 30% de grasas (10% saturadas, 10% monosaturadas y 10% poliinsaturadas; < 70 g/d máximo), 50% de carbohidratos y 20% de proteínas. La ingestión máxima de colesterol y calcio fue de 300 y 1,300 mg/día, respectivamente. La ingestión calórica prescrita en este estudio se calculó para proporcionar una reducción estimada de los requerimientos calóricos de aproximadamente 30%. Los requerimientos calóricos se determinaron por sexo y por peso corporal basal, usando los estimados de los requerimientos de energía total basados en la Organización Mundial de la Salud.²⁹ La ingestión calórica asignada varió entre 1,400 y 1,800 kcal/día para pacientes con peso menor de 80 kg y de 1,200 a 1,600 kcal/día para pacientes con peso mayor de 80 kg. Se les proporcionó una guía para estimularlos a realizar actividad física regular y reducir el sedentarismo. Las actividades aeróbicas (caminar, trotar, correr) y de flexibilidad se incluyeron como parte del plan de ejercicio cuando fue posible.

Una semana antes del inicio del estudio, los pacientes tuvieron una entrevista con el psicólogo y la nutrióloga. Los pacientes se asignaron de manera aleatoria a uno de los siguientes grupos de tratamiento con base en una tabla de números aleatorios: el grupo I, de 30 pacientes, recibió una vez al día, 60 minutos antes del desayuno, una tableta de fentermina de 7.5 mg y una tableta de topiramato de 50 mg. El grupo II, de 30 pacientes, recibió una vez al día, 60 minutos antes del desayuno, una tableta de fentermina de 15 mg y una tableta de topiramato de 100 mg. El grupo III, de 30 pacientes, recibió una vez al día, 60 minutos antes del desayuno, una tableta de fentermina de 15 mg y una tableta de placebo.

El grupo IV, de 30 pacientes, recibió una vez al día, 60 minutos antes del desayuno, una tableta de fentermina de 30 mg y una tableta de placebo.

Las tabletas de topiramato y las de placebo fueron idénticas (forma, tamaño, color), así como los frascos de polietileno. El Laboratorio Investigación Farmacéutica (IFA Celtics) fabricó y donó los medicamentos para el estudio.

El código de asignación de los pacientes a cada tratamiento lo generó un coinvestigador, quien lo entregó al investigador principal en un sobre cerrado, mismo que fue abierto en el momento de asignación de los tratamientos. El código que correspondió a cada tratamiento fentermina más topiramato o fentermina más placebo lo generó el estadista, quien lo entregó en un sobre cerrado al investigador principal, que se abrió al final del estudio porque no hubo eventos adversos graves.

El tratamiento de las reacciones adversas se realizó en función del tipo de evento adverso ocurrido. Se registró en la forma de reporte de evento adverso el diagnóstico, características y severidad del mismo, el seguimiento inicial, final y posible relación con el medicamento en estudio.

La eficacia de fentermina más topiramato contra fentermina sola se evaluó usando el siguiente criterio de hipótesis nula: pérdida de 5 o 10% del peso corporal, el cambio de peso en kilogramos e índice de masa corporal promedio con respecto a los datos iniciales en el grupo con fentermina más topiramato y con el grupo que sólo recibió fentermina. La misma hipótesis es válida para los parámetros de eficacia secundaria y seguridad. Los cálculos de un tamaño simple se basaron en el punto primario, promedio del cambio del peso e IMC iniciales a la semana 12. La inclusión de 30 sujetos por grupo fue necesaria para proporcionar un poder de 85% para detectar una diferencia en el cambio de peso e índice de masa corporal entre los grupos de tratamiento de al

menos 2.5 kg ($\alpha=0.05$). Las variables de eficacia se analizaron como cambio absoluto y cambio relativo con respecto a los datos iniciales. Las variables se analizaron en cada tiempo usando modelos lineales generales. La significación de las diferencias del tratamiento en los parámetros de eficacia primaria se evaluó usando modelos de análisis de variancia. Para todos los análisis se usó un nivel de significación de $p<0.05$.

RESULTADOS

El estudio se realizó en 120 pacientes, mujeres y hombres provenientes de la consulta externa con diagnóstico de sobrepeso u obesidad clase I o II. Las características demográficas basales de los cuatro grupos de pacientes que recibieron la combinación de fentermina + topiramato o fentermina + placebo fueron similares. De los 30 sujetos del grupo I, 24 fueron mujeres y 6 hombres, la edad promedio fue de 38.4 ± 3.3 años, el peso basal fue de 84.91 ± 5.7 kg, la estatura de 1.55 ± 0.5 m y el índice de masa corporal de 32.42 ± 3.72 kg/m².

De los 30 pacientes del grupo II, 21 eran mujeres y 9 hombres, con edad promedio de 42.1 ± 5.7 años, peso basal de 81.31 ± 9.6 kg, estatura de 1.59 ± 0.6 m e índice de masa corporal de 31.79 ± 2.9 kg/m². El grupo III incluyó 22 mujeres y 8 hombres, la edad fue de 38.1 ± 4.0 años, la estatura de 1.62 ± 0.3 m, el peso de 88.31 ± 6.4 kg y el índice de masa corporal de 33.21 ± 2.7 kg/m². Por último, en el grupo IV se incluyeron 20 mujeres y 10 hombres con edad promedio de 37.1 ± 3.1 años, peso promedio de 87.24 ± 6.9 kg, estatura de 1.54 ± 0.4 m e índice de masa corporal de 33.78 ± 1.6 kg/m² (Figura 1).

No se registraron diferencias estadísticamente significativas entre las características demográficas de los cuatro grupos.

De los 30 pacientes reclutados en los grupos I, II y III, tres pacientes abandonaron el tratamiento,

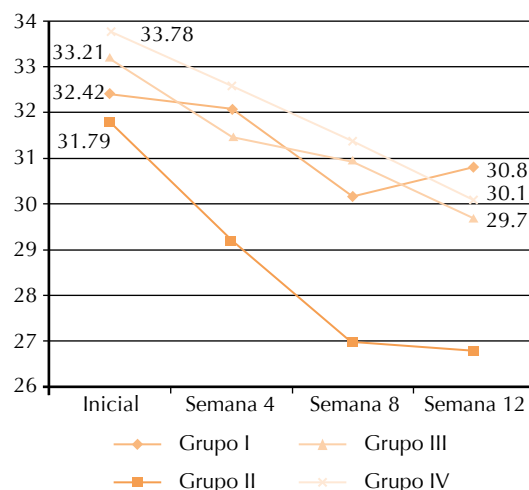


Figura 1. Reducción de peso entre los diferentes grupos de estudio.

Grupo I: fentermina/topiramato 7.5/50 mg; Grupo II: fentermina/topiramato 15/100 mg; Grupo III: fentermina/placebo 15 mg; Grupo IV: fentermina/placebo 30 mg.

mientras que en el grupo IV, cuatro pacientes lo dejaron. En ningún caso el abandono se debió a eventos adversos.

Los sujetos del grupo II que recibieron fentermina 15 mg más topiramato 100 mg fueron los que perdieron más peso (-14.06 kg, Figura 1, $p<0.0001$), así como los que mostraron mayores reducciones en el índice de masa corporal (-4.99 kg/m², $p<0.001$), cintura (-10.93 cm, $p<0.001$), cadera (-11.01 cm, $p<0.001$), índice cintura-cadera (0.1 , $p<0.01$), así como en las variables metabólicas como colesterol total (-20.05 mg/dL, $p<0.001$), C-LDL (-11.52 mg/dL, $p<0.001$) y glucosa (-9.73 mg/dL, $p<0.001$, Figuras 2, 3 y 4; mientras que el C-HDL no se modificó. El grupo IV, que recibió la dosis de 30 mg de fentermina al día más placebo, registró las pérdidas más significativas de peso: -9.57 kg ($p<0.005$) e índice de masa corporal (-3.68 kg/m², $p<0.005$) después del grupo II. Los diámetros de cintura (-10.93 cm), cadera (-8.15 cm) e índice cintura-

cadera (0.06 cm) también se redujeron en este grupo de manera significativa ($p<0.01$). Las concentraciones de colesterol total (-13.53 mg/dL), C-LDL (-7.17 mg/dL) y glucosa (-8.94 mg/dL) se redujeron de manera significativa ($p<0.01$).

En los grupos I (fentermina 7.5 mg más topiramato 50 mg) y III (fentermina 15 mg más placebo) las pérdidas de peso e índice de masa corporal fueron de -4.75 kg (ns), -1.62 kg/m² (ns) y -8.14 kg ($p<0.005$), -3.51 kg/m² ($p<0.005$), respectivamente. En relación con las otras variables (cintura, cadera, índice cintura-cadera, colesterol total, C-LDL y glucosa), las reducciones registradas no fueron estadísticamente significativas para el grupo I. En el grupo III (fentermina 15 mg más placebo) las reducciones en cintura (-6.13 cm), cadera (-5.8 cm) e índice cintura-cadera (-0.05 cm) fueron estadísticamente significativas ($p<0.01$), así como en las concentraciones de colesterol total, C-LDL y glucosa ($p<0.01$). Figuras 2, 3 y 4.

Por último, en ningún grupo hubo alguna alteración significativa de las cifras de presión arterial sistólica o diastólica.

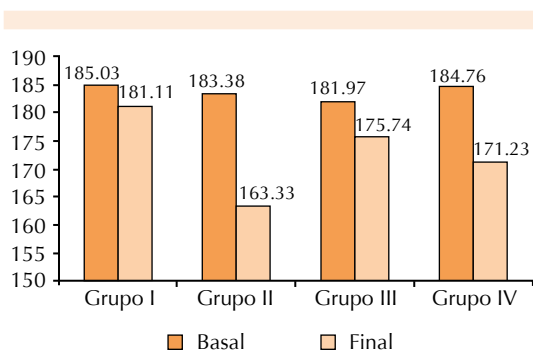


Figura 2. Disminución del colesterol total entre los diferentes grupos de estudio.

Grupo I: fentermina/topiramato 7.5/50 mg; Grupo II: fentermina/topiramato 15/100 mg; Grupo III: fentermina/palcebo 15 mg; Grupo IV: fentermina/palcebo 30 mg.

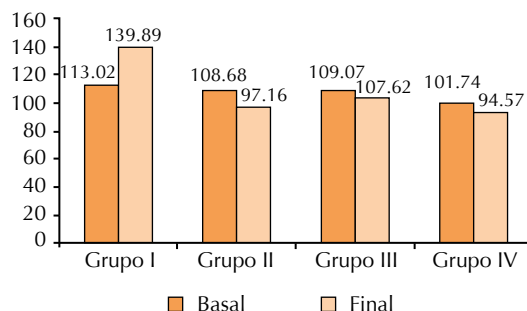


Figura 3. Cambios en el C-HDL entre los diferentes grupos de estudio.

Grupo I: fentermina/topiramato 7.5/50 mg; Grupo II: fentermina/topiramato 15/100 mg; Grupo III: fentermina/palcebo 15 mg; Grupo IV: fentermina/palcebo 30 mg.

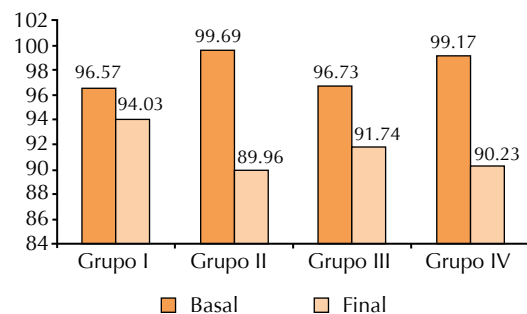


Figura 4. Reducción de las concentraciones de glucosa entre los diferentes grupos de estudio.

Grupo I: fentermina/topiramato 7.5/50 mg; Grupo II: fentermina/topiramato 15/100 mg; Grupo III: fentermina/palcebo 15 mg; Grupo IV: fentermina/palcebo 30 mg.

La mayor incidencia de eventos adversos ocurrió en las primeras cuatro semanas de tratamiento; en el grupo II los más frecuentes fueron adormecimiento de boca y extremidades ($n=13$), sequedad de boca ($n=8$) y temblores distales ($n=4$). En el grupo IV la incidencia de eventos adversos fue similar a la del grupo II; sin embargo, fue diferente al tipo de eventos, los más frecuen-

tes fueron sequedad de boca (n=10), temblores (n=4) y cefalea (n=3). Al final del periodo del estudio de 12 semanas, la frecuencia de estos eventos disminuyó de manera significativa en ambos grupos, los más frecuentes fueron adormecimiento (n=3) en el grupo II y sequedad de boca (n=2) en el grupo IV.

Otros eventos adversos reportados en general en los cuatro grupos fueron náusea, insomnio y taquicardia, que fueron leves y transitorios y desaparecieron al continuar el tratamiento.

El cumplimiento en la toma de la medicación de una vez al día durante 12 semanas fue de 96.4% en general para todos los grupos que recibieron fentermina más topiramato o fentermina más placebo. No se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos de tratamiento respecto de la toma de la medicación.

DISCUSIÓN

Los datos de la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición muestran que los aumentos en la prevalencia de obesidad y sobrepeso en México están entre los más rápidos en todo el mundo. Aun cuando el aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en los adultos mexicanos ha declinado en los últimos años, estas prevalencias están entre las más altas del mundo. El hecho de que 7 de cada 10 adultos tengan sobrepeso y que de éstos la mitad sufra obesidad constituye un serio problema de salud pública, por lo que es indispensable redoblar esfuerzos para disminuir estas prevalencias que aumentan el riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles, con grandes costos directos e indirectos para el Sistema Nacional de Salud.

Por tal motivo, la obesidad se ha convertido en un problema de salud pública y debe ser inicialmente tratada por médicos generales. La

intervención dietética y un régimen de actividad física son claramente necesarios en conjunto con un tratamiento farmacológico seguro, eficaz y accesible para el manejo de esta enfermedad.

A la fecha existen pocos estudios de la combinación de fentermina más topiramato realizados en todo el mundo;^{26,28} sin embargo, los datos científicos obtenidos de estos estudios avalan la seguridad y eficacia de esta combinación.

Por lo anterior, decidimos realizar un estudio en población mexicana para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de fentermina 15 mg más topiramato 100 mg una vez al día en la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad.

Hasta donde sabemos, los datos aquí presentados son los primeros en México que demuestran que el tratamiento farmacológico con fentermina a dosis bajas (15 mg) más topiramato proporciona una pérdida de peso significativa y disminución de los factores de riesgo (hiperlipidemias) relacionados con el peso en individuos con sobrepeso u obesidad clase I o II.

Desde la semana 4 a la 12 de tratamiento, los sujetos que recibieron la combinación una vez al día junto con atención dietética y ejercicio perdieron significativamente más peso que los sujetos que recibieron fentermina 30 mg más dieta y ejercicio. Al final del estudio los pacientes en tratamiento con fentermina 15 mg más topiramato 100 mg habían perdido 17.3% de su peso corporal contra 11% de los pacientes que recibieron fentermina a dosis de 30 mg al día. Los resultados de los estudios previos de los grupos de Garvey,²⁶ Allison²⁷ y Gadde²⁸ son similares a los obtenidos en este estudio. Aunque los diseños y poblaciones en estos estudios previos difirieron de los nuestros, la pérdida de peso relativa en los grupos que recibieron fentermina más topiramato de Garvey, Allison y Gadde en la semana 12 de tratamiento fue similar a la observada en nuestro

estudio. Estos datos indican que la combinación de fentermina más topiramato tiene eficacia superior a la de la dosis de 30 mg de fentermina y es efectiva para apoyar la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad.

El tratamiento con fentermina más topiramato se acompañó de disminuciones significativas en las concentraciones séricas de lípidos y de glucosa en estos pacientes con sobrepeso u obesidad. Sin embargo, estas disminuciones no se reflejaron en las cifras de presión arterial.

Estos fármacos que tienen acciones en la pérdida de peso tienen mecanismos de acción complementarios. La fentermina promueve la pérdida de peso generalmente a través de la disminución de la ingestión de energía a través del sistema nervioso central, así como el incremento del gasto de energía.²⁹⁻³¹ Este mecanismo de acción de la fentermina incluye un incremento en la actividad de las catecolaminas dopamina y noradrenalina y de la indolamina, serotonina, en el sistema nervioso central. Se ha demostrado clínicamente que los agentes simpaticomiméticos incrementan el gasto de energía.^{12,13} También existe evidencia³² de que los agentes catecolaminérgicos incrementan la actividad motora, suprimen el índice metabólico en reposo e incrementan el gasto metabólico.³² Asimismo, el topiramato probablemente tenga diversos mecanismos de acción en la pérdida de peso. Uno de ellos es su actividad en la reducción de los comportamientos adictivos¹⁹ al actuar sobre los receptores AMPA/K. Otro mecanismo de acción posible es la activación de receptores gabaérgicos que pueden disminuir el apetito inducido por la privación de alimento, especialmente durante la noche.²² El topiramato también incrementa la galanina hipotalámica, que se piensa tiene un papel importante en la regulación del peso corporal.²⁵ Se puede concluir que la falta de apetito durante la pérdida de peso con topiramato puede reflejar un efecto acumulativo de efectos

anorexigénicos del mismo en conjunto con el incremento del gasto de energía, decremento en el almacenamiento y uso eficiente de energía.³³ Además, el topiramato puede incrementar la termogénesis.³⁴

Los eventos adversos relacionados con el mecanismo de acción del topiramato (principalmente parestesias) están bien reconocidos y pueden ser tratados con la reducción de las dosis iniciales. En este caso, se aprecia que la incidencia de eventos adversos en nuestro estudio se redujo de manera importante de la semana 4 a la 12 en todos los grupos tratados. A diferencia de los eventos adversos reportados en otros estudios (depresión, irritabilidad, ansiedad, alteraciones en la atención e hipoestesia) realizados con esta combinación, los eventos ocurridos en el estudio son muy similares a los reportados por Allison y colaboradores.²⁷ Lo anterior se explica por el mecanismo de acción del topiramato que consiste en el bloqueo de los canales de calcio y sodio que disminuye la actividad excitatoria de las fibras sensitivas, así como el incremento de las corrientes inhibitorias mediadas por los receptores gabaérgicos.

CONCLUSIONES

Los datos obtenidos en este estudio nos llevan a concluir que, en comparación con la fentermina y el topiramato administrados de manera independiente, la combinación de estos dos agentes terapéuticos con mecanismos de acción complementarios tiene mayor eficacia a dosis bajas cada uno en la reducción de peso y de las variables metabólicas en conjunto con una nutrición apropiada e incremento en la actividad física, al menos en la población mexicana. La monoterapia con agentes terapéuticos únicos a menudo es insuficiente para alcanzar las metas de tratamiento establecidas. Por último, comparado con los medicamentos administrados en forma única, las dosis bajas de fentermina y

de topiramato pueden reducir la intolerancia y toxicidad asociadas con dosis elevadas y asegurar el cumplimiento del tratamiento.

Agradecimientos

Al Laboratorio Investigación Farmacéutica (IFA Celtics) por su apoyo al presente estudio con la donación del medicamento administrado a los pacientes. El autor declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Norma Oficial Mexicana NOM-174-SSA1-1998 para el manejo integral de la obesidad. Publicada en el Diario Oficial de la Federación. México: Secretaría de Salud, 2001.
2. Arroyo P, Loria A, Fernández V, et al. Prevalence of pre-obesity and obesity in urban adult Mexicans in comparison with other large surveys. *Obes Res* 2000;8:179-185.
3. Williamson DF, Kahn HS, Remington PL, et al. The 10 year incidence of overweight and major weight gain in US adults. *Arch Intern Med* 1990;150:665-672.
4. Williamson DF, Kahn HS, Byers ST. The 10-year incidence of obesity and major weight gain in black and white US women aged 30-55 years. *Am J Clin Nutr* 1991;5:1515-1518.
5. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, et al. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994;272:205-211.
6. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, et al. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:39-47.
7. Sánchez-Reyes L, Berber A y Fanghanel G. Incidencia de obesidad en una población mexicana. *Rev Endocrinol Nutr* 2001;9:60-66.
8. La salud en los adultos. Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. Instituto Nacional de Salud Pública. Secretaría de Salud, 2003.
9. Thearle M, Aronne LJ. Obesity and pharmacologic therapy. *Endocrinol Metab Clin* 2003;32:134-140.
10. Glazer G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000. *Ach Intern Med* 2001;161:1814-1824.
11. Rothman RB, Baumann MH. Appetite suppressants, cardiac valve disease and combination pharmacotherapy. *Am J Ther* 2009;16:354-364.
12. Pasquali R, Casimiri F, Melchionda N, et al. Effects of chronic administration of ephedrine during very-low calorie diets on energy expenditure, protein metabolism and hormone levels in obese subjects. *Clin Sci* 1992;82:85-92.
13. Lorello C, Goldfield GS, Doucer E. Methylphenidate hydrochloride increases energy expenditure in healthy adults. *Obesity* 2008;16:470-472.
14. Jones JR, Caul WF, Hill JO. The effects of amphetamine on body weight and energy expenditure. *Physiol Behav* 1992;51:607-611.
15. Lang SS, Danforth E Jr, Lien EL. Anorectic drugs which stimulate termogenesis. *Life Sci* 1983;33:1269-1275.
16. Jaworska I, Budziszewska B, Lason W. The effect of repeated amphetamine administration on the proopiomelanocortin mRNA level in the rat pituitary. *Drug Alcohol Depend* 1994;36:123-127.
17. Menyhert J, Wirtmann G, Lechan RM, et al. Cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART) is colocalized with the orexigenic neuropeptide Y and agouti-related protein and absent from the anorexigenic alpha-melanocyte-stimulating hormone neurons in the infundibular nucleus of the human hypothalamus. *Endocrinology* 2007;148:4276-4281.
18. Braga MF, Aroniadou-Andrejaska V, Li H, Rogawski MA. Topiramate reduces excitability in the basolateral amygdala by selectively inhibiting GluK1 (GluR5) kainate receptors on interneurons and positively modulating GABAA receptors on principal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;330:558-566.
19. Khazaal Y, Zullino DF. Topiramate-induced weight loss is possibly due to the blockade of conditioned and automatic processes. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:891-892.
20. McElroy SL, Arnold ML, Shapira NA, et al. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003;160:255-261.
21. Khazaal Y, Zullino DF. Topiramate in the treatment of compulsive sexual behaviour: case report. *BMC Psychiatry* 2006; 6:22.
22. Turenius CI, Htut MM, Prodon DA, et al. GABA(A) receptors in the lateral hypothalamus as mediators of satiety and body weight regulation. *Brain Res* 2009;1262:16-24.
23. Erond N, Gantz I, Musser B, et al. Neuropeptide Y5 receptor antagonism does not induce clinically meaningful weight loss in overweight and obese adults. *Cell Metab* 2006;4:275-282.
24. Erond N, Wadden T, Grantz I, et al. Effect of NPY5R antagonism MK-0557 on weight regain after very-low-calorie diet-induced weight loss. *Obesity* 2007;15:895-905.
25. Husum H, Van Kammen D, Terneer E, et al. Topiramate normalizes hippocampal NPY-LI in flinders sensitive line depressed rats and upregulates NPY, galanin and CRH-LI in the hypothalamus: implications for mood-stabilizing and weight loss-induced effects. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1292-1299.
26. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults

- (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:297-308.
27. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity* 2011;20:330-342.
 28. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341-1352.
 29. World Health Organization. Energy and protein requirements. In: Report a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Geneva: World Health Organization, 1985.
 30. Greenway FL, Caruso MK. Safety of obesity drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:1083-1095.
 31. Kim B. Thyroid hormone as a determination of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid* 2008;18:141-144.
 32. Bushnell PJ. Differential effects of amphetamine and related compounds on locomotor activity and metabolic rate in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1986;25:161-170.
 33. Picard F, Deshaies Y, Lalonde J, et al. Topiramato reduces energy and fat gains in lean (Fa/?) and obese (fa/fa) Zucker rats. *Obes Res* 2000;8:656-663.
 34. Richard D, Picard F, Lemieux C, et al. The effects of topiramate and sex hormones on energy balance of male and female rats. *J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:344-353.