Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Martes, 26 Julio 2022 13:49
Escrito por: Sofia
Visitas: 7672

Phentermine/Topiramate for the Treatment of Adolescent Obesity

Fentermina/Topiramato para el Tratamiento de la Obesidad Adolescente

A.S.Kelly y Col. The New England Journal of Medicine Evidence (2022) 1(6):1-11

Disculpe su navegador web no soporta audios.
Descargar PhentermineTopiramate for theTreatment of Adolescent Obesity

Puntos de interés

Al día de hoy, el principal tratamiento de la obesidad en niños y adolescentes son las modificaciones en el estilo de vida. Sin embargo, esto muchas veces no es suficiente, y la mayoría de los fármacos utilizados en adultos no están aprobados para su uso en esta población. En este ensayo clínico, se demuestra la eficacia de la combinación fentermina/topiramato en adolescentes, tanto en la reducción significativa del IMC como en la mejoría de parámetros metabólicos, con un buen perfil de seguridad.

Resumen

ANTECEDENTES La medicación contra la obesidad puede ser útil para el tratamiento de la obesidad pediátrica, pero existen pocas opciones seguras y eficaces. Se evaluó la fentermina/topiramato (PHEN/TPM) para el control del peso en adolescentes con obesidad.

MÉTODOS Este ensayo aleatorizado, doble ciego, de 56 semanas de duración, incluyó a adolescentes de 12 a 17 años de edad con obesidad. Los participantes fueron asignados aleatoriamente 1:1:2 para recibir placebo (n=56), dosis media de PHEN/TPM (7,5 mg/46 mg; n=54), o dosis máxima de PHEN/TPM (15 mg/92 mg; n=113), respectivamente. Todos los participantes recibieron terapia de estilo de vida. El objetivo primario de evaluación fue el cambio porcentual medio en el índice de masa corporal (IMC) desde la aleatorización hasta la semana 56.

Phoca PDF

RESULTADOS Los participantes tenían una edad media (±DS) de 14,0±1,4 años y un IMC medio (±DS) de 37,8±7,1 kg/m^2, el 54,3% eran mujeres. El objetivo de evaluación primario del cambio porcentual del IMC en la semana 56 mostró diferencias con respecto al placebo de −10,44 puntos porcentuales (IC del 95%, −13,89 a −6,99; P<0,001) y −8,11 puntos porcentuales (IC 95%, −11,92 a −4,31; P<0,001) para las dosis superiores y medias de PHEN/TPM, respectivamente. Las diferencias con respecto al placebo en el cambio porcentual de los triglicéridos favorecieron nominalmente a PHEN/TPM (dosis media, −21%; IC del 95%, −40 a −2; y dosis máxima, −21%; IC del 95%, −38 a −4), al igual que las diferencias en el cambio porcentual en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) (dosis media, 10%; IC 95%, 3 a 18 y dosis máxima, 9%; IC 95%, 2 a 15). La incidencia de participantes que informaron de al menos un efecto adverso fue del 51,8%, 37,0% y 52,2% en los grupos de placebo, dosis media y dosis máxima, respectivamente. Se notificaron eventos adversos graves en dos participantes del grupo de dosis máxima.

CONCLUSIONES PHEN/TPM, tanto en la dosis media como en la dosis máxima, ofreció una reducción estadísticamente significativa del IMC y tuvo un impacto favorable en los niveles de triglicéridos y HDL-C en adolescentes con obesidad.

Comentario

Los cambios en el estilo de vida son la base del tratamiento de la obesidad pediátrica. Sin embargo, a menudo se observan fracasos dada la complejidad de la enfermedad, la cual presenta influencias genéticas y de factores socio culturales. De hecho, muchos adolescentes con obesidad no pueden conseguir o mantener una reducción de peso clínicamente significativa sólo con los cambios en el estilo de vida. Los fármacos orlistat y liraglutida reducen el índice de masa corporal (IMC) en adolescentes en aproximadamente un 3% y un 4,5%, respectivamente, y son los únicos medicamentos contra la obesidad aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, EEUU) para su uso crónico en adolescentes. La Agencia Europea de Medicamentos sólo ha aprobado la liraglutida para este fin. Por lo tanto, se necesitan más opciones para adolescentes con obesidad.

La combinación de dosis fijas de fentermina de liberación inmediata (PHEN) y topiramato de liberación prolongada (TPM) fue aprobada por la FDA para tratamiento de la obesidad en adultos, como complemento a los cambios en el estilo de vida. Además de presentar reducción de peso

Phoca PDF

significativa, los pacientes presentaron reducciones de la presión arterial, mejora de los parámetros glucémicos, aumento del colesterol HDL (HDL-C) y reducción de los triglicéridos. Por otro lado, ya en una experiencia previa, se evaluó la farmacocinética y farmacodinamia de PHEN/TPM en adolescentes, en un estudio de 8 semanas de duración, el cual demostrando una exposición comparable a la de los adultos y con un perfil de seguridad tolerable.

Este estudio consistió en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la eficacia y seguridad de dos dosis de PHEN/TPM (7,5 mg/46 mg y 15 mg/92 mg) administradas por vía oral una vez al día durante 56 semanas, como complemento de los cambios en el estilo de vida, para el control de peso en adolescentes con obesidad.

El estudio se llevó a cabo entre mayo de 2019 y abril de 2021, en 26 centros de los Estados Unidos. Los participantes tenían entre 12 y 17 años de edad, su IMC se encontraba en el percentil 95 o más para edad y sexo, el estadío de Tanner era mayor a 1, y presentaban un peso estable sin reducción significativa documentada con cambios en el estilo de vida. Se excluyeron a quienes recibían tratamiento farmacológico para la obesidad, habían sido sometidos a cirugía bariátrica y presentaban comorbilidades como diabetes mellitus tipo 1, cardiopatía congénita, obesidad de causa genética y trastornos psiquiátricos, entre otras.

Los participantes del estudio fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:2 a recibir placebo, dosis media de PHEN/TPM (7,5 mg/46 mg), o dosis máxima de PHEN/TPM (15 mg/92 mg) por vía oral una vez al día por la mañana. La aleatorización se estratificó por grupo de edad (12 a 14 vs 15 a 16 años) y sexo. A todos los participantes, independientemente de la asignación de grupo, se les indicó seguir un plan de dieta hipocalórica leve que representaba un déficit de 500 kilocalorías al día y se les brindó un programa de modificación del estilo de vida (actividad física, comportamiento y apoyo a la familia) durante todo el período de estudio.

El objetivo primario fue el cambio porcentual medio en el IMC desde la aleatorización hasta la semana 56. Los objetivos secundarios fueron la determinación en semana 56 del porcentaje de pacientes que lograron una reducción del IMC del 5%, 10% o mayor, perímetro de cintura, insulinemia en ayunas, índice de sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo (WBISI), cambio porcentual en los triglicéridos y en el HDL-C, y la presión arterial. El WBISI también se conoce como Índice de Matsuda, y proporciona una estimación de la sensibilidad a la insulina derivada de la prueba estándar de tolerancia a la glucosa de 2 horas. Como objetivos exploratorios se incluyeron cambios en los índices de

Phoca PDF

calidad de vida.

Se evaluó la seguridad de la intervención, detectando eventos adversos y eventos adversos graves, a través de la medición de signos vitales, parámetros de laboratorio, electrocardiogramas, evaluación física y pruebas de función cognitiva. También se investigó el efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) y el contenido mineral óseo (CMO) mediante absorciometría dual de rayos X (DXA).

De los 325 participantes seleccionados, 56 recibieron placebo, 54 dosis media de PHEN/TPM y 113 dosis máximas de PHEN/TPM. De estos participantes, completaron el estudio 29 de los que recibieron placebo (56.9%), 37 (75.5%) de quienes recibieron dosis media y 73 pacientes (65.2%) con dosis máxima de PHEN/TPM. El 54.3% de los participantes eran mujeres, con una mayoría de caucásicos (66.8%). La edad media fue de 14,0±1,4 años. El promedio del peso basal, el IMC y el IMC como porcentaje del percentil 95 fueron 106,1±23,7 kg, 37,8±7,1 kg/m^2 y 142,4±26,8%, respectivamente. Los participantes en el ensayo fueron representativos de la población adolescente con obesidad en Estados Unidos en términos de sexo, raza y etnia.

Luego de 56 semanas de tratamiento, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción del IMC tanto para la dosis máxima del fármaco como para la dosis media, en comparación con el placebo. Para la dosis máxima, la diferencia en el cambio porcentual del IMC en comparación con placebo fue de −10,44 % (IC del 95%, −13,89 a −6,99; P<0,001). Para la dosis media, la diferencia observada fue de −8,11% (IC del 95%, −11,92 a −4,31, P<0,001). No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar ambas dosis de tratamiento entre sí. Tanto el tratamiento con dosis máximas y medias consiguió que una mayor proporción de participantes consiguieran una reducción del peso corporal del 5% o mayor en comparación con placebo (ver **FIG 1 y 2**). También se observaron diferencias significativas al evaluar los cambios en el perímetro de cintura. Las mismas fueron para la dosis máxima −9,58 cm y para la dosis media, −7,72 cm.

Phoca PDF

FIG 1: Cambio porcentual del índice de masa corporal a lo largo del tiempo

Al evaluar los endpoints de riesgo cardio metabólico y calidad de vida, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados de triglicéridos y colesterol HDL. La dosis máxima del fármaco demostró una diferencia en los niveles de triglicéridos en comparación con placebo de -20.72%, y un aumento del colesterol HDL del 8.75%. Asimismo, estas diferencias se observaron también con la dosis media. Por el contrario, no se encontraron diferencias en los niveles de insulina en ayunas, en el índice de sensibilidad a la insulina, glucemia, colesterol total, colesterol LDL índices de calidad de vida. Tampoco se observaron diferencias entre los grupos al evaluar los cambios en la presión arterial sistólica.

Phoca PDF

FIG 2: Porcentaje de participantes que lograron varios puntos de referencia de reducción del índice de masa corporal

Respecto a la seguridad del fármaco, la incidencia de participantes que informaron al menos un evento adverso fue del 51,8%, 37,0% y 52,2% en los grupos de placebo, dosis media y dosis máxima, respectivamente. Los eventos adversos que condujeron a la reducción de la dosis se produjeron en tres participantes: uno en el grupo de dosis media y dos en el grupo de dosis máxima. Los eventos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento se produjeron en tres participantes: dos en el grupo de placebo y uno en el grupo de dosis máxima. Un participante en el grupo de placebo, un participante en el grupo de dosis media y dos participantes del grupo de dosis máxima se retiraron del estudio debido a acontecimientos adversos emergentes del tratamiento.

Globalmente, se reportaron 3 eventos adversos graves (litiasis en vía biliar, depresión, ideación suicida) en 2 participantes recibiendo la dosis máxima. Uno de ellos requirió hospitalización por litiasis biliar una semana luego de finalizado el estudio. El otro participante experimentó depresión e ideación suicida, las cuales, con la evaluación ulterior, se descartó que estuvieran relacionadas a la intervención farmacológica.

Finalmente, los eventos relacionados con trastornos psiquiátricos se produjeron en 4 participantes (7,4%) en el grupo de dosis media y 10 participantes (8,8%) en el grupo de la dosis máxima, en comparación con 1 participante (1,8%) en el grupo de placebo. Los resultados de las evaluaciones cognitivas no demostraron diferencias entre los

Phoca PDF

grupos. No se notificaron acontecimientos adversos relacionados con el abuso de drogas, dependencia o abstinencia. Tampoco se observaron diferencias entre los grupos en las evaluaciones de edad ósea y salud ósea.

La combinación PHEN/TPM, tanto en la dosis media como en la máxima, como complemento de los cambios en el estilo de vida, condujo a una reducción superior del cambio porcentual del IMC frente al placebo en adolescentes con obesidad. Si bien en adultos se considera una reducción significativa un cambio del 3 – 5% del peso corporal, aun no se ha definido un umbral en niños y adolescentes. **Es interesante señalar que, en este estudio, la reducción observada en el IMC con ambas dosis farmacológicas administradas, fue suficiente para observar mejorías en ciertos parámetros de riesgo cardio metabólico, lo cual sugiere un efecto del tratamiento clínicamente significativo.**

De acuerdo a una revisión sistemática llevada a cabo para las guías de tratamiento de la obesidad pediátrica de la *Endocrine Society*, una reducción del IMC de al menos 1,6 kg/m^2 puede considerarse clínicamente significativa. Las reducciones observadas en este estudio con ambas dosis de PHEN/TPM superaron ampliamente este umbral. A su vez, las reducciones medias del IMC con PHEN/TPM observadas en este ensayo fueron superiores a las reducciones medias de IMC observadas en los ensayos de cambios en el estilo de vida de atención terciaria en los Estados Unidos y en los ensayos clínicos de orlistat y liraglutida en adolescentes.

En cuanto a los objetivos secundarios, la reducción en el peso con PHEN/TPM, tanto en la dosis media como en la máxima, redujo el perímetro de la cintura en comparación con el placebo. Además, la pérdida de peso con las dosis medias y altas se asoció a una reducción de los triglicéridos y a un aumento del HDL-C. Aunque estos cambios no alcanzaron significación estadística tras el ajuste de múltiples criterios de valoración secundarios, la magnitud de estos efectos fue similar a la observada anteriormente en adultos. **El hallazgo de mejoras en el perfil lipídico es especialmente importante, ya que PHEN/TPM es actualmente el único medicamento contra la obesidad para adolescentes que ha demostrado un grado de pérdida de peso asociado a cambios favorables en el riesgo cardiometabólico.**

En general, el perfil de seguridad de PHEN/TPM fue concordante con los resultados de los ensayos en adultos. Pocos participantes se retiraron del estudio debido a reacciones adversas, y sólo se notificaron tres eventos adversos graves. Es importante destacar que PHEN/TPM no tuvo ningún efecto aparente sobre el crecimiento, el desarrollo, la salud mental o la cognición.

Phoca PDF

Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Martes, 26 Julio 2022 13:49
Escrito por: Sofia
Visitas: 7672

En conclusión, PHEN/TPM, tanto en la dosis media como en la máxima, como complemento de los cambios en el estilo de vida, ofreció una reducción estadísticamente significativa del IMC y del perímetro de la cintura, así como un impacto favorable en los niveles de triglicéridos y HDL-C en adolescentes con obesidad, con un perfil de seguridad similar al observado en adultos.

Copyright 2022. Endoweb.net



Phoca PDF