



# Fentermina: Liderazgo y Seguridad Terapéutica en el Control de peso.

Carlos F. Amábile Cuevas

Fundación Lusara para la Investigación Científica, A.C.

nuevo

IFA  
**acxion**<sup>®</sup>  
Fentermina  
6.4 mg

8

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD - EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

#ObesidadSeriamente



Salud Metabólica



## Introducción

Probablemente no haya otra condición clínica que afecte a tantas personas, cause tanta comorbilidad, y reciba tan poca atención médica, como el sobrepeso y la obesidad. Con más del 35% de la población humana por arriba de un índice de masa corporal de 25, y con obesidad/sobrepeso vinculados claramente a trastornos metabólicos, cardiovasculares, renales, gastrointestinales y psiquiátricos, por poner algunos ejemplos, parece ridículo que la principal recomendación médica sea una vaga combinación de "dieta y ejercicio". Si bien es claro que la mayor parte de los casos de sobrepeso y obesidad resultan de un simple desbalance entre la ingesta y la utilización de energía – ergo, "dieta y ejercicio" corrigen el desbalance; el apego de los pacientes a este tratamiento es mínimo, sobre todo en el mediano y largo plazo. Las causas subyacentes al desbalance ingesta/utilización, son sociales, culturales y económicas: recomendar solamente "dieta y ejercicio" es, en el mejor de los casos, un abordaje incompleto, y usualmente condenado al fracaso.

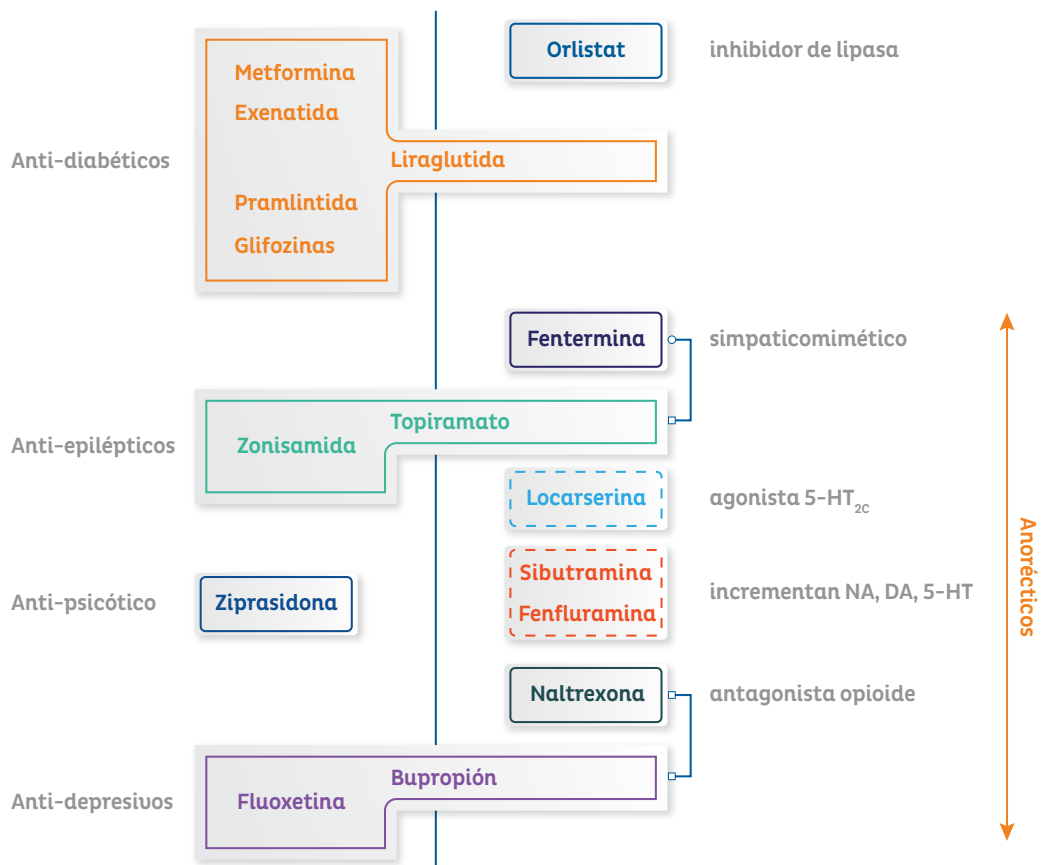
El párrafo anterior no es para sugerir que sea imprescindible una intervención farmacológica para el manejo de obesidad/sobrepeso. Sin embargo, en los casos de repetidos intentos fallidos de modificaciones al estilo de vida; o cuando sea imperativo, por motivos de salud, lograr una disminución significativa de la masa corporal en el corto plazo, debiera considerarse una coadyuvancia farmacológica. En las siguientes secciones se revisarán las opciones medicamentosas aprobadas para ese propósito.

Es también relevante mencionar que la renuencia médica a la coadyuvancia farmacológica en el manejo de la obesidad/sobrepeso, no necesariamente conduce a que el paciente olvide o rechace esa opción. En cambio, la búsqueda de soluciones que no impliquen cambios en el estilo de vida (*i.e.*, "dieta y ejercicio") llevan a menudo al consumo de productos "milagro", o a la consulta con pseudo-profesionales. La eficacia de estos tratamientos es mínima, de haberla; y los riesgos a la salud son significativos. De ese modo, el rechazo médico a las opciones farmacológicas, en ocasiones causada por miedo a los efectos adversos de algunas de ellas, puede terminar causando daños mayores: los de la obesidad/sobrepeso en sí, y los derivados de falsos tratamientos.

## Tratamiento farmacológico de la obesidad y el sobrepeso

Hay una pequeña gama de medicamentos que inducen pérdida de peso. Para los efectos de esta monografía, primero se separarán aquellos fármacos que tienen indicaciones distintas a la pérdida de peso, pero que la inducen como un efecto secundario; éstos serán enlistados y analizados, pero sólo superficialmente. Los restantes, medicamentos cuya indicación primaria es la pérdida de peso, serán separados en (a) inhibidores de la absorción, y (b) inhibidores del apetito (anorécticos).

Nuevamente, los primeros serán simplemente enlistados, pero será a los segundos a los que se dedicará la mayor atención. La información sobre medicamentos que secundariamente inducen pérdida de peso, y sobre los inhibidores de absorción, no tendrá referencias acotadas; se recomienda al lector interesado un par de revisiones sobre el tema.<sup>1,2</sup> Un resumen gráfico de todas las opciones farmacológicas aparece en la **Figura 1**.



**Figura 1.** Fármacos que inducen pérdida de peso.

A la **izquierda**, medicamentos con indicaciones distintas al manejo de la obesidad/sobrepeso, pero que inducen pérdida de peso al usarse en esquemas terapéuticos para los que están indicados. A la **derecha**, medicamentos con indicación específica para la obesidad/sobrepeso, y sus mecanismos generales de acción. Tres excepciones (liraglutida, topiramato y bupropión) cruzan ambos dominios, habiendo sido también aprobada su indicación en obesidad/sobrepeso. El topiramato se asocia a fentermina (aunque la fentermina puede usarse como mono-terapia); y la naltrexona y el bupropión van siempre asociados. Los fármacos en recuadros punteados han sido retirados del mercado.

Entre los medicamentos que tienen como efecto secundario la pérdida de peso, están varios empleados para el control de la diabetes mellitus (DM). Resulta obvio que muchos pacientes diabéticos se benefician doblemente por ese efecto; pero rara vez estos fármacos están indicados como tratamiento para la obesidad y sobrepeso. Ejemplos de estos medicamentos son: la **metformina**, los agonistas del péptido tipo glucagon (GLP-1; **exenatida** y **liraglutida**), **pramlintida**, el análogo de la amilina, y los inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa (SGLT2; las **-glifozinas**). Las pérdidas de

peso asociadas a los tratamientos con estos fármacos van, de 1.1 kg para la metformina, a 1.2-5.6 kg para los agonistas GLP-1, 2.2-4.7 kg para los inhibidores de SGLT2, y 3.8-6.1 kg para la pramlintida. Es necesario insistir en que ninguno de estos medicamentos, con la excepción de la liraglutida, está indicado para el manejo de la obesidad/sobrepeso; algunos de ellos están en investigación para la indicación específica pero, mientras tanto, su uso en pacientes sin DM es por fuera de la indicación aprobada (*off-label*), con los riesgos legales y para la salud que ello implica.

Otros medicamentos que pueden inducir pérdida de peso como un efecto adicional a su indicación primaria, son (con su correspondiente pérdida asociada de peso): los anti-epilépticos **topiramato** (3.8 kg) y **zonisamida** (7.7 kg); el antipsicótico atípico **ziprasidona** (3.2-2.7 kg); y los anti-depresivos **bupropión** y **fluoxetina** (ambos con 1.3 kg). El topiramato y el bupropión han sido empleados, a dosis sub-terapéuticas, para el manejo de la obesidad/sobrepeso, usualmente en combinación con otros fármacos; se discutirá ese uso más adelante.

## Medicamentos indicados para obesidad/sobrepeso

Además del abandono que sufre la obesidad/sobrepeso en la práctica clínica, los fármacos que están específicamente indicados para atacar este problema son pocos y viejos. Pese a que pudiera suponerse que una intervención farmacológica exitosa para bajar de peso sería un excelente negocio, no hay, ni por asomo, una tendencia de investigación y desarrollo tan robusta como la que existe para el cáncer o, incluso, para enfermedades raras.

Siguiendo con el flujo propuesto al inicio de esta sección, se revisarán someramente los inhibidores de la absorción, como un mecanismo de acción completamente separado del resto de las intervenciones farmacológicas. El mejor y casi único representante del grupo es el **orlistat**; se trata de un inhibidor de la lipasa gastrointestinal, aprobado por FDA en 1999, bajo prescripción médica, y en 2007 para venta sin receta (*over the counter*). La lipasa es una enzima pancreática que es secretada al intestino delgado, donde rompe los triglicéridos de los alimentos, liberando ácidos grasos que pueden ser entonces absorbidos por los transportadores del epitelio intestinal. Inhibiendo la lipasa, los triglicéridos no se rompen, los ácidos grasos no se absorben, y se eliminan fecalmente (produciendo esteatorrea, el efecto adverso más común y notorio). El tratamiento con orlistat (120 mg tres veces al día) junto con una dieta controlada, lleva a una modesta reducción de peso, de alrededor de 3%; se le asocia a daño hepático, pancreático y renal, y a lesiones colónicas pre-cancerosas. Curiosamente, es el único tratamiento para la obesidad aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)<sup>3</sup>. Otro inhibidor de lipasa, el **cetilistat**, estuvo en investigación clínica hace varios años, con un perfil de eficacia y seguridad similar al del orlistat.

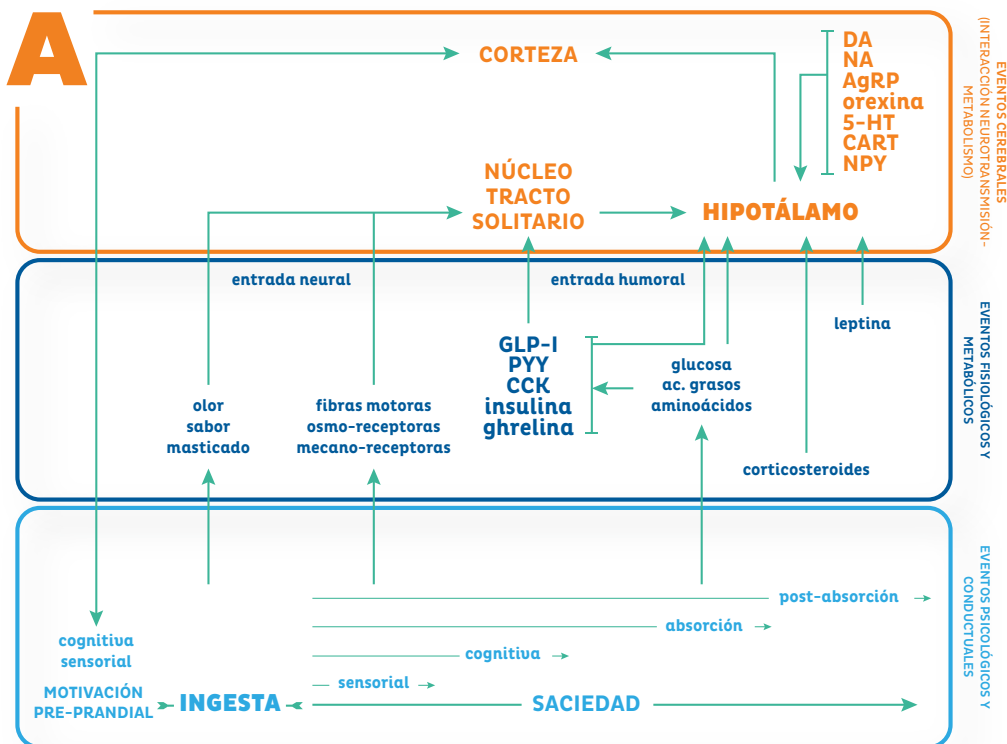
## Anorécticos

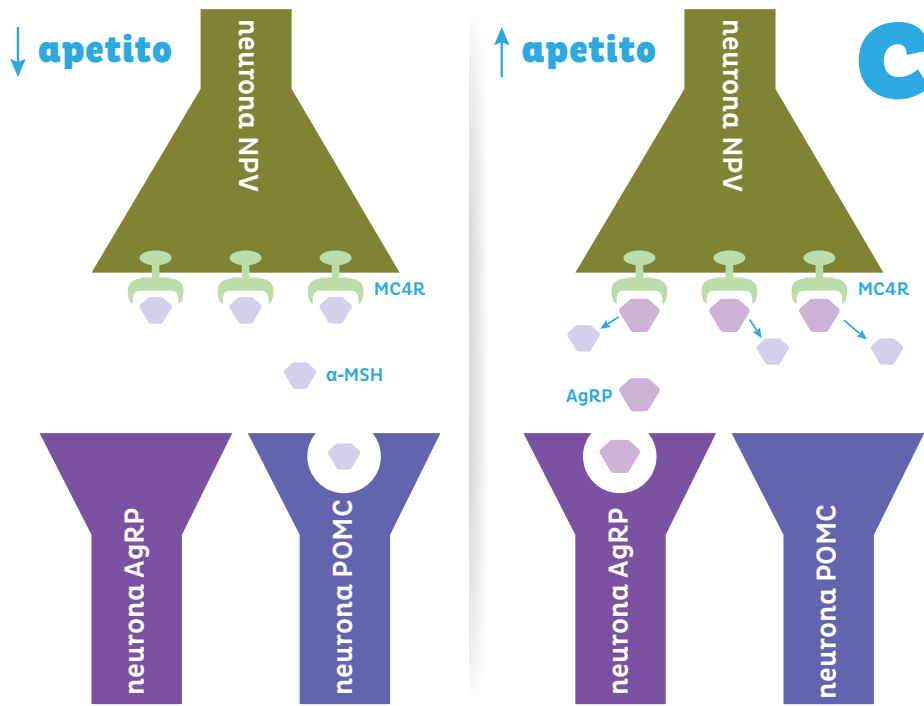
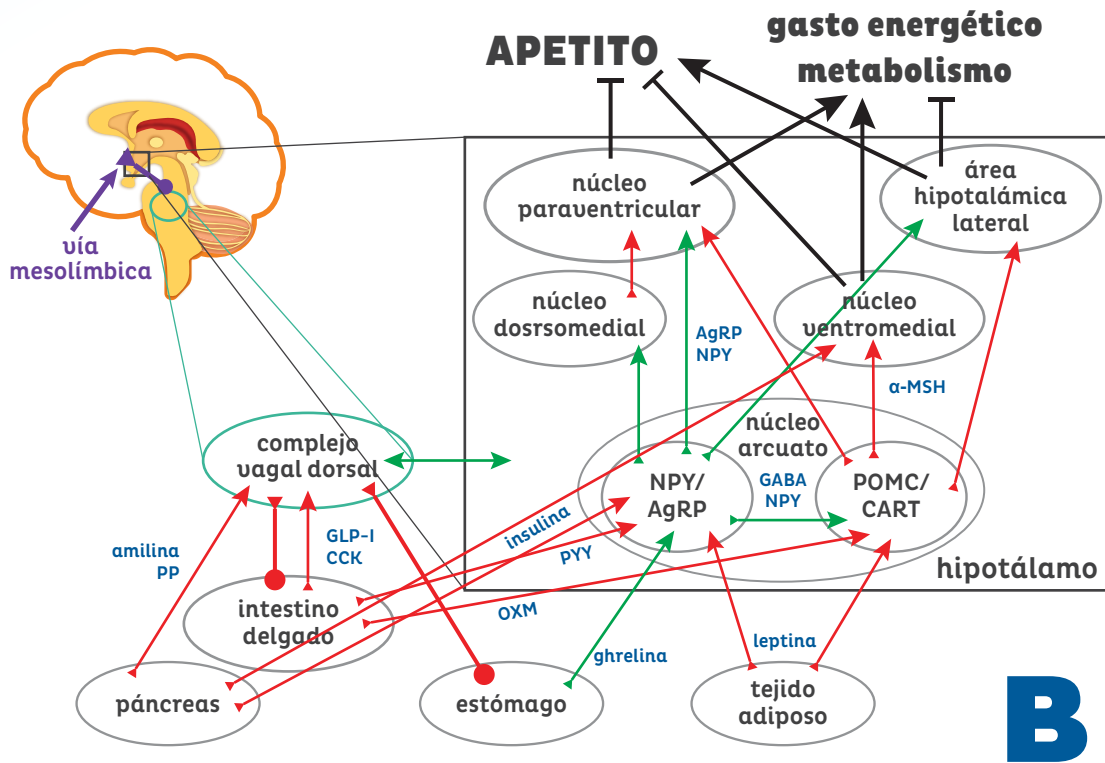
Para entender el mecanismo de acción de los fármacos que reducen el apetito, es necesario primero revisar lo que conocemos hasta ahora de la regulación neurofisiológica de ese impulso. El resumen que se presentará a continuación es una sobresimplificación, diseñada más para entender los mecanismos de la acción farmacológica anorexigénica; varios aspectos sobre los que no hay un efecto farmacológico relevante, no serán mencionados.

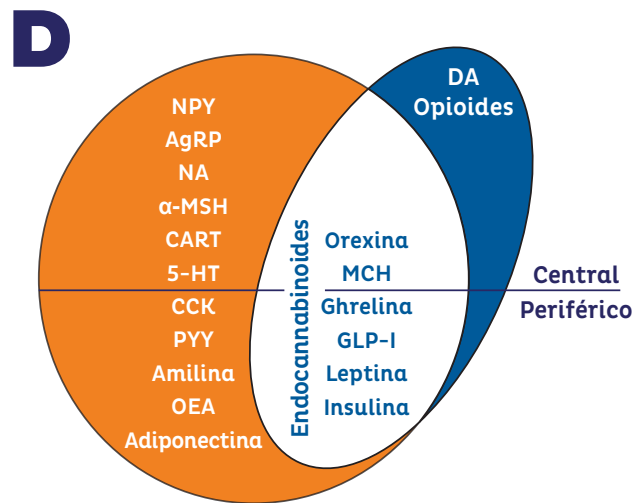
Existe un balance entre las condiciones y señales *orexigénicas* (i.e., que estimulan el apetito) y las *anorexigénicas* (i.e., que disminuyen el apetito). Cuando predominan las primeras, hay una respuesta integral que incluye, desde la conducta de búsqueda de alimentos; hasta el incremento de la salivación y la motilidad gastrointestinal. Idealmente, sólo la disminución de las concentraciones plasmáticas de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos, debiera suscitar la liberación de señales orexigénicas; si así fuera, el apetito surgiría sólo como respuesta a la falta de nutrimentos. Por otro lado, el reabasto de nutrimentos, así como otros factores fisiológicos, como el mero llenado gástrico, conducen a la liberación de señales anorexigénicas. Idealmente, otra vez, estas señales debieran producir una sensación de saciedad, una vez que se hubiesen cubierto las necesidades que despertaron el apetito. Algunas de estas señales, tanto las

orexigénicas como las anorexigénicas, están "dedicadas" al control del apetito, de modo que tienen poca interacción con situaciones distintas del hambre y la saciedad. Pero otras, como los neurotransmisores serotonina, dopamina, noradrenalina y acetilcolina, juegan papeles mixtos y complejos sobre muchos otros fenómenos neurofisiológicos. Resulta casi obvio que, por ejemplo, la adrenalina, vinculada al impulso de ataque-o-huida, tenga colateralmente un efecto anorético (atacar o huir son incompatibles con el apetito). Pero también hay desórdenes psicológicos, como la depresión y la ansiedad, que usualmente se acompañan de trastornos en el apetito, y cuyo efecto no es tan obvio. Este tipo de interacciones de "todo contra todo" implican, no sólo dificultades para las intervenciones farmacológicas exitosas, sino también un potencial de efectos colaterales sobre sistemas que parecieran no tener relación con el apetito.

El hipotálamo es el "control maestro", que recibe e integra las diversas señales relacionadas con el apetito. Recibe, tanto estímulos humorales, como los niveles plasmáticos de nutrimentos, y los de diversas señales hormonales (insulina, GLP-1, glucocorticoides, etc.); como estímulos neuronales, por la vía del núcleo del tracto solitario y del complejo vagal dorsal. Estos, a su vez, también reciben señales hormonales, así como la entrada neural de las fibras motoras del tracto gastrointestinal, y de las respuestas a osmo-, quimio- y mecano-receptores del mismo tracto. El hipotálamo también interactúa con el sistema mesolímbico, la "vía de recompensa" asociada a la percepción de placer, y vinculada a diferentes formas de adicción. La **Figura 2** revisa, con diferentes enfoques, esta compleja regulación.







**Figura 2.** El control del apetito, a diversos niveles de organización y complejidad.

(A) Integrando eventos a tres niveles (psicológico-conductual, fisis-metabólico y neuronal), se presentan los elementos en interacción. Empezando abajo a la izquierda, diferentes estímulos cognitivos y sensoriales conducen a la ingesta de alimentos, con gobierno de la corteza cerebral. Conforme los alimentos son ingeridos, la entrada neural al núcleo del tracto solitario indica el avance del proceso. El llenado gástrico y el inicio de la absorción de alimentos, libera señales humorales que llegan al hipotálamo, directamente o por intermedio del núcleo del tracto solitario. A su vez, otras señales de la vía mesolímbica afectan al hipotálamo, para modular el apetito; el hipotálamo integra las señales y las comunica a la corteza, cerrando el ciclo. (B) A nivel neural, el hipotálamo actúa como el "control maestro", recibiendo señales orgánicas directas del aparato digestivo y del tejido adiposo; y del complejo vagal dorsal. Las señales que disminuyen el apetito se representan con flechas rojas, y las que lo incrementan con flechas verdes; la identificación de las señales, en azul. Cruzando el complejo vagal dorsal y el hipotálamo está la vía mesolímbica, que afecta y es afectada por los fenómenos relacionados al apetito. El resultado, dependiendo del balance de las señales orexigénicas y anorexigénicas, es un incremento del apetito y una disminución del gasto energético y del metabolismo, o

viceversa. (C) Para ilustrar uno solo de los fenómenos del recuadro anterior, se muestra la comunicación entre las neuronas AgRP, las POMC y las del núcleo paraventricular (NPV). A la izquierda, cuando el sistema se encuentra en modo anorexigénico, las neuronas POMC liberan  $\alpha$ -MSH, que se une a los receptores MC4R de la neurona NPV. A la derecha, cuando el sistema está en modo orexigénico, las neuronas AgRP liberan ese péptido, que desplaza al  $\alpha$ -MSH de los receptores MC4R, lo que activa el apetito. (D) Los efectores del sistema, organizados entre los que regulan la homeostasis de nutrimentos, en el círculo naranja, y los no-homeostásicos y más relacionados con el hedonismo, en el óvalo azul. Están separados por una línea horizontal: arriba los que tienen efecto central, y abajo los que tienen efecto periférico. Algunos se hallan en la intersección de las dos categorías; los endocannabinoides cruzan todos los grupos. En orden alfabético:  $\alpha$ -MSH, hormona  $\alpha$ -melanoestimulante; AgRP, péptido tipo agouti; CART, transcrito regulado por cocaína y anfetamina; CCK, colecistocinina; DA, dopamina; GLP-1, péptido tipo glucagon; MCH, hormona concentradora de melanina; NA, norepinefrina; NPY, neuropéptido Y; OEA, oleoiletanolamida; OXM, oxintomodulina; POMC, pro-opiomelanocortina; PP, péptido pancreático; PYY, péptido YY. Figuras modificadas a partir de las referencias 4-6.

Se han propuesto intervenciones farmacológicas que afecten vías exclusivamente dedicadas al control del apetito. De la **Figura 2** podríamos suponer que ligandos de los receptores de leptina, ghrelina, hormona  $\alpha$ -melanoestimulante o neuropéptido Y, por poner algunos ejemplos, tendrían acciones específicas sobre el apetito, sin mayores efectos colaterales. Sin embargo, la búsqueda de esas opciones ha resultado, hasta ahora, infructuosa. El agonista del receptor de una de las hormonas derivadas de POMC, el antagonista de un receptor de neuropéptido Y, y un análogo de leptina, están entre los fármacos experimentales que no han dado los resultados esperados.<sup>7</sup> De estos fracasos podríamos deducir que



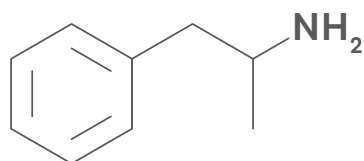
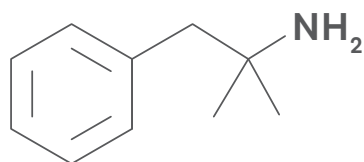
las vías "dedicadas", que dependen de cuestiones bioquímicas y fisiológicas básicas, están ya supeditadas a situaciones cognitivas y emotivas de otro orden. Así, interferir en las primeras nunca tendrá el éxito que se logra con las segundas. Por poner ejemplos simplistas, la mayoría de las aves silvestres comen, aun en cautiverio y/o enfermas, con el apetito gobernado exclusivamente por la necesidad bioquímica y fisiológica de nutrientes; pero animales con un mayor nivel de organización neuronal, como los perros, dejan de comer por ansiedad o depresión y, en sentido opuesto, pueden seguir comiendo más allá de la necesidad de nutrientes, si el alimento les es atractivo sensorialmente. En la **Figura 2**, entonces, pese a que conocemos ya con gran detalle las interacciones previas y dentro del hipotálamo, son las derivadas de la interacción con la vía mesolímbica las que predominan. Las intervenciones farmacológicas exitosas han sido las que interactúan con reguladores no-homeostáticos.

**La modesta lista de medicamentos que disminuyen el apetito, que constituyó el principal "arsenal" farmacológico para el manejo de obesidad/sobrepeso, ha ido mermándose por el retiro del mercado de la mayoría:**

- **Lorcaserina**, un agonista del receptor 2C de serotonina en el hipotálamo, clasificado en la Categoría IV del Acta de Sustancias Controladas de EUA (ver más adelante), y retirado del mercado de ese mismo país en 2020, por un riesgo incrementado de cáncer;
- **Sibutramina**, un inhibidor de la recaptura de noradrenalina, serotonina y dopamina, retirado del mercado mundial en 2010;
- **Fenfluramina**, un fármaco que induce la liberación de serotonina y noradrenalina, usado comúnmente en asociación con fentermina, y que fue retirado del mercado en 1997 por cardiotoxicidad.

Así, las opciones sobrevivientes al momento de preparar esta monografía son, en la categoría de anorécticos:

- **Naltrexona/bupropión**, una combinación de un antagonista de receptores opioides ( $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ ) usualmente empleado en el manejo de adicciones; con un inhibidor de la recaptura de noradrenalina y dopamina, usado como antidepresivo. La combinación fue aprobada por FDA en 2014; induce una pérdida promedio de 4.8% del peso corporal luego de un año.<sup>8</sup>
- **Fentermina** (que se revisará con más detalle enseguida), sola o asociada a topiramato, un antiepiléptico con múltiples posibles mecanismos de acción, de entre los que destaca su acción "potenciadora" --que no precisamente agonista, sobre los receptores GABA-A.



## Fentermina

La fentermina ( $\alpha,\alpha$ -dimetilbencenetenamina, o  $\alpha,\alpha$ -dimetilfenetilamina; **Figura 3**) tiene dos patentes de preparación, que datan de 1946 y 1952; fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) como anoréctico en 1959. La fentermina es el fármaco más empleado para el control del peso corporal; sólo en EUA se prescribe dos millones de veces por año.

**Figura 3. Fentermina.** Arriba, la estructura química de la fentermina. Abajo, para efectos comparativos, la de la anfetamina; la diferencia estriba en un grupo metilo sustituyente, razón por la que se define a la fentermina como una "anfetamina sustituida".

La historia de la fentermina ha sido de altibajos en los 60 años que lleva de uso clínico; pero la mayor parte de estas oscilaciones han sido causadas por su asociación a otros fármacos. Por ejemplo, la combinación Fentermina-**Fenfluramina** (conocida en inglés como *fen-phen*) fue muy usada hasta que se encontró que el fármaco asociado es cardiotoxico. La combinación salió del mercado estadounidense en 1997. Una nueva combinación, ahora con **Topiramato**, fue primero rechazada por FDA en 2010, para finalmente ganar la aprobación dos años después.

La *Convención de Sustancias Psicotrópicas de la Organización de las Naciones Unidas*, establecida en 1971, incluye una clasificación de estas sustancias en cuatro categorías (*schedules*). La Categoría I es la de compuestos que, supuestamente, constituyen un grave riesgo para la salud pública (en términos de abuso, dependencia y efectos sobre el sistema nervioso central), al tiempo que carecen de valor terapéutico; ejemplos de ellos son el LSD, la metilendioxianfetamina (MDA) y la metilendioximetanfetamina (MDMA o *ecstasy*). Las categorías subsecuentes van en orden decreciente de riesgo, junto con un mayor valor terapéutico: la II incluye a la anfetamina, la III a la buprenorfina, la IV al fenobarbital, las benzodiazepinas y el modafinilo, por poner algunos ejemplos. La fentermina, por su naturaleza química de "anfetamina sustituida", está en la Categoría IV de esta clasificación.

## Mecanismo de acción de la fentermina

La literatura farmacológica sobre la fentermina es escasa. El *Goodman & Gilman* le dedica un renglón, en el contexto de la combinación con fenfluramina (y en el mismo, único párrafo relativo a obesidad;<sup>9</sup>). Se le suele considerar como un "simpaticomimético"<sup>8</sup>, actuando como inhibidor del transportador de norepinefrina<sup>5</sup> o, más gruesamente, como "agente noradrenérgico".<sup>10</sup> Otras fuentes indican que su acción se "cree que es dependiente de la modulación de catecolaminas en los centros de saciedad del hipotálamo"; ubicándola, junto con la anfetamina, como un agente que "estimula la señalización anoréctica en el hipotálamo, o el receptor dopaminérgico en el hipocampo.<sup>3</sup> Ante la falta de información específica sobre la fentermina, podemos recurrir a lo conocido del mecanismo de acción de la anfetamina, destacando semejanzas y diferencias.

La anfetamina ( $\alpha$ -metilfenetilamina, o 1-fenil-2-aminopropano; **Figura 3**) tiene una historia extensa de uso y abuso.

Descubierta en 1887, se le empezó a comercializar para "mejorar el estado de ánimo" en los 1930's, luego para la depresión, la narcolepsia y hasta la enfermedad de Parkinson. Pero para finales de esa década y la siguiente, los estudiantes universitarios utilizaban anfetamina para mejorar su productividad; y los soldados en la Segunda Guerra Mundial, tanto los aliados como los alemanes, usaban *Benzedrine*, los primeros, y *Pervitin* e *Isophan* los segundos. En los frentes de batalla se consumieron millones de tabletas de anfetamina, y el uso militar se extendió a las guerras de Corea y Vietnam. Mientras se producían 8,000 millones de tabletas de anfetamina al año en EUA, los problemas de adicción se multiplicaban; muy probablemente porque los costos de estos problemas resultaron superiores a los beneficios económicos de su uso, finalmente se movió a la anfetamina a la Categoría II del Acta de Sustancias Controladas de EUA (más o menos equivalente a la Convención de la ONU). Hoy se le emplea médicamente para el síndrome de hiperactividad y déficit de atención, y para la narcolepsia.

De lo anterior puede derivarse que la anfetamina actúa como un estimulante. Sus efectos simpaticomiméticos conducen a un mayor estado de alerta, y al incremento en las frecuencias cardíaca y respiratoria. Estas condiciones se explican por un aumento en la concentración intersináptica de noradrenalina. Pero las vías dopaminérgicas asociadas al sistema de "recompensa", que va de la mano con el placer y está vinculado a la adicción, también se ven potenciadas por la anfetamina. Las primeras investigaciones revelaron que la anfetamina induce la liberación de noradrenalina y dopamina, a la vez que inhibe su recaptura; el efecto neto es de incremento de la concentración de ambos neurotransmisores en el espacio intersináptico.

El descubrimiento del receptor intracelular TAAR1 (por *Trace Amine-Associated Receptor*) ayudó a dilucidar parcialmente el mecanismo de acción de la anfetamina. Este receptor detecta la presencia intraneuronal de las llamadas "aminas traza", compuestos precursores de diversos neurotransmisores (e.g., fenetilaminas, tironaminas y triptaminas); cuando es activado, modifica a los transportadores responsables de la recaptura: internalizándolos, de modo que dejan de recapturar; o invirtiendo su funcionamiento, de modo que expulsan en vez de recapturar. Hay evidencia directa de esta acción sobre el transportador de dopamina (DAT), e indirecta de su acción sobre los transportadores de noradrenalina (NET) y serotonina (SERT).<sup>11</sup> TAAR1 activado también favorece la movilización de vesículas con neurotransmisores hacia la membrana presináptica, incrementando la concentración intracelular de calcio; el vaciamiento de esas vesículas incrementa aun más las concentraciones intersinápticas de catecolaminas (Figura 4).

Complementariamente, la anfetamina ejerce tres acciones adicionales: (a) inhibe competitivamente al DAT, bloqueando aun más la recaptura de dopamina; (b) induce la liberación de neurotransmisores desde las vesículas al citoplasma, afectando a VMAT2 (por *Vesicular MonoAmine Transporter*), y permitiendo que luego esos neurotransmisores sean expulsados por los transportadores fosforilados actuando en modo inverso; y (c) induce la expresión de CART (por *Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript*), un pequeño péptido de efectos anorécticos cuya expresión está regulada por la leptina, la colecistocinina y la ghrelina. Así, la anfetamina incrementa la noradrenalina, lo que disminuye el apetito como una respuesta inespecífica; incrementa la dopamina, que estimula la vía de "recompensa", desvinculándola del consumo de alimentos; e induce CART, que tiene efectos anorécticos sobre la regulación hipotalámica del apetito.<sup>12</sup>

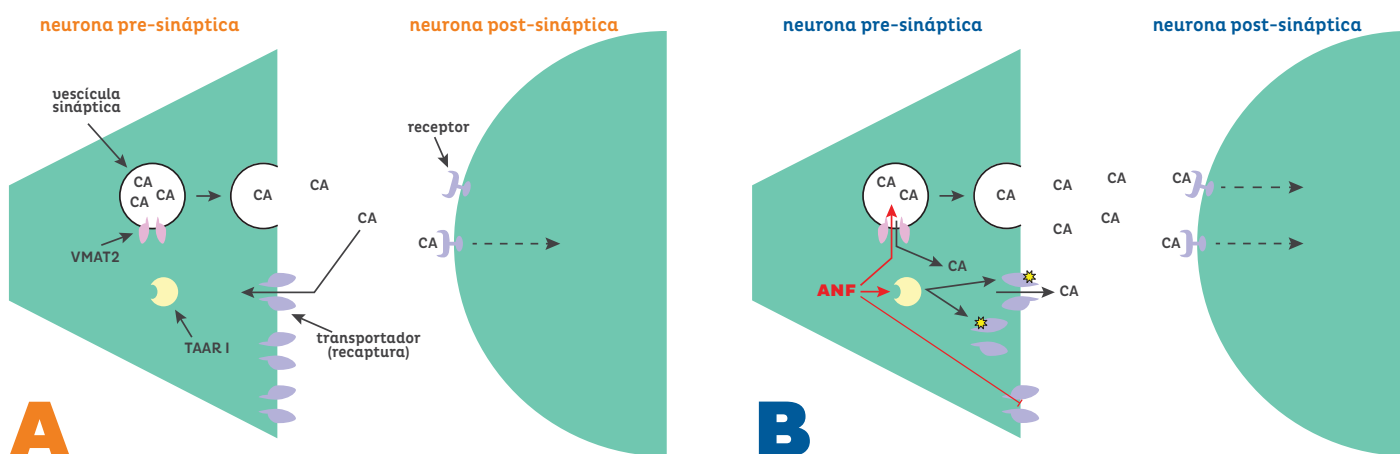


Figura 4. Mecanismo de acción de la anfetamina.

(A) Se ilustra una sinapsis, con los componentes relevantes: una vesícula conteniendo catecolaminas (CA) se aproxima a la membrana presináptica, fusionándose con ella y vaciando su contenido al espacio intersináptico. Las catecolaminas liberadas llenan el espacio intersináptico, alcanzando los receptores en la neurona postsináptica, con lo que generan una reacción. Los transportadores (NET o DAT, para noradrenalina o dopamina, respectivamente) recapturan el neurotransmisor para que cese la señal. Algunas vesículas tienen un transportador VMAT2, que permite el recambio del contenido con "aminas traza", lo que sirve como mecanismo regulatorio; el TAAR1 es parte de este mecanismo y es activado también por aminas traza, lo que no se muestra aquí. (B) La anfetamina (ANF) tiene varios mecanismos: (i) activa TAAR1, el que a su vez fosforila a los transportadores de la membrana presináptica; esa fosforilación puede invertir su funcionamiento, haciendo que expulsen catecolaminas en lugar de recapturarlas; o puede inducir su internalización al citoplasma, con lo que pierden la función de recaptura; (ii) inducen el recambio por el contenido de las vesículas, a través de VMAT2, con lo que aumenta la concentración de catecolaminas citoplasmática, que pueden ser entonces expulsadas por transportadores con función

invertida; y (iii) bloquea DAT. El resultado de todas estas acciones es el incremento de la concentración intersináptica de neurotransmisores. Estas acciones han sido específicamente descritas para la dopamina, pero se cree que ocurren por igual para la noradrenalina y la serotonina (que no es una catecolamina), aunque a diferentes concentraciones.

Mientras que algunos medicamentos, como el **Fenproporex** y el **Clobenzorex**, se metabolizan directamente a anfetamina, con lo que tienen el mismo mecanismo de acción, pero menor potencia; la fentermina no se convierte en anfetamina, de modo que ejerce un efecto farmacológico directo. En modelos animales, la fentermina incrementa la concentración extracelular de dopamina administrada directamente en el cerebro de ratas;<sup>13</sup> y administrada intraperitonealmente, incrementa dopamina y acetilcolina extracelular.<sup>14</sup> En un estudio *in vitro*, que probablemente es el que arroja la información más útil, la fentermina induce la liberación de noradrenalina, a concentraciones de 39.4 nM (equivalentes a 5.9 ng/mL); de dopamina, a concentraciones seis a siete veces mayores (262 nM, o 39 ng/mL), y de serotonina a concentraciones casi 90 veces las necesarias para inducir la liberación de noradrenalina (3511 nM, o 522 ng/mL;<sup>15</sup>). Aunque se trata de datos *in vitro*, puede deducirse que, a bajas dosis terapéuticas, el efecto primario será la liberación de noradrenalina; a dosis medias y altas probablemente se alcancen las concentraciones necesarias para liberar dopamina; y muy probablemente no se logre la liberación de serotonina a dosis terapéuticas. Estos datos confirman que el efecto de la fentermina es mayoritariamente simpaticomimético, teniendo poco efecto sobre los sistemas de "recompensa", que son los mayormente asociados a la adicción.

La fentermina se considera entonces un fármaco anoréctico seguro, con riesgo cardiovascular bajo a intermedio (no incrementa la frecuencia cardíaca ni la presión arterial, como sí lo hace la anfetamina), y sin casos documentados de abuso o dependencia. Ésto se desprende del mecanismo de acción y farmacocinética de la fentermina; a continuación se resume la experiencia clínica.

## Eficacia y seguridad

La literatura especializada indica uniformemente que la fentermina es eficaz y segura, lo que se confirma con la larga historia de uso del medicamento. Una revisión reporta una reducción de 3.6 kg, comparada con placebo, en seis meses, con efectos adversos leves por su naturaleza simpaticomimética (sequedad en la boca, insomnio, agitación, constipación y taquicardia).<sup>8</sup> Otra revisión apunta a una pérdida de 8 kg de peso (comparadas con 2 kg con placebo), en un estudio de 12 semanas con 30 mg diarios de fentermina; los niveles totales de colesterol y de LDL-colesterol mejoraron también, y no hubo efecto sobre la presión arterial.<sup>5</sup> Otros reportes incluyen:

- disminución de 8.7% del peso (comparadas con 2% con placebo) a las 14 semanas; y disminución de 20.5% (comparadas con 7.6% con placebo) a las 36 semanas,<sup>16</sup>
- disminución de 12.2 kg, o 13% (comparadas con 4.8 kg, 5.2% con placebo) en 36 semanas,<sup>17</sup>
- disminución de 3.6 kg adicionales a los perdidos con placebo, en un meta-análisis de 9 estudios con duraciones de 2-24 semanas, a 15-30 mg/día.<sup>18</sup>

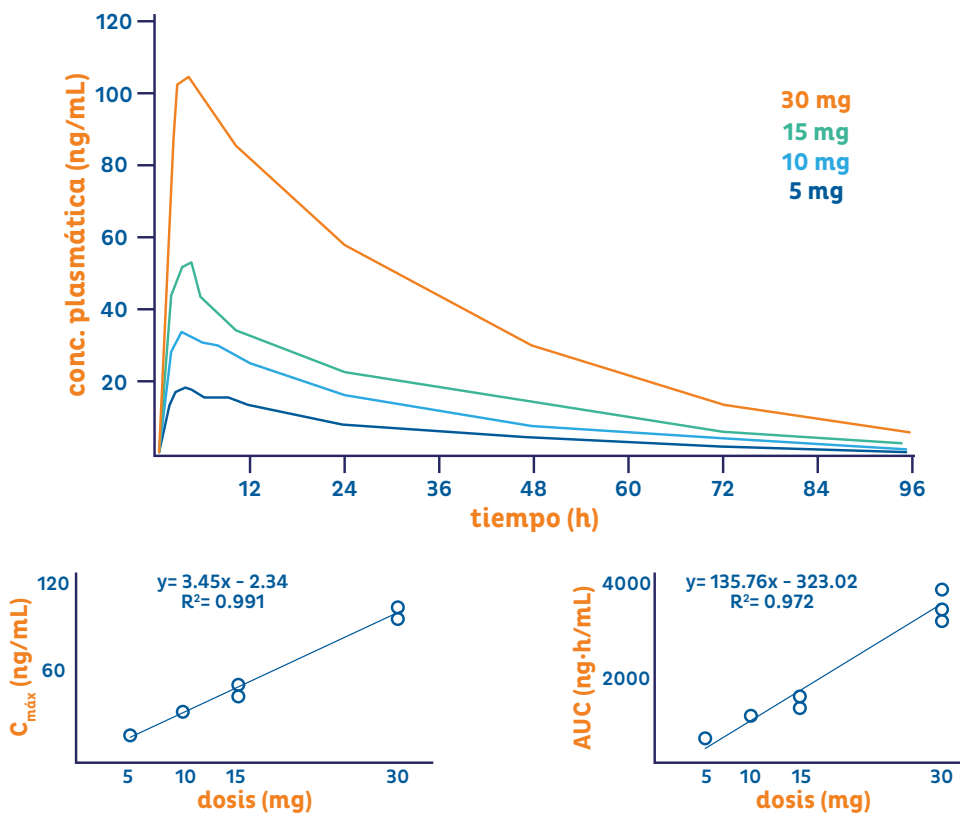
El efecto simpaticomimético es el responsable de los efectos adversos, que son siempre considerados leves y reversibles. La resequeadad oral y el insomnio (que se evita si no se toma el fármaco cerca de la noche) son los más comunes. Las precauciones citadas en la literatura incluyen: evitar el uso en pacientes con enfermedad cardiovascular, ansiedad, hipertiroidismo, historia de abuso o dependencia, y durante el embarazo. Debe usarse con precaución en pacientes hipertensos o con historia de arritmia o convulsiones. No debe combinarse con inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO).<sup>19,8</sup> Muy especialmente, y por la analogía con la anfetamina, debe resaltarse que en un seguimiento de 269 pacientes obesos, con esquemas de fentermina a corto o largo plazo, no se encontraron casos de abuso ni signos de adicción, y que el retiro abrupto del tratamiento no llevó al síndrome de abstinencia típico de la anfetamina.<sup>20</sup>

El metabolismo de la fentermina en el humano no ha sido cabalmente descrito; se han encontrado productos oxidados (*N*-hidroxifentermina y  $\alpha,\alpha$ -dimetil- $\alpha$ -nitroso- $\beta$ -feniletano), que parecen derivar de acción microsomal no dependiente de CYP450.<sup>21</sup> Un estudio posterior<sup>22</sup> sí involucró a CYP450 en el metabolismo, por lo que el tema sigue siendo objeto de discusión. Por lo pronto, la fentermina no inhibe las isoformas 1A2, 2C9, 2D6, 2E1 ni 3A de CYP450,<sup>23</sup> por lo que el potencial de interacción medicamentosa por metabolismo hepático parece mínimo.

## Farmacocinética de la fentermina

Entre los pocos estudios farmacocinéticos de la fentermina, quizás el más completo publicado es uno que hace determinaciones en 29 voluntarios, con una dosis de 15 mg/día, a siete días de iniciado el tratamiento. La concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) resultó de 67.4 ng/mL, que se alcanzan en 2 h; el área bajo la curva 0-24 h ( $AUC_{0-24h}$ ) es de 1171.6 ng·h/mL, y la vida media ( $t_{1/2}$ ) de 19.5 h. El estudio, realizado en EUA, incluyó un 28% de voluntarios "hispanos", y no hace distinciones, en la sección de resultados, sobre la influencia de la etnicidad.<sup>24</sup> En un estudio no publicado, realizado en voluntarios mexicanos, la misma dosis de 15 mg/día llevó a  $C_{max}$  de 43 ng/mL (tabletas) a 50.1 ng/mL (cápsulas), en 2.9-3.9 h,  $AUC_{0-t}$  de 1413.6-1412.7 ng·h/mL y una  $t_{1/2}$  de 19.9-18.7 h. Los valores resultan levemente distintos de los mencionados al inicio de

esta sección, con la  $C_{max}$  25-36% menores,  $t_{max}$  45-95% mayores y AUC 20% mayor (la  $t_{1/2}$  resultó casi igual). Estas discrepancias pueden derivar de meras cuestiones metodológicas (e.g., el anterior se hizo en estado estacionario, mientras que el mexicano con una sola dosis, aunque esta diferencia debió haber causado una desviación opuesta), o bien reflejar diferencias étnicas subyacentes. Por ejemplo, pudiera ser que en los mexicanos haya una absorción más lenta, lo que disminuiría  $C_{max}$  y prolongaría  $t_{max}$ ; pero más completa, incrementando el AUC. En cualquier caso, con  $t_{1/2}$  similares, pareciera que el metabolismo de la fentermina no es distinto en mexicanos que en el grupo con la diversidad étnica en la que se hizo el estudio de Addy *et al.*<sup>24</sup> La farmacocinética de la fentermina en pacientes mexicanos se ilustra en la **Figura 5**.



**Figura 5.** Farmacocinética de la fentermina.

Los resultados de un estudio en voluntarios sanos mexicanos, que recibieron diferentes dosis de fentermina (cápsulas), se presentan en el gráfico superior. Los valores se discuten en el texto. Tomando las  $C_{max}$  y AUC de las diferentes presentaciones estudiadas (cápsulas y tabletas) se observa (abajo) que ambos parámetros se comportan linealmente dentro del rango ensayado.

El estudio farmacocinético en mexicanos se hizo con diferentes dosis y presentaciones: 5, 10, 15 y 30 mg, en cápsulas, tabletas y tabletas de liberación prolongada; sólo en la presentación de cápsulas se realizaron las determinaciones con las cuatro dosis mencionadas. La  $C_{max}$  y el AUC resultaron casi perfectamente lineales en ese rango de dosis, con un coeficiente de correlación ( $R^2$ ) de la recta ajustada, de 0.991 para  $C_{max}$ , y de 0.972 para AUC (Figura 5).

Como se revisará más adelante, eso permite hacer interpolaciones predictivas para dosis dentro del mismo rango. Un dato importante de este estudio es que las dosis estándar de fentermina (15–30 mg), conducen a la acumulación del fármaco en dosis repetidas, dado que a las 24 h de la administración de la primera dosis, quedan alrededor de 20 ng/mL, en la dosis de 15 mg, y de 60 ng/mL en la de 30 mg. El estado estacionario (*steady state*) estaría entonces por arriba de las concentraciones plasmáticas reportadas aquí, y se alcanzaría entre la segunda y tercera dosis (bajo la premisa de que suele alcanzarse a las 3-4 vidas medias). Una proyección de esos valores se presentará más adelante.



## Fentermina-topiramato

Como se mencionó atrás, el topiramato es un antiepiléptico o anticonvulsivante, con múltiples mecanismos de acción: potencia la acción del GABA sobre los receptores GABA-A, bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje y actúa como antagonista de los receptores de glutamato.<sup>25</sup> Su historia incluye investigación inicial como un inhibidor de la gluconeogénesis (es un análogo de la fructosa-1,6-difosfato, capaz de inhibir la 1,6-bifosfatasa), con potencial para uso en manejo de la DM.<sup>19</sup> Más recientemente se le ha encontrado actividad sobre los receptores del neuropéptido Y, la hormona liberadora de corticotropina y los receptores de glucocorticoides de tipo II. En 2012 se aprobó una combinación de fentermina (3.75 mg/día iniciales, 7.5 mg/día recomendados, 15 mg/día máximo) con topiramato (25 mg/día iniciales, 46 mg/día recomendados, 92 mg/día máximo) para el manejo de obesidad/sobrepeso. El éxito del tratamiento combinado parece ser uno de los más consistentes: "fentermina-topiramato y liraglutida se asocian a la mayor probabilidad de alcanzar al menos un 5% de pérdida de peso", según un meta-análisis reciente.<sup>26</sup>

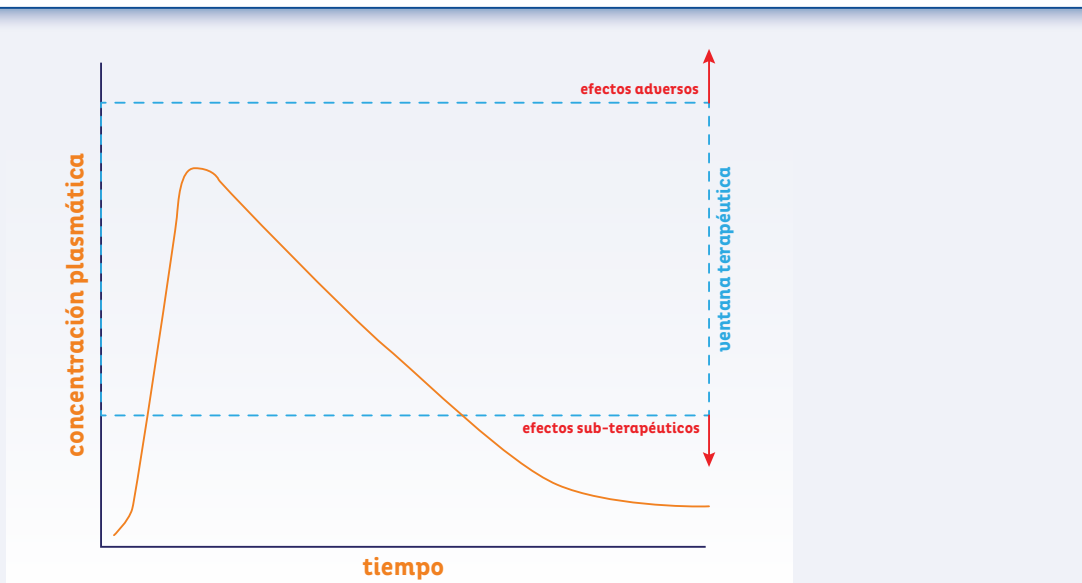
## Farmacocinética, "ventana terapéutica" y administración oral

Una forma de entender los márgenes de eficacia y seguridad de un medicamento, relativos a la dosis y al tiempo, se logra al definir, en una curva farmacocinética, los umbrales a partir de los que hay efectos terapéuticos y efectos adversos. El espacio entre ambos umbrales es una forma de representar la "ventana terapéutica": el fármaco será eficaz y seguro, mientras las concentraciones plasmáticas se mantengan dentro de esa ventana. Desde luego, se trata de una sobresimplificación, debido a que los efectos no necesariamente dependen de las concentraciones en el plasma, y a que las concentraciones en otros fluidos o tejidos pueden ser muy diferentes.

Por otro lado, es necesario entender que la administración oral de medicamentos que han de tener efecto sistémico, es un "mal necesario": es una forma sencilla y económica de introducir medicamentos en el organismo, pero impone complicaciones importantes. Una de ellas es el permanente "zig-zag" de las concentraciones plasmáticas, un pico, la  $C_{max}$ , luego de la administración; y un valle, la  $C_{min}$ , justo antes de tomar la siguiente dosis. Idealmente, ese "zig-zag" debiera mantenerse dentro de la "ventana terapéutica", para que el paciente no sufra efectos adversos, si excede el límite superior de la ventana; ni efectos sub-terapéuticos, si no se mantiene por arriba del umbral inferior de la ventana. La posología debe calcularse con ese objetivo en mente, pero resulta muy difícil evitar breves "escapes" de la ventana.

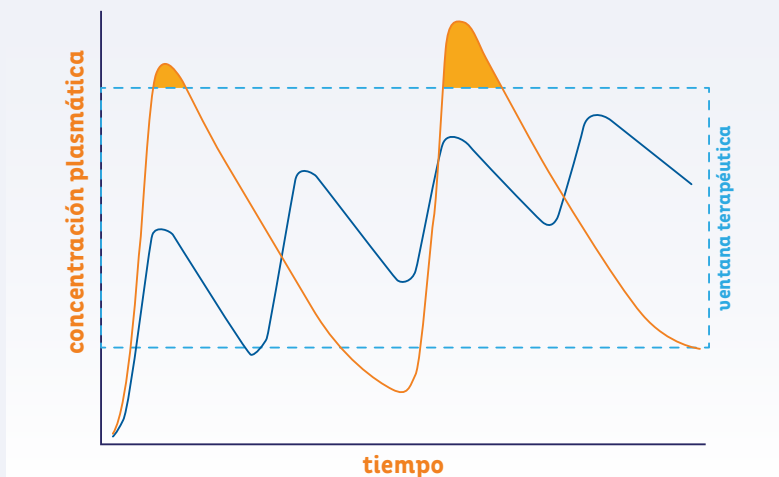
Otra limitación de la administración oral, sobre todo cuando se trata de auto-medicación, es que depende de la memoria y disciplina del propio paciente, lo que conduce al desapego al tratamiento. Se reconoce que, a menor número de dosis diarias, mayor apego; ésto ha llevado a privilegiar esquemas de mayores dosis una vez al día, de modo que se mantengan concentraciones terapéuticas durante la mayor parte del período de 24 horas, pero propiciando inevitablemente "picos" farmacocinéticos que exceden la ventana terapéutica, causando efectos adversos. La mayoría de los medicamentos (con la excepción de los antibióticos "dependientes de concentración", y otros con farmacodinamias similares) se beneficiaría con múltiples dosis pequeñas al día; pero sacrificando el apego. El balance es delicado.

Una estrategia que ayuda, tanto en la estabilización de las concentraciones plasmáticas, como en el apego de los pacientes al tratamiento, es la formulación en liberación prolongada. Existen muchas formas de extender la liberación gastrointestinal de un fármaco: desde cubiertas de disolución gradual dependientes de pH, hasta cápsulas plásticas perforadas que liberan continuamente el medicamento conforme entra agua en ellas. Estas formulaciones evitan los "picos", y tienden a ser necesarias sólo una vez al día, con lo que mejoran el apego. Suelen ser más caras, y el efecto es necesariamente más lento.



**Figura 6.** Ventana terapéutica.

En una curva farmacocinética pueden definirse las concentraciones mínimas efectivas y las máximas tolerables; por debajo de las primeras los efectos serán sub-terapéuticos, por arriba de las segundas, empieza el riesgo de efectos adversos. Eso define una "ventana terapéutica". Idealmente, las concentraciones plasmáticas en los pacientes debieran mantenerse siempre dentro de esa ventana.<sup>2</sup>



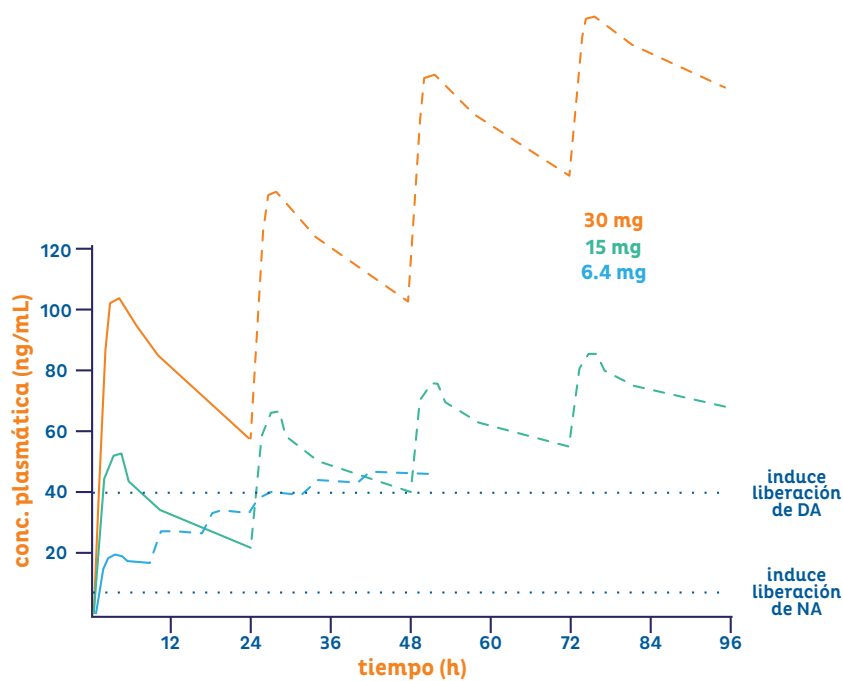
**Figura 7.** Misma dosis, diferente administración.

Para favorecer el apego, puede optarse por dos dosis altas, una cada 12 horas (en naranja). Esa posología conduce a breves momentos en que las concentraciones plasmáticas están por fuera de la ventana terapéutica, en el rango de los efectos adversos. La misma dosis, pero repartida en cuatro tomas (en azul) lleva a un ascenso gradual, con picos y valles siempre dentro de la ventana terapéutica. Pero se sacrifica el apego, al hacer que el paciente tome cuatro en vez de dos dosis diarias.



En ausencia de datos más específicos, se presentan a continuación algunas proyecciones basadas en la farmacocinética y farmacodinamia de la fentermina. La dosis estándar de fentermina, de 15 mg, produce una  $C_{max}$  de 43-50 ng/mL, como se revisó atrás. Esa concentración es mayor a la necesaria para inducir la liberación de noradrenalina (5.9 ng/mL) en el estudio *in vitro* antes citado; e incluso para inducir la liberación de dopamina (39 ng/mL). Como se ha revisado, el efecto noradrenérgico es inespecíficamente anoréctico; el efecto dopaminérgico es también anoréctico, pero puede relacionarse a efectos adversos. Con una dosis de 6.4 mg de fentermina, que se revisará a continuación, se alcanza una  $C_{max}$  de 19.7 ng/mL

(empleando la ecuación de la recta ajustada a las  $C_{max}$  experimentales), que sigue siendo suficiente para inducir la liberación de noradrenalina. Esta dosis debería repetirse al menos dos veces al día para mantener las concentraciones plasmáticas dentro de la ventana terapéutica (excepto durante la noche). Estas proyecciones tienen, desde luego, la limitación de basarse en datos de concentración plasmática (que no es necesariamente la relevante para los efectos terapéuticos deseados), y los de un estudio *in vitro* (que no necesariamente son representativos de las condiciones *in vivo*). Sin embargo, ilustran el potencial farmacodinámico de una dosis de 6.4 mg de fentermina, en términos de eficacia y seguridad.

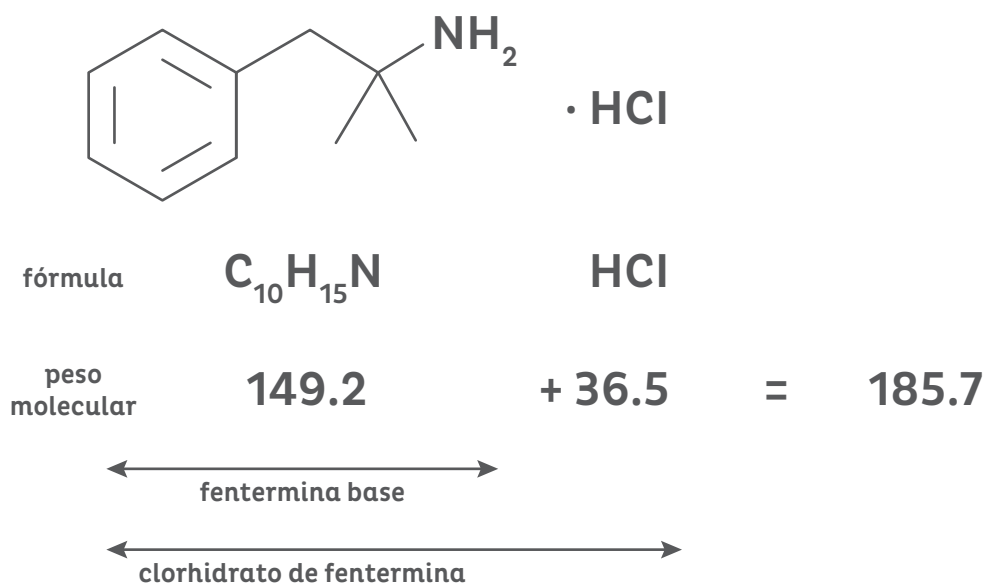


**Figura 8.** Farmacocinética de la fentermina administrada repetidamente.

Se presentan proyecciones basadas en los datos del estudio farmacocinético en mexicanos (ver texto). Dada la  $t_{1/2}$ , la administración cada 24 horas conduce a la acumulación de las dosis de 15 o 30 mg (la línea sólida es el dato observado, las proyecciones, en línea punteada). Una dosis de 6.4 mg administrada tres veces al día llevaría a concentraciones plasmáticas lentamente acumulativas. Se añadieron al gráfico las concentraciones reportadas en estudios *in vitro*, capaces de inducir la liberación neuronal de noradrenalina (NA) y dopamina (DA). Puede verse que, a la dosis de 6.4 mg, el efecto es casi exclusivamente noradrenérgico.

## Fentermina 6.4 mg

En 2016, la FDA aprobó una formulación de fentermina de liberación inmediata, de 6.4 mg (de fentermina base, contenidas en 8 mg de clorhidrato de fentermina; **Figura 9**). Esta dosis debe administrarse dos a tres veces al día. Partiendo de las proyecciones farmacocinéticas derivadas del estudio en población mexicana, esta administración llevaría a una acumulación gradual de la fentermina, sin "picos" extremos que puedan causar efectos adversos, y manteniendo la concentración plasmática dentro de la ventana terapéutica teórica (**Figura 8**). Se reconoce que "el uso de la menor dosis efectiva reduce el riesgo de efectos adversos".<sup>8</sup>



**Figura 9.** Fentermina base y clorhidrato de fentermina

Las formulaciones orales de fentermina contienen el clorhidrato de esa molécula, ilustrado arriba. Por cada molécula de fentermina, con un peso molecular de 149.2, se añaden 36.5 del clorhidrato. La sal pesa entonces 185.7, pero sólo 149.2 corresponden a la fentermina base. Con una "regla de tres" simple, puede deducirse que 8 mg de clorhidrato de fentermina corresponden a 6.4 mg de fentermina base.

Esta nueva dosis tiene entonces la ventaja de mantener una concentración plasmática más estable, con lo que se minimizaría la incidencia de efectos adversos --de suyo escasos, manteniendo sin embargo la eficacia terapéutica a lo largo del día. Facilita, además, hacer combinaciones con otros medicamentos (como el topiramato), ajustando o "titulando" a cada paciente de acuerdo a su respuesta, y sin la necesidad de fragmentar tabletas de dosis mayores. La desventaja, desde luego, es que, a mayor número de dosis diarias, el apego de los pacientes puede ser menor al que se logra con medicamentos que se administran una vez al día. Sin embargo, hay diferentes estrategias que pueden revertir esta tendencia (pastilleros, alarmas programables en teléfonos celulares, etc.); usualmente una mayor comunicación con el paciente logra, por sí misma, que éste comprenda la necesidad del apego, y colabore en el diseño de estrategias para lograrlo.

## Conclusiones

La obesidad/sobrepeso es un problema de salud pública global, y particularmente en la población mexicana. Aunque, en efecto, un cambio en el estilo de vida, que disminuya la ingesta calórica (dieta) e incremente el gasto energético (ejercicio), es una necesidad en todos los casos, por si mismo rara vez logra éxito en la disminución del peso corporal. En los casos en los que esa estrategia ha resultado infructuosa y/o cuando la salud del paciente está en peligro inminente, otras intervenciones son necesarias; la farmacológica es una de ellas.

Hay pocos fármacos en uso clínico que lleven a la reducción de peso en forma consistente; y aun menos que estén aprobados para esa indicación específica. La lista se ha mermado con la salida del mercado de varios de ellos, por la alta incidencia de efectos adversos. La fentermina, usada desde hace 60 años, ha demostrado eficacia y seguridad en diversos esquemas de dosis. Se trata de un anoréctico simpaticomimético, que puede también inducir la liberación de dopamina; aunque químicamente se trata de una "anfetamina sustituida", no se convierte en anfetamina, y su perfil farmacodinámico difiere sustancialmente.

Las dosis típicas de fentermina son de 15-30 mg; estas dosis conducen a altas concentraciones plasmáticas y a acumulación, por la larga vida media del fármaco. En los "picos" de concentración ( $C_{max}$ ) es probable que se exceda la ventana terapéutica momentáneamente. Una dosis menor pero repetida a lo largo del día, podría ser más efectiva y más segura. La dosis de 6.4 mg, tomada dos o tres veces al día, evita los "picos", a la vez que mantiene las concentraciones plasmáticas estables. Facilita también la combinación con otros medicamentos, sin la necesidad de fragmentar tabletas de mayor contenido. Esta nueva dosis permite entonces una intervención farmacológica eficaz y segura para el manejo de obesidad/sobrepeso que, desde luego, debe acompañarse de las terapias conductuales y psicológicas adecuadas a cada paciente.

## Referencias

1. Glandt M, Raz I (2011) Present and future: pharmacologic treatment of obesity. *J Obesity* 2011:636181.
2. May M, Schindler C, Engeli S (2020) Modern pharmacological treatment of obese patients. *Ther Adv Endocrinol Metab* 11:1-19.
3. Kim GW, Lin JE, Blomain ES, Waldman SA (2014) Anti-obesity pharmacotherapy: new drugs and emerging targets. *Clin Pharmacol Ther* 95:53-66.
4. Blundell J, Finlayson G, Halford J, King N (2009) The regulation of food intake in humans. En: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G et al. (eds) *Endotext*. MDText.com, South Dartmouth MA.
5. Narayanaswami V, Dwoskin LP (2017) Obesity: current and potential pharmacotherapeutics and targets. *Pharmacol Ther* 170:116-147.
6. Reichenbach A, Stark R, Andrews ZB (2013) Hypothalamic control of appetite and energy metabolism. En: Dudas B (ed) *The human hypothalamus: anatomy, functions and disorders*. Nova Science Publishers, New York, pp 247-281.
7. Kim GW, Lin JE, Valentino MA, Colon-Gonzalez F, Waldman SA (2011) Regulation of appetite to treat obesity. *Exp Rev Clin Pharmacol* 4:243-259.
8. Lee PC (2017) Pharmacotherapy for obesity. *Aust Fam Physician* 46:472-477.
9. Sibley DR, Hazelwood LA, Amara SG (2018) 5-Hydroxytryptamine (serotonin) and dopamine. En: Brunton JL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC (eds) *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*, 13th ed. McGraw-Hill, New York, pp 225-242.
10. Yanovski SZ, Yanovski JA (2014) Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 311:74-86.
11. Miller GM (2011) The emerging role of Trace Amine Associated Receptor 1 in the functional regulation of monoamine transporters and dopaminergic activity. *J Neurochem* 116:164-176.
12. Grandy DK, Miller GM, Li JX (2016) "TAARgeting addiction", The Alamo bears witness to another revolution: an overview of the Plenary Symposium of the 2015 Behavior, Biology and Chemistry Conference. *Drug Alcohol Depend* 159:9-16.
13. Baumann MH, Ayestas MA, Dersch CM, Brockington A, Rice KC, Rothman RB (2000) Effects of phentermine and fenfluramine on extracellular dopamine and serotonin in rat nucleus accumbens: therapeutic implications. *Synapse* 36:102-113.
14. Rada PV, Hoebel BG (2000) Supraadditive effect of d-fenfluramine plus phentermine on extracellular acetylcholine in the nucleus accumbens: possible mechanism for inhibition of excessive feeding and drug abuse. *Pharmacol Biochem Behav* 65:369-373.
15. Rothman RB, Baumann MH (2006) Therapeutic potential of monoamine transporter substrates. *Curr Topics Med Chem* 6:1845-1859.
16. Halpern A, Mancini MC (2003) Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications. *Obes Rev* 4:25-42.
17. Ioannides-Demos LL, Piccenna L, McNeil JJ (2011) Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *J Obes* 2011:179674.
18. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, Hilton L, Suttrop M, Solomon V, Shekelle PG, Morton SC (2005) Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 142:532-546.
19. Cosentino G, Conrad AO, Uwaifo GI (2013) Phentermine and topiramate for the management of obesity: a review. *Drug Design Develop Ther* 7:267-278.
20. Hendricks EJ, Srisurapamont M, Schmidt SL, Haggard M, Souter S, Mitchell CL, De Marco DG, Hendricks MJ, Istratiy Y, Greenway FL (2014) Addiction potential of phentermine prescribed during long-term treatment of obesity. *Int J Obes* 38:292-298.
21. Beckett AH, Bélanger PM (1976) The microsomal N-oxidation of phentermine. *J Pharm Pharmacol* 28:692-699.
22. Duncan JD, Cho AK (1982) N-oxidation of phentermine to N-hydroxyphentermine by a reconstituted cytochrome P-450 oxidase system from rabbit liver. *Mol Pharmacol* 22:235-238.
23. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Ciraulo DA, Grassi JM, Granda BW, Duan SX, Harmatz JS, Shader RI (1998) Appetite suppressant drugs as inhibitors of human cytochromes P450: in vitro inhibition of P450-2D6 by D- and L-fenfluramine, but not phentermine. *J Clin Psychopharmacol* 18:338-341.
24. Addy C, Jumes P, Rosko K, Li S, Li H, Maes A, Johnson-Levonas AO, Chodakewitz J, Stoch A, Wagner JA (2009) Pharmacokinetics, safety, and tolerability of phentermine in healthy participants receiving taranabant, a novel cannabinoid-1 receptor (CB1R) inverse agonist. *J Clin Pharmacol* 49:1228-1238.
25. Cheung BMY, Cheung TT, Samaranyake NS (2013) Safety of antiobesity drugs. *Ther Adv Drug Saf* 4:171-181.
26. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, Loomba R, Camilleri M, Singh S (2016) Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 315:2424-2434.

IFA  
**acxion**<sup>®</sup>  
Fentermina  
6.4 mg

nuevo



Tableta

**FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:**

Cada tableta contiene:

Clorhidrato de Fentermina

equivalente a... 6.4 mg y 30 mg de Fentermina

Excipiente cbp . . . . . 1 tableta

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

Anorexigénico indicado como auxiliar en el tratamiento de la obesidad exógena con un Índice de Masa Corporal (IMC) >30 kg/m<sup>2</sup> o sobrepeso con IMC >27 kg/m<sup>2</sup> con alguna comorbilidad asociada (ej. hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, apnea del sueño, osteoartritis) asociado a un régimen dietético hipocalórico y de ejercicio.

**FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:****Farmacocinética:****Absorción**

Después de su administración oral la fentermina se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal.

**Distribución**

Se une 17.5% a proteínas plasmáticas, alcanza un pico máximo de concentración a las 3-4.4 horas y su vida media de eliminación es de aproximadamente 20 horas.

**Metabolismo**

Su metabolización por vía hepática es extensa a través de hidroxilación y oxidación principalmente por el CYP3A4.

**Eliminación**

La excreción de fentermina es principalmente por vía renal, eliminándose de 62-85% del medicamento sin cambio.

**Farmacodinamia:**

El Clorhidrato de Fentermina es un anorexigénico con efecto simpaticomimético en el sistema nervioso central reduciendo el apetito por estimulación de la liberación de norepinefrina en el hipotálamo. Se ha demostrado tolerancia con el uso de medicamentos de este tipo.

**CONTRAINDICACIONES:**

**IFA Acxion**<sup>®</sup> no debe administrarse conjuntamente o durante 14 días después de la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa, pues se puede dar como resultado crisis hipertensivas. No se debe abusar de fentermina como medio para superar somnolencia o el estado de alerta. Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. No debe emplearse en personas con anorexia, insomnio, embarazo y lactancia ni en menores de 12 años de edad. Personalidad psicótica, hipertensión arterial, ancianos, historia de enfermedad psiquiátrica, tirototoxicosis, toxicomanías o con predisposición al abuso del alcohol.

**PRECAUCIONES GENERALES:**

No debe excederse la dosis recomendada, se recomienda interrumpir la administración cuando el paciente deja de

perder peso.

Como todos los medicamentos, debe ser usado con alto grado de precaución en hipertensión arterial severa y enfermedad cardiovascular, incluyendo arritmias.

Se ha reportado que la fentermina puede aumentar las crisis convulsivas en algunos pacientes epilépticos:

por lo cual este tipo de pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados para realizar un ajuste de la dosis o la suspensión del medicamento.

El uso prolongado puede inducir dependencia con síndrome de abstinencia en la interrupción súbita de la terapia.

**RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:**

Aunque los estudios de reproducción en ratas y humanos no indicaron riesgo para el feto, IFA Acxion<sup>®</sup> no debe ser usado durante el embarazo, a menos que los beneficios potenciales superen a los riesgos potenciales. Considerando que la fentermina y/o sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria y también se excretan en la leche materna, no se aconseja su administración en madres gestantes ni durante la lactancia. Algunos reportes aislados espontáneos de malformaciones congénitas han sido relatados, pero ninguno con relación causal con Fentermina.

**REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:**

No se han identificado reportes sistemáticos de eventos adversos con la fentermina y la frecuencia de las reacciones adversas no está definida. No se ha informado de eventos adversos serios en los estudios controlados aleatorizados con fentermina, y dado el número de pacientes estudiados, la tasa podría ser de 15 por 1,000.

Ya que la fentermina es una amina simpaticomimética, se pueden esperar efectos secundarios consistentes con esta clase de fármacos. Ha habido informes de casos de enfermedad cerebrovascular en personas que toman fentermina para perder peso, pero como con todos los informes de análisis de casos, no se ha establecido o asumido una relación causal. Las reacciones adversas más comunes incluyen:

Cardiovasculares	Hipertensión arterial, eventos isquémicos, palpitaciones, taquicardia e hipertensión pulmonar primaria y enfermedad valvular cardiaca regurgitante.
Sistema nervioso central	Mareos, disforia, euforia, dolor de cabeza, insomnio, sobreestimulación, agitación y psicosis.
Dermatológicas	Urticaria
Endócrinas-metabólicas	Cambios en la libido
Gastrointestinales	Estreñimiento, diarrea, sabor desagradable y xerostomía.
Genitourinario	Impotencia
Músculo-esquelético	Temblor

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:**

IFA **Acxión**® no debe administrarse conjuntamente con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o con anestésicos generales, los medicamentos hipoglucemiantes incluyendo la insulina deben ser ajustados.

IFA **Acxión**® no debe administrarse a pacientes hipersensibles a las drogas supresoras del apetito o a otros simpaticomiméticos, pacientes con tirotoxicosis, individuos inestables o aquellos con historia de enfermedad psiquiátrica, ni aquellos pacientes con antecedentes de toxicomanías o con predisposición al abuso del alcohol.

**ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:**

No se conocen modificaciones a las pruebas de laboratorio que tengan significancia clínica.

**PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:**

No se tienen estudios animales de larga duración con Fentermina para evaluar la carcinogenicidad. No fueron conocidos estudios de mutagenicidad, con dosis hasta de 100 mg.

**DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN:**

Oral.

La dosis diaria de fentermina recomendada es de 6.4 mg a 30 mg (8 a 37.5 mg de clorhidrato de fentermina).

Dependiendo del tipo de paciente y del esquema terapéutico que se necesite establecer:

La dosis de 6.4 mg puede darse de una a tres veces al día.

La dosis de 15 mg puede darse de una a dos veces al día.

La dosis de 30 mg debe darse solo una vez al día.

Se sugiere su administración 30 a 60 minutos antes del alimento, siendo la última toma antes de las 19:00 horas.

La dosis de fentermina puede titularse al iniciar el tratamiento para evaluar su eficacia y seguridad. Los pacientes deben tener un seguimiento al menos cada mes durante la titulación de la dosis y posteriormente al menos cada tres meses cuando estén tomando la dosis terapéutica.

El uso de fentermina como coadyuvante en el tratamiento de la reducción de peso se recomienda hasta por 36 semanas, de forma continua o intermitente (4 semanas con tratamiento y 4 semanas sin tratamiento). Considerando que el uso prolongado puede causar dependencia con síndrome de abstinencia en la interrupción súbita de la terapia, para suspender el tratamiento deberá reducir la dosis gradualmente hasta su interrupción.

IFA **Acxión**® no es recomendable en niños menores de 12 años o en ancianos.

**MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:**

Una sobredosis aguda puede presentar las siguientes manifestaciones: inquietud, temblor, hiperreflexia, respiración rápida, confusión, agresividad, alucinaciones, estados de pánico.

El manejo de la intoxicación aguda es exclusivamente sintomático a base de lavado gástrico y sedación con barbitúricos.

**PRESENTACIONES:**

Caja de cartón con 10, 15 o 30 tabletas con 6.4 mg, 15 mg y 30 mg.

**RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:**

Consérvese a no más de 30°C, conserve la caja bien cerrada.

**LEYENDAS DE PROTECCIÓN:**

Literatura exclusiva para médicos

Su venta requiere receta médica que podrá surtir en tres ocasiones con vigencia de seis meses

Su uso prolongado aún a dosis terapéuticas puede causar dependencia.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre durante el embarazo y la lactancia ni en menores de 12 años de edad.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y

farmacovigilancia@ifa.com.mx

Hecho en México por:

**INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V.**

Calle 13 Este No. 5, CIVAC, C.P. 62578,

Jiutepec, Morelos, México.

Registro. No. 528M2001 SSA III

IPP Amplia

nuevo  
IFA  
**acxion**®  
Fentermina  
6.4 mg

8









nuevo

IFA  
**acxion**<sup>®</sup>  
Fentermina  
6.4 mg

8

**Dosis bajas que  
hacen la GRAN diferencia,  
¡justo en el momento!**



Reg. No. 528M2001 SSA III

Claves de Almacén: 000000

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD -  
EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

**#ObesidadSeriamente**

Atención a clientes:  
01 800-7199604  
01 800-7199605  
[www.ifaceltics.com.mx](http://www.ifaceltics.com.mx)

Escaneé con su celular e ingrese  
para conocer y vivir la experiencia de  
ser parte de un equipo por la vida.  
[www.ifaonline.com.mx](http://www.ifaonline.com.mx)



**ifa**  
**CELTICS**<sup>®</sup>  
un equipo por la vida

Salud Metabólica