

"Experiencia clínica doble-ciega con fenfluramina en diabéticos obesos"

Mario Sánchez Medina, M. D. (*) y Jaime Cortazar, M. D. (**) con la asistencia de Carlos E. Cortés-Boshell, M. D.

Es de importancia primordial el obtener un control dietético apropiado en aquellos pacientes con diabetes incipiente. El que no requieran terapia con insulina depende exclusivamente de la dieta.

Se han empleado varios compuestos con acción anorexigénica, muchos de ellos con excitación colateral del sistema nervioso central. No hay una evidencia clara sobre su acción sobre los niveles de glucosa de la sangre. Decidimos emplear un nuevo compuesto, 1 (-trifluorometilfenil) -2-etilamino-propano, fenfluramina, como un agente capaz de controlar el apetito en adultos diabéticos obesos. Este compuesto ha sido empleado en muchas experiencias clínicas (1-10), en distintos tipos de obesidad, incluso aquella observada en diabetes mellitus.

Material y Métodos

Cuarenta y ocho pacientes, con diabetes incipiente, adultos de la Asociación Colombiana de Diabetes —A. C. D.— 11 hombres y 37 mujeres, con edades que oscilaban entre 24 y 78 años, fueron escogidos al azar, y divididos en dos grupos: 1) 20 pacientes, 2 hombres y 18 mujeres, con edades entre 24 a 78 años, constituyeron el "Grupo A," y recibieron la droga "A"; 28 pacientes, 9

hombres y 19 mujeres, de 37 a 67 años de edad, constituyeron el "Grupo B," y recibieron la droga "B".

Con relación al peso, se empleó un índice en cada caso particular, correspondiente al cociente obtenido de la división del peso observado o actual por el peso ideal. El último fue calculado, individualmente, con base en sexo, edad y la superficie corporal. En esta forma, un individuo con peso ideal tiene un índice de 1.0; la obesidad dará índices superiores a la unidad, y el peso por debajo del normal dará índices inferiores a la unidad.

Los pacientes fueron identificadas en la forma convencional, con un número de registro clínico, nombre, edad, sexo, status diabético, etc. Asimismo, ninguno tenía los siguientes síndromes: afección renal, afección hepática, hipertensión, hipertiroidismo, taquicardia, alergia, reacciones adversas a drogas anoréxicas, habituación a drogas de cualquier tipo y desórdenes endocrinos.

Ambas drogas, "A" y "B", fueron administradas en forma de tabletas. Fueron suministradas por A. H. Robins (‡); la primera de ellas era un placebo y la otra contenía 20 mg. de fenfluramina por tableta. Se administró una tableta tres veces el día

(*) Director Científico, Asociación Colombiana de Diabetes.

(**) Presidente, Comité Científico, Asociación Colombiana de Diabetes.

(‡) Generosamente suministrado por A. H. Robins Company, Richmond, Virginia.

antes de cada comida, durante seis semanas consecutivas.

Antes de recibir las drogas "A" y "B", se hicieron hemogramas, glicemia según Somogyi Nelson, colesterol total, fosfatasa alcalina y exámenes parciales de orina, en cada caso. Semanalmente, se llevaron a cabo exámenes parciales de orina y glicemia. Al final del estudio se repitieron los exámenes.

Con relación a los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas, se consideró como "permitible" 110 mg/100 ml, como el límite más alto. Así, varios pacientes estaban dentro de éste límite al principio y al final del estudio; no hay ninguna razón para tratar de hacer objetiva su compensación. Otros pacientes, cambiaron de un límite "permitible" a un "no-permitible", o sea, se hicieron hiperglicémicos o más hiperglicémicos: esta es una respuesta desfavorable. Lo contrario sucedió en algunos casos, en los cuales partiendo de un nivel "no permitible", el paciente se hizo normoglicémico: esta es una respuesta muy favorable. En los dos últimos casos, no son necesarios ningunos datos objetivos. Finalmente, aquellos pacientes que eran hiperglicémicos al comienzo y a la terminación del estudio, pueden cambiar en forma favorable o en forma desfavorable: esto fue estudiado en forma objetiva como sigue: el cociente obtenido al dividir la glicemia final menos 110 por la glicemia inicial menos 110, se restó de la unidad. Así, si el nivel de glucosa en la sangre era más alto al final que al principio del estudio, se obtenía un índice negativo, tanto mayor y medida que aumentaba la hiperglicemia; en el caso contrario, se obtenía un índice positivo, siempre menos que la unidad, entre más

alto, mejor en relación con la disminución de la hiperglicemia.

La presión arterial fue anotada cada semana; estado de ánimo o actitud mental y nivel de energía también fueron registrados antes y después de la administración de la droga. El estado de ánimo registrados como "0" = sobre-deprimido, "1" = deprimido, "2" = normal, "3" = de buen humor, y "4" = demasiado animado. El nivel de energía fue registrado como "0" = se siente letárgico, "1" = ligeramente disminuido, "2" = normal, "3" = lleno de energía, y "4" = sobre-estimado.

Se mantuvo una observación permanente en cuanto a efectos clínicos adversos.

Comentarios

En el estudio total se incluyeron tres pacientes bajos de peso, y por pura coincidencia formaron parte del "Grupo A", casos 3, 6, 13. El motivo para incluirlos fue verificar la relación entre la ingestión de carbohidratos y los niveles de glicemia.

Con relación a los cambios de peso el "Grupo A" mostró toda clase de resultados; 10 pacientes permanecieron en el mismo peso; 8 aumentaron de peso, de 1% a 10%; y sólo dos disminuyeron de peso: 3% a 5%. En contraste en el "Grupo B", hubo una sistemática pérdida de peso, oscilando entre 2% a 19%, con un promedio \pm del desvío standard de $9 \pm 3.5\%$.

La observación de los niveles de glicemia en ayunas en los dos grupos, mostró un cambio desfavorable en 8 de los 20 pacientes del "Grupo A"; ningún cambio clínico significativo en 4, y un cambio favorable en 12 en grupo B.

No se hallaron cambios en el grupo total del estudio, en la tensión arterial en actitud mental y estado de ánimo, y en nivel de energía. Tampoco se observaron efectos clínicos adversos.

Los hemogramas, fóstasa alcalina, y exámenes parciales de orina, no mostraron cambios significativos.

“La Droga “A”, recibida por el “Grupo A” se encontró que era el placebo; la Droga “B”, recibida por el “Grupo B”, se encontró ser fenfluramina.

Sumario

1. En un estudio doble-ciego realizado en 48 pacientes con diabetes mellitus incipiente del adulto, pertenecientes a la Asociación Colombiana de Diabetes, fenfluramina en

dosis fijas de 20 mg tres veces al día vía oral antes de cada comida, demostró reducción del apetito y por consiguiente, pérdida de peso mientras que el placebo no dio este resultado.

2. La pérdida de peso en 28 pacientes que recibieron fenfluramina fue de $9 \pm 3.5\%$ en un período de seis semanas.

3. Los niveles de glicemia en ayunas mostraron un cambio desfavorable en 3 de los 28 pacientes bajo fenfluramina, mientras que 8 de los 20 pacientes que recibieron placebo mostraron este cambio. Las cifras por ciento fueron 10.7% y 40%.

4. No se observaron efectos adversos en las constantes biométricas examinadas y/o en el estado clínico general, en ninguno de los 48 pacientes.

Resultados

Datos generales de los pacientes, al comienzo del estudio

GRUPO A

Caso No.	No. de Registro Clínico	Iniciales	Sexo	Edad (años)	Talla (cm)	Peso (kg)	Dieta Calorías/día	gCH/día
1	2627	I. de B.	F	67	148	74	1800	150
2	2848	A. de P.	F	44	158	94	1300	100
3	2273	E. de A.	F	72	150	57	1600	150
4	2550	M. de Ch.	F	42	146	62	1500	120
5	2801	L. de H.	F	24	160	77	1200	80
6	33	P. de M.	F	68	162	53	1600	150
7	1960	E. de C.	F	42	154	71	1300	100
8	2674	M. O.	F	56	150	75	1600	150
9	2676	E. de V.	F	78	152	98	1200	100
10	1283	P. de P.	F	66	160	69	1300	120
11	365	S. de B.	F	68	154	69	1600	150
12	1514	E. de N.	F	67	152	67	1600	150
13	646	E. T. F.	F	69	150	56	1500	120
14	2380	A. de M.	F	61	148	50	1600	120
15	1028	S. B.	M	64	168	63	1600	150
16	1380	M. de P.	F	58	154	62	1600	150
17	2632	D. de T.	F	56	154	76	1600	150
18	2823	J. G.	M	54	168	62	1600	150
19	2332	J. de T.	F	57	155	60	1600	150
20	2954	E. de R.	F	67	150	75	1600	150

GRUPO B

Caso No.	No. de Registro Clínico	Iniciales	Sexo	Edad (años)	Talla (cm)	Peso (kg)	Dieta Calorías/día	gCH/día
21	2451	M. R.	F	40	147	67	1800	150
22	2827	M. de L.	F	52	145	59	1800	120
23	1384	E. de S.	F	58	152	68	1800	120
24	2306	S. de N.	F	41	154	93	1500	120
25	2272	M. de T.	F	45	150	102	1500	120
26	1420	J. P.	M	46	160	73	1500	120
27	2618	G. H.	F	53	160	74	1500	150
28	2632	D. de T.	F	56	154	76	1800	150
29	2591	S. Q.	F	50	158	78	1800	150
30	2595	R. de M.	F	59	154	78	1800	120
31	1792	L. de J.	F	59	158	84	1800	150
32	2636	N. de G.	F	48	155	94	1500	150
33	2864	S. de B.	F	35	145	69	1800	150
34	MS1	X. A.	M	40	170	87	1800	150
35	MS2	X. B.	M	52	168	82	1800	150
36	MS3	X. C.	M	60	165	78	1800	150
37	MS4	X. D.	M	42	178	89	1800	150
38	MS5	X. E.	M	37	169	76	1800	150
39	MS6	X. F.	M	59	170	80	1800	150
40	MS7	X. G.	M	46	167	74	1800	150
41	MS8	X. H.	M	54	162	69	1800	150
42	MS9	X. I.	F	18	156	70	1800	150
43	MS10	X. J.	F	42	158	72	1800	150
44	2627	I. de B.	F	67	169	74	1800	150
45	MS12	X. L.	F	43	151	72	1800	150
46	MS13	X. M.	F	52	159	70	1800	150
47	MS14	X. N.	F	63	154	68	1800	150
48	MS15	X. O.	F	56	150	71	1800	150

Cambio en el Peso

GRUPO A

Caso No.	Peso ideal (kg)	Peso inicial observado (kg)	Peso final observado (kg)	Índice inicial	Índice final	Modificaciones al índice
1	59	74	76	1.27	1.28	+ 0.01
2	61	94	95	1.54	1.55	+ 0.01
3	60	57	54	0.95	0.90	- 0.05
4	55	62	63	1.12	1.14	+ 0.02
5	56	77	77	1.37	1.37	---
6	65	53	53	0.87	0.87	---
7	59	71	75	1.21	1.27	+ 0.06
8	60	75	77	1.25	1.28	+ 0.03
9	60	98	98	1.63	1.63	---
10	64	69	67	1.07	1.04	- 0.03
11	61	69	69	1.13	1.13	---
12	60	67	67	1.10	1.10	---
13	60	56	56	0.93	0.93	---
14	59	60	60	1.02	1.02	---
15	70	83	83	1.18	1.18	---
16	61	62	65	1.01	1.06	+ 0.05
17	61	76	82	1.24	1.34	+ 0.10
18	61	62	62	1.01	1.01	---
19	51	60	62	1.18	1.21	+ 0.03
20	60	75	75	1.25	1.25	---

GRUPO B

Caso No.	Peso ideal (kg)	Peso inicial observado (kg)	Peso final observado (kg)	Indice inicial	Indice final	Modificaciones al índice
21	56	67	62	1.19	1.10	- 0.09
22	58	59	53	1.01	0.91	- 0.10
23	60	68	63	1.10	1.05	- 0.05
24	59	93	89	1.57	1.50	- 0.07
25	58	102	97	1.75	1.67	- 0.08
26	64	73	71	1.14	1.10	- 0.04
27	61	74	68	1.21	1.11	- 0.10
28	61	76	72	1.25	1.17	- 0.08
29	63	78	76	1.23	1.21	- 0.02
30	61	78	75	1.27	1.22	- 0.05
31	63	84	80	1.33	1.26	- 0.07
32	61	100	94	1.63	1.54	- 0.09
33	53	69	62	1.30	1.16	- 0.14
34	70	82	76	1.17	1.08	- 0.09
35	70	82	78	1.17	1.11	- 0.06
36	68	78	68	1.14	1.00	- 0.14
37	77	89	78	1.15	1.01	- 0.14
38	67	76	65	1.13	0.94	- 0.19
39	72	80	74	1.11	1.02	- 0.09
40	69	74	66	1.07	0.95	- 0.12
41	68	69	64	1.01	0.94	- 0.07
42	53	70	65	1.32	1.22	- 0.10
43	60	72	69	1.20	1.15	- 0.05
44	72	74	71	1.02	0.98	- 0.04
45	58	72	67	1.24	1.15	- 0.09
46	64	70	62	1.05	0.96	- 0.09
47	61	68	60	1.11	0.98	- 0.13
48	60	71	62	1.15	1.03	- 0.12

Cambios en los niveles sanguíneos de glucosa en ayunas

GRUPO A

Caso No.	Glicemia Inicial	Glicemia Final	Modificación en los hiperglicémicos iniciales	No necesita expresión de índice		
				Mejor	Igual	Peor
1	130	98			X	
2	152	150	+ 0.05			
3	83	70			X	
4	90	120				X
5	110	70			X	
6	112	98		X		
7	74	80			X	
8	72	82			X	
9	80	81			X	
10	194	250	- 0.69			
11	190	150	+ 0.50			
12	200	150	+ 0.56			
13	150	180	- 0.75			
14	72	72			X	
15	142	205	- 1.96			
16	168	192	- 0.41			
17	106	142				X
18	98	96			X	
19	103	148				X
20	128	175	- 2.60			

Caso No.	Glicemia Inicial	Glicemia Final	Modificación en los hiperglicémicos iniciales	No necesita expresión de indice		
				Mejor	Igual	Peor
21	70	98			X	
22	130	105		X		
23	210	155	+ 0.55			
24	195	140	+ 0.65			
25	365	90		X		
26	238	90		X		
27	155	90		X		
28	112	82			X	
29	130	240	- 5.50			
30	150	102		X		
31	160	108		X		
32	82	73			X	
33	116	90		X		
34	170	85		X		
35	210	110		X		
36	170	105		X		
37	106	102			X	
38	185	109		X		
39	137	98		X		
40	170	115	+ 0.92			
41	180	115	+ 0.93			
42	215	138	+ 0.74			
43	180	160	+ 0.29			
44	140	182	- 1.40			
45	214	130	+ 0.81			
46	113	115	- 0.06			
47	158	150	+ 0.17			
48	210	135	+ 0.75			

R E F E R E N C I A S

1. Opitz, K., Gruter, H. and Loser, A. The effect of amphetamine and other phenylalkylamines on metabolism. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **161**: 183-195, 1966.
2. Plauchu, M., Bansillion, V. and Bertrand, J. L. Clinical study of a new anorexigenic 768-S. *La Vie Medicale*, **44**: 115-136, 1963.
3. Opitz, K., Kemper, F. and Loeser, A. Comparative studies of the potency of several anorectic substances. *Arzneimittel-Forschung* **15**: 278 (March) 1965.
4. Recordier, A. M., Wahl, M., Jouve, G. and Ingels, Akis A. Use of a new anorexigenic 768-S in the treatment of obesity. *Gazette Medicale de France*. **17** (September 1) 1963.
5. Schmouker, Y. New clinical trials of an anorectic drug 768-S. *Gazette Medicale de France*. **12** (June 25) 1964.
6. Canivet, J. and Roux, P. Use of the anorexigenic medication in the treatment of sugar diabetes. *La Semaine des Hopitaux*. **39**: 587-590, 1963.
7. Lambusier, P. Action of new anorexiant in polyphagic obesity. *La Presse Medicale* **74**: 181-182, 1963.
8. De Douarec, J. C. and Schmitt, H. Pharmacologic comparison of seven anorexigenic drugs. *Therapie* **19**: 831-41, 1964.
9. Munro, J. F., Seaton, D. A. and Duncan, L. J. P. Treatment of refractory obesity with fenfluramine. *British Medical Journal* **2**: 624-625, 1966.
10. Peschard, A. Our observations with a new anorexia inducing agent. *Sem. Med. de México*. **34**: 131-132. 1963.