

Topiramato en el tratamiento a largo plazo del trastorno por atracón asociado a la obesidad

Miguel Á. Rubio

Unidad de Obesidad, Nutrición Clínica y Dietética.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Correspondencia: Dr. Miguel Á. Rubio

Unidad de Obesidad, Nutrición Clínica y Dietética.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínico San Carlos
c/ Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid

Correo electrónico: mrubio.hcsc@salud.madrid.org

Objetivos: El propósito de este estudio fue evaluar el tratamiento con topiramato a largo plazo en el control de los trastornos por atracón asociados a la obesidad.

Sujetos y metodología: 37 pacientes obesos de 47,1 años e IMC 38,9 kg/m², con trastorno por atracón y fallo a otros tratamientos farmacológicos, iniciaron tratamiento con topiramato a dosis progresivas, desde 25 mg/día hasta 200 mg/día (en 2 dosis) a lo largo de 6 semanas. Se evaluaron el número de episodios de atracones/semana, la sensación de apetito (mediante una EVA) y el peso a lo largo de 12 meses.

Resultados: 6 pacientes discontinuaron precozmente debido a efectos secundarios indeseables al fármaco, por lo que se evaluó finalmente 31 pacientes (5 hombres y 26 mujeres), con un seguimiento de 12 meses. Topiramato se asoció a una disminución significativa de los episodios de atracones (100% de los sujetos) a las pocas semanas del tratamiento, con una disminución significativa de la sensación subjetiva de apetito que se tradujo en una marcada reducción del peso corporal (18,5 [7,3%] a los 12 meses).

El 100% de los sujetos evaluables perdieron > 5% del peso corporal, y el 87,9% > 10% del peso inicial. La tolerabilidad del fármaco en los pacientes participantes con la dosis plena fue buena, con efectos secundarios mínimos (principalmente parestesias leves).

Conclusiones: El tratamiento con topiramato ha sido eficaz y bien tolerado en los casos de crisis por atracón asociadas a la obesidad, en la mayoría de los pacientes, mostrando, además, una satisfactoria pérdida de peso a los 12 meses de seguimiento.

Palabras clave: Obesidad. Trastorno por atracón. Topiramato. Pérdida de peso.

Topiramate for the long-term treatment of binge eating disorder associated with obesity

Aim: The objective of this study was to evaluate long-term topiramate administration in the treatment of binge eating disorder (BED) associated with obesity.

Subjects and methods: 37 outpatients, 47.1 years-old, with BED unresponsiveness to others treatments, who were obese (BMI 38.9 kg/m²), received topiramate by tapering increase,

from 25 to 200 mg/day (bid) along six weeks. The primary efficacy measure was binge frequency. Hunger satiety by visual analogic scale, and loss of weight along 12 months were also evaluated from all participants.

Results: 6 patients discontinued early due to untoward adverse effects. Finally, 31 patients (5 men and 26 women) followed-up 12 months were evaluated. Topiramate was associated with significantly reductions in binge episodes (100% of subjects) into few weeks of topiramate therapy. A clear diminished hunger sensation was related to a significant loss of weight (18.5 ± 7.3% in 12 months). 100% of subjects lost more than 5% of their initial body weight, and 83.9% lost > 10% of baseline weight. Tolerability in patients with topiramate full-dose was acceptable, with mild side-effects (mainly, paresthesias).

Conclusions: Topiramate treatment was efficacious and well tolerated in the long-term treatment in most of the patients with BED associated to obesity, showing additional satisfactory loss of weight along 12 months.

Key words: Topiramate. Obesity. Binge-eating. Loss of weight.

INTRODUCCIÓN

El trastorno por atracón (TA) se caracteriza por episodios recurrentes de descontrol alimentario, sin maniobras compensa-

torias para perder peso, como sucede en la *bulimia nervosa* o en la *anorexia nervosa*⁽¹⁾. Se estima que entre el 8% y el 19% de los obesos incluidos en los programas de pérdida de peso y alrededor de un 25% de los pacientes candidatos a cirugía de

la obesidad presentan TA^(2,3). No existe un tratamiento estandarizado para el tratamiento del TA asociado a la obesidad. El empleo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos en asociación a terapia conductual, han sido eficaces en el control de los episodios de atracones, pero con escasa repercusión sobre el peso⁽⁴⁻⁹⁾.

El topiramato es un fármaco que está aprobado para el tratamiento de ciertos tipos de crisis epilépticas y en la profilaxis de la migraña, porque actúa en diferentes lugares del sistema nervioso central que pueden contribuir a sus efectos neuroestabilizadores. Esos lugares incluyen los canales del sodio, calcio y potasio, claramente relacionados con el control de las crisis comiciales, pero también modula los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA) y del AMPA (ácido- α -amino-3-hidroxi-5 metil-4-isoxazolepropiónico), un subtipo del receptor de glutamato que posee acciones orexígenas. También inhibe la anhidrasa carbónica, responsable de algunos de los efectos secundarios.

Además de las actuales indicaciones de empleo del topiramato, este fármaco ha sido efectivo en la prevención de la migraña, el temblor esencial, el dolor neuropático y otros trastornos neurológicos y psiquiátricos^(10,11), pero sobre todo se ha ensayado con éxito en el control de las crisis por atracones asociadas a la obesidad, disminuyendo la frecuencia e intensidad de los atracones y reduciendo de manera significativa el peso⁽¹²⁻¹⁵⁾. Debido a que topiramato mostraba importantes reducciones de peso en los ensayos controlados en patologías neuropsiquiátricas, se comenzaron a diseñar también estudios clínicos controlados frente a placebo para el tratamiento de la obesidad. Así, se pudo verificar que topiramato producía mayores pérdidas de peso frente a placebo, con disminuciones del 6,3% a 6 meses⁽¹⁶⁾ y hasta del 9,7% al cabo de un año⁽¹⁷⁾ o incluso pérdidas del 16,5% si se combinaba con una dieta de muy bajo contenido calórico⁽¹⁸⁾. Sin embargo, los estudios finalizaron antes del tiempo previsto porque la casa comercial quería destinar recursos al desarrollo de una formulación de liberación prolongada^(17,19).

El propósito del presente estudio es analizar la respuesta de los pacientes con TA asociados a la obesidad y con escasa o nula respuesta a otros tratamientos convencionales.

SUJETOS Y METODOLOGÍA

En el presente estudio participaron 37 pacientes con obesidad que acudieron a las consultas ambulatorias de la Unidad de Obesidad, Nutrición Clínica y Dietética del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y que presentaban diagnóstico de

TA, de acuerdo con los criterios del DMS-IV-TR⁽¹⁾. Se trata de un estudio abierto, observacional y prospectivo de pacientes consecutivos vistos en las consultas externas del ambulatorio de especialidades médicas del área de influencia del hospital de referencia y con las características descritas. Todos los pacientes habían ensayado diferentes dosis de antidepresivos del grupo ISRS, con escaso éxito en el control de los episodios por atracón, y otorgaron su consentimiento informado para recibir topiramato, con la intención de que éste controlara los episodios de atracones y contribuyera, de manera secundaria, a la pérdida de peso. El topiramato se administró de forma titulada, a lo largo de 6 semanas, comenzando con una dosis de 25 mg/día hasta alcanzar los 200 mg/día (2 veces/día), con la finalidad de minimizar los efectos secundarios más frecuentes del fármaco.

Se registraron el número de atracones semanales, la evolución del peso y los efectos secundarios del fármaco. La sensación de apetito se evaluó mediante una escala visual analógica (EVA), con una puntuación de 0 (nada de apetito) a 10 (máximo nivel de apetito del que tenían conciencia). Se siguió a los pacientes durante un periodo mínimo de 12 meses, sin modificar la rutina de las visitas habituales (cada 2-3 meses). Los pacientes mantuvieron las mismas pautas alimentarias y de actividad física que venían realizando de manera habitual. Se registró la bioquímica basal y tras un año de tratamiento con topiramato.

Se realiza un análisis descriptivo básico, mostrando los resultados como medias (desviación estándar [DE]) o como medianas (y rango intercuartil). Para la comparación de medidas repetidas en la evolución del peso, se empleó un análisis de la varianza (ANOVA), con correcciones *post hoc*, según Bonferroni, y la *t* de Student para la comparación de medias pareadas.

RESULTADOS

El 84% de los pacientes toleraron adecuadamente el fármaco, refiriendo en la mayoría de los casos parestesias de las manos, los pies y la zona peribucal, que fueron disminuyendo con el paso de las semanas. Seis pacientes abandonaron la medicación, debido a los efectos secundarios de tipo neuropsicológico (torpeza mental, dificultad de concentración, inestabilidad, somnolencia...). Comenzaron a presentarlos de manera temprana con bajas dosis y fueron incapaces de progresar adecuadamente en la dosificación, es decir, no consiguieron alcanzar la mitad de la dosis prevista. Por tanto, finalmente se evalúan en este trabajo los resultados de los 31 pacientes

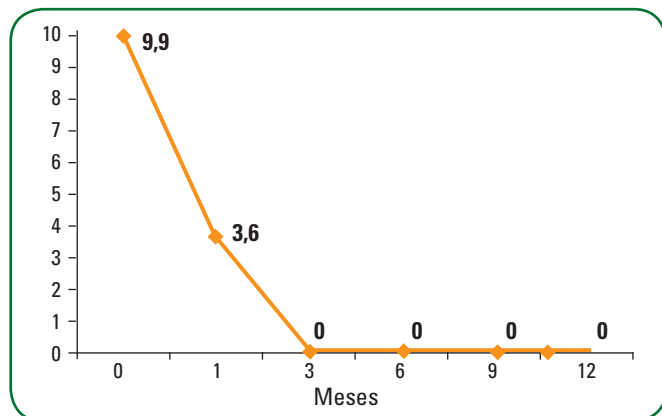


Figura 1. Frecuencia de promedios de episodios de atracones por semana.

que permanecieron en el estudio con la dosis óptima de 200 mg/día durante 12 meses. La muestra estuvo compuesta por 5 hombres y 26 mujeres, con una edad media de 47,1 (12,0) años y un índice de masa corporal (IMC) de 38,9 (5,5) kg/m². El 23% de los individuos presentaban comorbilidades mayores: diabetes mellitus de tipo 2, hipertensión, síndrome de apneas del sueño y afectación en las articulaciones de carga. Veintidós pacientes (71%) tomaron de manera concomitante ISRS por indicación psiquiátrica, en relación con trastornos del ánimo o síntomas depresivos. A los 9 pacientes restantes se les retiró progresivamente este tipo de medicación, ya que el ISRS se había instaurado como fármaco de primera línea para el control de los episodios por atracón y no como terapia de síntomas psiquiátricos. En esos sujetos, tras un periodo de lavado de 6 semanas, se inició tratamiento con topiramato.

Los episodios de atracones disminuyeron de manera significativa desde un promedio de 7 atracones/semana (mediana, rango intercuartil: 6,5-7,5) a 0 episodios a los 3 meses (**Figura 1**). Se mantuvo esta proporción a lo largo de todo el estudio. La EVA de apetito se redujo de manera muy significativa desde una puntuación de 9,9 (1,5) al inicio del estudio hasta 2,3 (2,4) ($p < 0,001$) a los 12 meses de seguimiento.

El peso se redujo de manera significativa, comenzando a las pocas semanas del tratamiento (tendencia $p = 0,0001$) con un promedio del 18,5 (7,3)% al final del estudio (**Figura 2**), desde 101,2 (15,5) kg hasta 84,2 (17,0) kg a los 12 meses. El 100% y el 83,9% de los sujetos perdieron > 5% y 10% del peso inicial, respectivamente. Como consecuencia de la pérdida de peso, se produjeron modificaciones significativas en algunos parámetros bioquímicos, en particular en aquellos relacionados con la función hepática y con el colesterol total y el ligado a lipoproteínas de baja densidad (col-LDL) (**Tabla 1**).

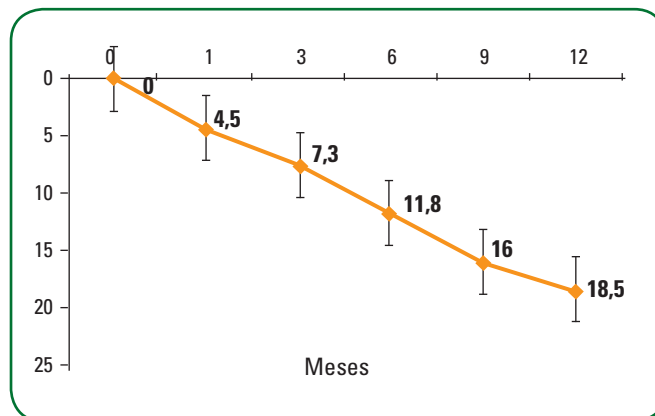


Figura 2. Evolución de la pérdida porcentual del peso corporal a lo largo de 12 meses.

DISCUSIÓN

Este estudio muestra cómo la administración de topiramato en sujetos con TA, con pobre respuesta al tratamiento con ISRS, ha sido capaz de disminuir eficazmente en el 84% de los casos el número de atracones y, en consecuencia, de reducir el peso de manera muy significativa y constante a lo largo de 12 meses.

La principal limitación del presente estudio es que se trata de un estudio observacional y no se ha realizado una comparación controlada frente a placebo. La intención de este trabajo fue recabar la experiencia del autor en un entorno determinado (consulta de nutrición-obesidad, del hospital de referencia) y con un tipo de pacientes en una situación de manejo compleja. Los pacientes analizados presentaban obesidad severa (la mayoría con un IMC ≥ 35 kg/m²) y con TA, una situación clínica que produce desasosiego en el paciente y cierta impotencia en el clínico que le atiende por las escasas herramientas eficaces en estas situaciones. Pese a que la mayoría de los pacientes habían recibido asesoramiento psiquiátrico, el tratamiento con ISRS no había resuelto su problema, pese a haber utilizado dosis elevadas. La administración de ISRS como tratamiento de primera línea en el control de las crisis por atracón parece ser efectiva a corto plazo, pero su utilidad a largo plazo tiene un valor más limitado⁽²⁰⁾.

En la literatura existen evidencias de la efectividad del control de TA con topiramato, posiblemente en igual magnitud que otros fármacos empleados con la misma finalidad, como zonisamida, carbamacepina e ISRS⁽²¹⁾; pero, cuando interesa que el paciente además pierda peso, sólo topiramato se muestra superior a otras opciones de tratamiento⁽²²⁾. Los pacientes del estudio otorgaron su consentimiento a ser tratados con to-

Tabla 1. PARÁMETROS ANALÍTICOS BASALES Y TRAS 1 AÑO DE TRATAMIENTO CON TOPIRAMATO

Parámetro	Basal	12 meses	p
Glucemia (mg/dL)	91,6 (18,1)	89 (11,3)	0,42
Creatinina (mg/dL)	0,89 (0,14)	0,91 (0,1)	0,63
Ácido úrico (mg/dL)	4,6 (0,8)	4,4 (0,8)	0,16
Sodio (mmol/L)	140,3 (2,1)	140,5 (2,7)	0,40
Potasio (mmol/L)	4,3 (0,4)	4,3 (0,4)	0,45
ALT (U/L)	23,5 (11,7)	15,9 (2,9)	0,035
AST (U/L)	20,5 (6,1)	15,6 (3,6)	0,033
GGT (U/L)	28,3 (18,9)	15,9 (4,7)	0,027
Colesterol total (mg/dL)	182,3 (32,3)	167,3 (33,7)	0,006
c-HDL (mg/dL)	58,9 (16,1)	57,8 (15,1)	0,63
c-LDL (mg/dL)	95,1 (24,6)	86,1 (27,1)	0,018
Triglicéridos (mg/dL)	99,6 (32,9)	90,1 (15,7)	0,29
Cociente CT/c-HDL	3,18 (0,67)	2,91 (0,46)	0,029
Cociente c-LDL/c-HDL	1,68 (1,44)	1,52 (0,37)	0,015
Proteínas totales (g/dL)	7,2 (0,5)	7,0 (0,2)	0,22
Albumina (g/dL)	4,2 (0,3)	4,1 (0,3)	0,34
Hierro (ug/dL)	71,1 (44,6)	73,2 (29,1)	0,79
Ferritina (ng/mL)	32,6 (29,2)	37,4 (29,6)	0,51

Datos expresados como medias (DE). ALT: alanino-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; GGT: γ -glutamilo-transpeptidasa

piramato, ante la falta de eficacia de medidas anteriores, fundamentalmente basadas en el empleo de diferentes ISRS. La manera en que se ha realizado la titulación de la dosis a lo largo de 6 semanas ha permitido que un 16% de los pacientes abandonasen la medicación por los efectos secundarios, a los pocos días o semanas de iniciar el tratamiento y antes de alcanzar la dosis reconocida como clínicamente eficaz. Por ello, estos pacientes no fueron considerados para su inclusión en el análisis final. El resto de sujetos que alcanzaron la dosis de 200 mg/día permanecieron en el estudio durante al menos 12 meses. En los estudios que han incluido un mayor número de pacientes tratados con topiramato, las tasas de abandono cuando la medicación se administra de manera titulada son aproximadamente del 20-22% en comparación con el 8-10% de los abandonos del grupo placebo^(17,19). En nuestro grupo, los efectos secundarios que motivaron la retirada del fármaco fueron los de índole neuropsiquiátrico (torpeza mental, dificultad de concentración, somnolencia, inestabilidad); sin embargo, la aparición de parestesias fue común en más del 80% de los pacientes, si bien no supuso la retirada del fármaco en ningún caso. Con el paso del tiempo, las parestesias son prácticamente

imperceptibles o desaparecen. Aunque no hemos tenido tasas de abandono en los pacientes que han tolerado la medicación, la presencia de efectos secundarios en alrededor de un 16% de los casos de esta muestra, y en un porcentaje superior en otras series, ha sido el motivo principal para cuestionar su tolerabilidad como un fármaco de elección en el ámbito de la obesidad.

La efectividad de esta intervención abierta ha sido que el 100% de los sujetos controlaron los episodios de atracones antes de los 3 meses, manteniéndose inalterable durante los 9 meses adicionales de seguimiento. En la literatura, el control de los episodios de atracones es variable (oscila entre un 50% y un 94%, según las series^(12,15)).

Los sujetos del estudio, además, experimentaron una reducción marcada de la sensación de apetito –como se evaluó en una EVA–, lo que se tradujo en una pérdida muy significativa del peso, que se mantuvo a lo largo de las 52 semanas del periodo de observación. Las tasas del 18,5% de pérdida del peso inicial aquí observadas son superiores a las mostradas en los ensayos clínicos en obesidad a largo plazo, que se sitúan en el 11,9% con dosis de 196 mg/día de topiramato o en el 12,9% con dosis de 256 mg/día, a las 60 semanas de tratamiento (análisis por intención de tratar)^(17,19). Nuestros resultados son más superponibles a los alcanzados en el estudio de Astrup *et al.*⁽¹⁸⁾, en el que se utilizó topiramato tras una dieta de muy bajo contenido calórico de 8 semanas de duración. La pérdida de peso al finalizar este estudio fue del 16,5% del peso inicial⁽¹⁸⁾, similar al promedio alcanzado en nuestros pacientes. No obstante, cuando se evalúan los resultados de la pérdida de peso en los ensayos con pacientes con TA, la pérdida de peso obtenida al finalizar esos estudios (10-21 semanas) fue de 6,5 kg⁽¹⁵⁾, una cifra similar a la obtenida con nuestros pacientes, que perdieron 7,1 kg a las 12 semanas de tratamiento. El mantenimiento del peso a largo plazo muestra que la pérdida de peso es progresiva hasta el final del estudio, sin alcanzar el típico estacionamiento ponderal alrededor del sexto mes de tratamiento. El 100% de los pacientes perdieron > 5% del peso inicial; un 83,9% perdió un 10%, y el 58,1% consiguió pérdidas ponderales > 15%. Estos porcentajes son parecidos a los obtenidos en el citado trabajo de Astrup *et al.* con una dieta de muy bajo contenido energético (97%, 74% y 50%, respectivamente⁽¹⁸⁾). La efectividad del tratamiento en nuestros pacientes –en relación con el peso– ha sido similar entre los que tomaban simultáneamente ISRS (19,2%) y los que no lo tomaban (17,9%), por lo que podemos deducir que no existe un efecto aditivo. Además de la disminución habitual del apetito inducida por el topiramato, es razonable pensar que la reducción adicional del exceso de ingesta energética proporcionado con cada episodio por atracón haya contribuido a una pérdida

de peso superior a la esperada. Como es esperable, la disminución de peso se acompaña de la mejoría de algunos parámetros bioquímicos, como son los de la función hepática y el perfil lipídico, sin modificar otros marcadores nutricionales.

El mecanismo de acción del topiramato para el control del apetito y las crisis por atracones parece residir en su función sobre las acciones del GABA y de los receptores de glutamato, con acciones orexígenas. Estas acciones son interesantes para poder tratar o contrarrestar la ganancia de peso observada con la administración de psicofármacos⁽²²⁾. Por otra parte, recientemente también se ha estado especulando acerca de que las acciones del fármaco sobre la anhidrasa carbónica podrían desempeñar un papel adicional en el control del peso, ya que esta enzima interviene en los mecanismos de la lipogénesis *de novo*⁽²³⁾. Debido a esta variedad de acciones, el topiramato puede tener un lugar en el ámbito del tratamiento de la obesidad, a tenor de lo señalado por múltiples ensayos clínicos en marcha⁽²⁴⁾. Así, por ejemplo, la asociación de topiramato con fentermina (Qnexa[®])^(25,26), empleando dosis menores de ambos fármacos, podría disminuir los efectos secundarios según resultados provisionales prometedores.

En conclusión, la experiencia de este estudio observacional ha mostrado eficacia en el control de las crisis por atracón asociadas a la obesidad, con una aceptable tolerancia del fármaco a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
2. Devlin MJ, Yanovski SZ, Wilson GT. Obesity: what mental health professionals need to know. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 854-66.
3. Wadden TA, Sarwer DB, Womble LG, et al. Psychosocial aspects of obesity and obesity surgery. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 1001-24.
4. Hudson JI, McElroy SL, Raymond NC, et al. Fluvoxamine in the treatment of binge-eating disorder: a multicenter placebo-controlled, double-blind trial. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1756-62.
5. McElroy SL, Casuto LS, Nelson EB, et al. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of binge eating disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1004-6.
6. Arnold LA, McElroy SL, Hudson JI, et al. A placebo-controlled trial of fluoxetine in the treatment of binge eating disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1028-33.
7. McCann UD, Agras WS. Successful treatment of nonpurging bulimia nervosa with desipramine: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1509-13.
8. Laederach-Hofmann K, Graf C, Horber F, et al. Imipramine and diet counseling with psychological support in the treatment of obese binge eaters: a randomized, placebo-controlled double-blind study. *Int J EatDisord* 1999; 26: 231-44.
9. Wilfley DE, Welch R, Stein RI, et al. A randomized comparison of group cognitive-behavioral therapy and group interpersonal psychotherapy for the treatment of overweight individuals with binge-eating disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 713-21.
10. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 2004; 10: 685-92.
11. Johannessen Landmark C. Relations between mechanisms of action and clinical efficacy of antiepileptic drugs in non-epilepsy conditions. *CNS Drugs* 2008; 22: 27-47.
12. McElroy SL, Arnold LM, 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: 255-61.
13. McElroy SL, Hudson JI, Capece JA, et al; Topiramate Binge Eating Disorder Research Group. Topiramate for the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 1039-48.
14. Claudino AM, Oliveira IR, Appolinario JC, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topiramate plus cognitive-behavior therapy in binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1324-32.
15. Arbaizar B, Gómez-Acebo I, Llorca J. Efficacy of topiramate in bulimia nervosa and binge-eating disorder: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 471-5.
16. Bray GA, Hollander P, Klein S, et al; US Topiramate Research Group. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res* 2003; 11: 722-33.
17. Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, et al; for the OBES-002 Study Group. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *Int J Obes* 2004; 28: 1399-410.
18. Astrup A, Caterson I, Zelissen P, et al. Topiramate: long-term maintenance of weight loss induced by a low-calorie diet in obese subjects. *Obes Res* 2004; 12: 1658-69.
19. Astrup A, Toubro S. Topiramate: a new potential pharmacological treatment for obesity. *Obes Res* 2004; 12: 167S-173S.

20. Stefano SC, Bacaltchuk J, Blay SL, Appolinário JC. Antidepressants in short-term treatment of binge eating disorder: systematic review and meta-analysis. *Eat Behav* 2008; 9: 129-36.
21. McElroy SL, Guerdjikova AI, Martens B, et al. Role of antiepileptic drugs in the management of eating disorders. *CNS Drugs* 2009; 23: 139-56.
22. Reas DL, Grilo CM. Review and meta-analysis of pharmacotherapy for binge-eating disorder. *Obesity* 2008; 16: 2024-38.
23. Cates ME, Feldman JM, Boggs AA, et al. Efficacy of add-on topiramate therapy in psychiatric patients with weight gain. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 505-10.
24. Supuran CT, Di Fiore A, De Simone G. Carbonic anhydrase inhibitors as emerging drugs for the treatment of obesity. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008; 13: 383-92.
25. Clinical Trials. www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=obesity+AND+topiramate. [Consulta: 11/2009].
26. VIVUS Inc. www.vivus.com/pipeline/qnexa-obesity. [Consulta: 11/2009].