

# Tratamiento farmacológico de la obesidad

Leonardo Mancillas-Adame,\* Gabriela Morales-González\*\*

## Resumen

*El tratamiento farmacológico en obesidad es solo una de las armas terapéuticas con las que el equipo multidisciplinario involucrado en el tratamiento del paciente obeso debe echar mano, es útil para lograr una mejor adherencia al tratamiento nutricional y cambios en el estilo de vida. Las indicaciones y los agentes utilizados en el tratamiento del paciente obeso se analizan en este artículo de revisión.*

**Palabras clave:** *obesidad, tratamiento farmacológico.*

## La obesidad como problema multidisciplinario

No se puede concebir a la obesidad como un problema puramente biológico, social, o psicológico, es por tanto, indispensable, la intervención multidisciplinaria con la finalidad de tener mayor impacto en el paciente y que los cambios profundos que se necesitan para que el manejo médico de la obesidad, sean persistentes,<sup>6</sup> aun en pacientes que serán sometidos a tratamiento quirúrgico.<sup>7</sup>

Por tanto, se debe intentar el tratamiento farmacológico de la obesidad, en el contexto de un programa de cambio en el estilo de vida y no como una maniobra única, múltiples intervenciones psicológicas (terapia cognitiva, conductual, mejoramiento social, grupos de autoayuda, etc.) se han intentado y ninguno es claramente superior a otro en el mantenimiento a largo plazo. Por lo que la individualización de la terapia, a juicio del clínico con experiencia, será tan importante como la decisión de iniciar tratamiento farmacológico.

## Tratamiento farmacológico

La piedra angular del tratamiento de la obesidad son los cambios en el estilo de vida. Sin embargo, esto resulta difícil para la mayoría de los enfermos. Si después de seis meses de disminución en la ingesta calórica e incremento

## Summary

*The pharmacological treatment of obesity is just one of the therapeutic weapons that the multidisciplinary team involved in the treatment of the obese patients must use, it is helpful in order to achieve better adherence to nutritional and lifestyle modifications. The indications and agents used in the treatment of the obese patients are reviewed.*

**Key words:** *obesity, pharmacological treatment.*

en la actividad física, el paciente no ha perdido peso se debe considerar el tratamiento médico.<sup>5</sup> El tratamiento farmacológico va dirigido a los siguientes objetivos: reducir el apetito, alterar la absorción de nutrientes o incrementar la termogénesis.<sup>1</sup> Aun con tratamiento farmacológico se debe continuar con los cambios en el estilo de vida, porque de no hacerlo, la pérdida de peso es menor.<sup>6</sup>

Las guías de tratamiento de la obesidad recomiendan el tratamiento farmacológico para pacientes con un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30, o mayor a 27 y que tengan alguna comorbilidad, tales como, hipertensión, diabetes o dislipidemia.<sup>2,5</sup> El tratamiento farmacológico es apropiado para los casos que están en riesgo de complicaciones debido a su obesidad, y quienes no tienen contraindicaciones para el uso de medicamentos. Sin embargo, es fundamental que el paciente esté comprometido a perder peso, entienda los riesgos así como los índices de éxito y que requiere un tratamiento crónico.<sup>1</sup> El tratamiento médico también está indicado en mujeres con circunferencia de cintura mayor a 88 cm o en hombres con circunferencia mayor a 102 cm o 2 o más comorbilidades asociadas. El tratamiento está contraindicado en mujeres embarazadas.<sup>1</sup>

El tratamiento farmacológico ha cambiado de manera substancial en la última década.<sup>3</sup> Los primeros intentos para tratar la obesidad ocurrieron alrededor de 1800s con

\* Departamento de Medicina Interna, Fundación Clínica Médica Sur. Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Clínica de Obesidad y Trastornos de la Alimentación. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

\*\* Residente de Medicina Interna, Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fundación Clínica Médica Sur. Tercer piso de Hospital. Puente de Piedra No. 150 Col. Torriello Guerra. Tlalpan, CP 14050 . México DF. Correo electrónico.: leomancillas@yahoo.com

Cuadro I.

Noradrenérgicos	Mixto	Serotoninérgico	Inhibidor de lipasa GI
Fentermina	Sibutramina	Fenfluramina	Orlistat
Mazindol	Dexfenfluramina		
Hidrocloro de dietilpropión		Hidrocloro de Fluoxetina	

extractos de tiroides, lo cual llevó a que los pacientes desarrollaran síntomas de hipertiroidismo. Las anfetaminas también han sido utilizadas, sin embargo, crea adicción y ha causado un número importante de muertes.<sup>1</sup> La fenfluramina y la dexfenfluramina también fueron retirados del mercado en septiembre de 1997 debido a su asociación con hipertensión pulmonar primaria y valvulopatías.<sup>2</sup>

Los medicamentos anorexigénicos se clasifican como noradrenérgicos o serotoninérgicos dependiendo a que neurotransmisor afecten principalmente. Los noradrenérgicos son la fentermina, mazindol y el hidrocloro de dietilpropión. Los serotoninérgicos son la fenfluramina, la dexfenfluramina y el hidrocloro de fluoxetina. La sibutramina es un inhibidor de la recaptura que afecta a ambos neurotransmisores.<sup>2</sup>

Es importante enfatizarle a los pacientes que todos los medicamentos tienen efectos adversos. Además deben entender la variabilidad de respuesta a la pérdida de peso con los diferentes medicamentos, en parte influenciado por el apego al mismo y en parte por las diferencias individuales. Las guías recomiendan que si el medicamento utilizado no logra la pérdida de 2kg en el primer mes de tratamiento, la dosis tiene que ajustarse o suspender el medicamento. El máximo beneficio del tratamiento farmacológico se espera en los primeros seis meses de tratamiento.

Otro punto importante es que los individuos que vayan a ser sometidos a tratamiento farmacológico deben de comprender que la obesidad es una enfermedad crónica que requiere tratamiento a largo plazo con vigilancia de por vida. Además de que deben de cambiar la dieta y realizar ejercicio como un nuevo estilo de vida.<sup>2</sup>

### *Dietilpropión*

Este medicamento fue introducido en 1960. Actualmente está disponible en dos presentaciones de 25 mg y 75 mg. En un estudio doble ciego, placebo controlado la pérdida de peso a 6 y 12 meses fue menor para este medicamento que para el placebo con 7 y 8.7 kg vs. 8.9 y 10.5 kg, respectivamente. En otros estudios a seis meses, la pérdida de peso si fue considerablemente mayor comparado con placebo, siendo 7.8 y 11.7kg contra 1.9 y 2.5kg, respectivamente.<sup>2</sup>

### *Mazindol*

Estructuralmente se relaciona a los antidepresivos tricíclicos aunque su acción es por medio de la inhibición de la recaptura de norepinefrina. Este medicamento se ha asociado a eventos cardiacos, como fibrilación auricular y síncope, en pacientes con enfermedad cardiaca estable. El estudio más grande realizado es de 11 pacientes que fueron tratados de manera intermitente por 12.5 meses con mazindol a 1mg/día y perdieron 14 kg. Sin embargo, la eficacia del mazindol no ha sido evaluada en un estudio a largo plazo, ciego, placebo controlado.<sup>2</sup> Este medicamento ya no está en venta en Estados Unidos.<sup>3</sup>

### *Fentermina*

La fentermina está disponible desde 1960, y es una resina disponible en varias presentaciones.<sup>2</sup> Este medicamento actúa por mecanismos centrales de catecolaminas y suprime el apetito por 12 a 14 horas. Es el que más se prescribe de su clase y se utiliza para tratamiento a corto plazo. Con este medicamento se desarrolla tolerancia y taquifilaxia transcurso de unas cuatro a seis semanas.<sup>1</sup> En un estudio a largo plazo, doble ciego, de fentermina contra placebo realizado en 108 mujeres obesas, se realizaron asignaciones para tomar el medicamento o el placebo de manera intermitente.

Después de seis meses, la pérdida de peso fue significativamente mayor para pacientes con el medicamento continuo o intermitente (12.2 y 13 kg, respectivamente), que con placebo (4.8 kg) ( $p < .001$ ).<sup>2</sup> Los efectos adversos que se pueden presentar con la fentermina son: insomnio, sequedad de boca, ansiedad, constipación, euforia, nerviosismo y ocasionalmente incremento en la frecuencia cardiaca y en la presión arterial.<sup>1</sup>

En un estudio por Weintraub se comparó la eficacia de fentermina como monoterapia comparada con la combinación de este medicamento con la fenfluramina "fen-fen". Los pacientes que recibieron monoterapia tuvieron mayor pérdida de peso que a quienes recibieron el fen-fen (11.3 vs. 9.3,  $p > 0.05$ ).<sup>2</sup>

En general, la información disponible hasta el momento sugiere que este medicamento es bien tolerado y eficaz.

## Sibutramina

La sibutramina es un medicamento que actúa de manera central al inhibir la recaptura de norepinefrina, dopamina y serotonina.<sup>4</sup> Originalmente fue desarrollado como antidepresivo y se trata de una  $\beta$ -fenetilamina. Desde 1997, la sibutramina se ha utilizado como tratamiento para la obesidad a largo plazo.<sup>1</sup> Las guías de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA recomiendan iniciar con dosis de 10mg/día vía oral, y ajustar según la eficacia y tolerancia. Este fármaco es metabolizado por el hígado a través del citocromo P450 a sus metabolitos activos, los cuales inhiben la recaptura de serotonina, norepinefrina y en menor grado de dopamina.<sup>1</sup> La vida media de estos metabolitos es de 14 a 16 horas.

La sibutramina disminuye la ingesta de alimento al reducir la sensación de hambre incrementar la saciedad después de comer. Además, la sibutramina puede incrementar la termogénesis.

La sibutramina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipertensión descontrolada o enfermedades cardiovasculares.<sup>1</sup>

Resultados de estudios doble ciego, placebo controlados apoyan la asociación entre la sibutramina y la pérdida de peso dosis dependiente, en un rango de 5-20 mg/día, comparada con placebo. En un estudio a largo plazo, los individuos recibieron 10 y 15 mg de sibutramina demostrando una mayor pérdida de peso en quienes recibieron estas dosis de sibutramina comparado con quienes recibieron placebo. Además se observó que pacientes que recibieron 15 mg, perdieron 1.3 kg más que los individuos que recibieron únicamente 10mg.<sup>4</sup> Un número significativamente mayor de individuos que recibieron sibutramina mantuvieron la pérdida de peso, después de un año, comparada con quienes recibieron placebo.

En otro estudio similar en 485 pacientes se comparó el uso de sibutramina a 10 y 15mg/día y placebo, la pérdida de peso a 1 año fue de 1.8kg en quienes recibieron placebo, 4.8kg y 6.1kg en quienes recibieron 10 y 15mg de sibutramina respectivamente ( $p<.001$ ).<sup>2</sup>

En otros estudios controlados, la sibutramina permitió una pérdida de 2.8 kg a 4.2 kg en 8 a 52 semanas en adultos sanos y en enfermos con hipertensión controlada, aunque ganaron nuevamente el peso perdido al discontinuar el medicamento.<sup>3</sup> En otros estudios, individuos tratados con sibutramina perdieron 2.8 kg (1.6 a 4.01g) a 7.8 kg (5.9-9.7 kg) más que los que recibieron placebo. De los individuos tratados con medicamento 27 a 65% perdió 5% del peso corporal y 6-34% perdió el 10% del peso.<sup>3</sup>

Un estudio con 81 enfermos recibiendo sibutramina durante un año, tuvieron pérdida de peso de 5.2 kg (adicional a la pérdida de peso durante las cuatro semanas

de dieta antes de iniciar con el tratamiento) comparado con el aumento de 0.5 kg en quienes recibieron placebo ( $p=.004$ ). La sibutramina fue bien tolerada en 73% de los pacientes que completaron el año de tratamiento.<sup>2</sup>

Se han realizado múltiples estudios con más de 1000 participantes en los que se ha reportado pérdida de 5-8% mayor o aproximadamente 3-4kg más que los que reciben placebo.<sup>1</sup>

El estudio más grande hasta la fecha es el multicéntrico europeo de Sibutramina para la Reducción y Mantenimiento de la Obesidad (STORM, por sus siglas en inglés). Más de 600 obesos adultos recibieron 10mg/día de sibutramina y una reducción de 600 kcal/día en su dieta por 6 meses. A los 467 individuos que perdieron más del 5% de su peso original fueron al azar para posteriormente recibir sibutramina o placebo por 18 meses para evaluar el mantenimiento de la pérdida de peso. En quienes aumentaron de peso, recibieron 20mg/día de sibutramina. El promedio de pérdida de peso durante los primeros seis meses fue 11.3 kg, aunque ya no hubo mayor pérdida a pesar de continuar con el medicamento. En el segundo año de tratamiento, sí hubo una mayor pérdida de peso, y 69% de los pacientes que tomaron sibutramina continuaron con el mantenimiento de la reducción inicial de al menos 5% en dos años. De los pacientes que completaron el estudio, 43% de los que tomaron sibutramina sostuvieron al menos 80% de su peso corporal original contra 16% de los que recibieron placebo. El 25% de los pacientes mantuvieron 100% de su peso original.<sup>3</sup>

Se ha demostrado que la sibutramina también es útil para terapia de mantenimiento una vez que se ha logrado pérdida de peso con otras dietas. En un estudio, se reportó que 75% de los pacientes con sibutramina durante un año después de una dieta muy baja en calorías sostuvieron 100% del peso que bajaron comparado con 42% de quienes recibieron placebo.<sup>3</sup>

Además de los beneficios de la pérdida de peso, la sibutramina reduce los lípidos y los niveles de insulina.<sup>4</sup> Hay disminución del colesterol total, LDL, VLDL y triglicéridos además de reducción del ácido úrico, así como también aumento del HDL.

Efectos adversos presentados con este medicamento son: incremento en la frecuencia cardíaca (incremento promedio de 3-4 latidos/minuto) y en la presión arterial (incremento de 4mmHg en la presión sistólica y 2-4mmHg en la presión diastólica).<sup>2</sup> Por dicho motivo antes de iniciar este medicamento se debe hacer una evaluación para descartar hipertensión y alteraciones en la función cardíaca. Además, se debe interrogar acerca de otros medicamentos psicotrópicos que esté recibiendo el paciente para evaluar posibles interacciones por su mecanismo de acción. En particular, la sibutramina no debe ser administrada en pacientes que estén utilizando

meperidina, inhibidores de la monoamino oxidasa o inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina y otros antidepresivos similares.<sup>4</sup> Otros efectos adversos son sequedad de boca, constipación e insomnio, sin evidencia de enfermedad valvular.

### *Orlistat*

El orlistat es un agente no sistémico que inhibe la lipasa pancreática reduciendo la absorción en la grasa de la dieta en 30%, lo que disminuye la ingesta calórica y de grasa.<sup>14</sup> Este medicamento fue aprobado para tratamiento de la obesidad en abril de 1999. Además de inhibir a la lipasa pancreática que le proporciona su acción terapéutica inhibe además la lipasa gástrica y la carboxilester.<sup>2</sup> Menos de 1% del orlistat se absorbe de manera sistémica. Este medicamento está contraindicado en individuos con síndromes de malabsorción y colestasis.<sup>1</sup>

Los estudios han demostrado que 120mg 3 veces al día en un año resulta en 4% de disminución mayor comparado con placebo. Después de un año de uso, hay un aumento de peso que es del 50% comprado con placebo.<sup>4</sup>

En estudios al azar con duración de 1-2 años se ha reportado pérdida promedio de 3.5 kg. En seis estudios en los que se utilizó la dosis de 120 mg 3 veces al día de orlistat hubo una pérdida de peso estadísticamente mayor que en controles (2.8 a 4.5 kg más).<sup>3</sup>

Un estudio europeo comparó la pérdida de peso en 340 pacientes que recibieron placebo contra 343 con orlistat a dosis habituales con restricción de 600 kcal para uno y otro grupos. Este reportó que después de un año hubo una disminución de 10.3 kg comparado con 6.1 kg de pacientes que recibieron orlistat comparado con placebo ( $p < .001$ ). Al finalizar el año los individuos recibieron al azar orlistat o placebo durante el segundo año. Durante este año los pacientes que cambiaron de placebo a orlistat perdieron 0.9kg más, mientras que los que continuaron con orlistat ganaron aproximadamente 25% del peso perdido durante el primer año.<sup>2</sup>

Un estudio multicéntrico en Estado Unidos reportó resultados muy similares a 1 año con una pérdida de peso de 8.8 kg en 657 pacientes que recibieron orlistat comparado con 5.8 kg en 223 que recibieron placebo ( $p < .001$ ). Al finalizar el año, los pacientes tratados con orlistat fueron aleatorizados para recibir 60 ó 120mg de orlistat, tres veces al día, mientras que los pacientes que recibieron placebo durante el primer año, lo continuaron. Durante el segundo año, hubo una ganancia de peso en todos los pacientes que recibieron orlistat el primer año pero fue menor para quienes recibieron 120mg (3.2 kg ó 35%) comparado con 60mg (4.3 kg, 51%) o placebo (5.6 kg, 63%) ( $p < .001$ ).<sup>2</sup>

Es importante mencionar que al igual que con otros medicamentos, los cambios en el estilo de vida junto con el orlistat pierden más peso y lo mantienen hasta en 75% de su peso original comparado con quienes reciben placebo.<sup>3</sup>

Se ha demostrado que puede ser útil como terapia de mantenimiento después de una pérdida de peso con dieta. Los pacientes que recibieron placebo aumentaron 56% del peso perdido, los pacientes tratados con orlistat aumentaron sólo 33% del peso perdido. 23% de los pacientes que mantuvieron 100% de la pérdida de peso compara con 16% de pacientes en el grupo de placebo.<sup>1</sup>

Se ha utilizado con beneficio en pacientes obesos o con sobrepeso que tienen DM tipo 2 debido a que ayuda en el control glucémico así como en la reducción de la hemoglobina glucosilada A1C.<sup>24</sup> El tratamiento exitoso con orlistat resulta en una mejoría significativa de los factores de riesgo cardiovascular asociado con obesidad, incluyendo el perfil de lípidos, presión arterial y circunferencia de la cintura. Reduce los niveles de LDL y colesterol total en 9 y 5.6%, respectivamente. En pacientes con hipertensión descontrolada, después de 1 año de tratamiento con orlistat reduce la presión arterial diastólica, de tal manera que 67% de los pacientes disminuyeron a menos de 90mmHg o reducción de 10mmHg comparada con 53% de los pacientes en el grupo de placebo.<sup>1</sup>

Debido a que inhibe a la lipasa pancreática, puede evitar la absorción de vitaminas liposolubles, requiriendo administración de suplemento vitamínico 2 horas antes de la dosis del orlistat.<sup>24</sup>

Los efectos adversos más comunes incluyen malestar gastrointestinal, esteatorrea, flatulencia con descarga, urgencia fecal, evacuaciones disminuidas de consistencia y dolor abdominal cólico.<sup>4</sup> No se ha demostrado un efecto carcinogénico hasta el momento.<sup>2</sup>

### *Fluoxetina y sertralina*

Estos fármacos han sido estudiados para tratamiento de obesidad, sin embargo, aún no han sido aprobados por la FDA. En 655 pacientes que recibieron fluoxetina a dosis de 60 mg/día durante 8 semanas perdieron 4 kg comparado con 0.6 kg en pacientes que recibieron placebo ( $p < .001$ ). La pérdida de peso máxima es a las 20 semanas, sin embargo, hay un aumento de peso al discontinuar el medicamento.<sup>2</sup>

### *Fenfluramina y dexfenfluramina*

Estos medicamentos bloquean la recaptura de la serotonina, y a la vez estimulan la liberación de serotonina en SNC y en plaquetas. Ya no están disponibles en el



mercado. La información a largo plazo en fenfluramina se limita a un estudio abierto. A 1 año en los que se reportó una pérdida de 8.2 kg comparado con 4.5 kg en quienes recibieron solo dieta. La información de dexfenfluramina es en base a un estudio doble ciego, placebo controlado en 256 pacientes que completaron un año de tratamiento con este fármaco en el que hubo una pérdida de peso de 9.8 kg comparado con 7.2 kg en quienes recibieron placebo ( $p < .001$ ).<sup>2</sup>

Estos fármacos fueron retirados del mercado de manera voluntaria en septiembre de 1997 por reportes de anomalías valvulares asintomáticas en 32% de los 271 pacientes que recibieron estos medicamentos.<sup>2</sup>

### Otros medicamentos

A pesar de que varios medicamentos han sido aprobados por la FDA como tratamiento para otras enfermedades (depresión, epilepsia) y no propiamente la obesidad, se han investigado como agentes para disminución de peso. Entre estos se encuentran la leptina, el factor ciliar neutrófico, los antagonistas de los receptores canabinoides, el topiramato y la zonisamida, así como también la cafeína, la efedra, y la metformina.<sup>1,4</sup>

La figura 1 muestra la pérdida de peso atribuida a los medicamentos comentados, en todos los estudios a largo plazo, doble ciego y placebo controlados.

La obesidad es una enfermedad multifactorial, crónica y compleja que está incrementando su prevalencia. La modificación del estilo de vida tiene un índice de éxito limitado como tratamiento de la enfermedad. Por lo tanto, los medicamentos utilizados en el tratamiento de la

obesidad tienen un papel definitivo junto con la dieta u el ejercicio para combatir la enfermedad.

Actualmente los medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de la obesidad son la sibutramina y el orlistat, los cuales se han asociado a una pérdida de peso mayor comparada con dieta. Además el porcentaje de pacientes que reciben tratamiento médico logran una disminución del 5-10% del peso corporal inicial. La pérdida de peso se ha asociado con mejoría de la presión arterial, de la sensibilidad de la insulina y de la dislipidemia. Múltiples fármacos están en estudio como tratamiento de la obesidad en el futuro.

### Referencias

1. **Thearle M, Aronne LJ.** Obesity and pharmacologic therapy. *Endocrinol Metab Clin* 2003; 32:
2. **Glazer G.** Long-term pharmacotherapy of obesity 2000. *Ach Intern Med* 2001; 161: 1814-1824.
3. **McTigue KM, Harris R, Hemphill B, Lux L, Sutton S, Bunton AJ, Lohr KN.** Screening and interventions for obesity in adults: Summary of the evidence for the preventive services task force. *Ann Intern Med* 2003; 139: 933-949
4. **Rivas-Vazquez RA, Rice J, Kalman D.** Pharmacotherapy of obesity and eating disorders. *Clin Psychopharmacology Update* 2003; 34: 562-566.
5. **Manson JE, Skerrett PJ, Greenland P, Vanitallie TB.** The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle.
6. **Dao HH, Frelut ML, Peres G, Bourgeois P, Navarro J.** Effects of a multidisciplinary weight loss intervention on anaerobic and aerobic aptitudes in severely obese adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004 Jul;28(7):870-8.
7. **Inge TH, Garcia V, Daniels S, Langford L, Kirk S, Roehrig H, Amin R, Zeller M, Higa K.** A multidisciplinary approach to the adolescent bariatric surgical patient. *J Pediatr Surg.* 2004 Mar;39(3):442-7; discussion 446-7.