

Tratamiento farmacológico de la obesidad

C. Tenorio Jiménez, C. Arana Molina, C. Novo Rodríguez
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Mensajes clave

- ▶ Actualmente disponemos de fármacos que son efectivos en la obesidad, pero no están financiados en España.
- ▶ Según los estudios, estos fármacos proporcionan un 5-10% de pérdida de peso comparado con placebo, siempre junto con medidas higiénico-dietéticas.
- ▶ Los ensayos clínicos de mayor duración con estos fármacos se sitúan en torno a los 4 años, por lo que su papel a largo plazo en una enfermedad crónica y multifactorial como es la obesidad aún está en discusión.

La obesidad es un problema crónico asociado a múltiples comorbilidades, que conlleva una disminución de la esperanza y la calidad de vida. Con frecuencia, la obesidad presenta resistencia al tratamiento dietético y, aunque éste inicialmente resulta efectivo, en la mayoría de los pacientes suele asociarse a nueva ganancia ponderal a medio y largo plazo.

Actualmente, la cirugía bariátrica se ha posicionado como uno de los principales tratamientos en la obesidad mórbida (índice de masa corporal [IMC] ≥ 40 kg/m²) y en la obesidad grado II (IMC ≥ 35 kg/m²) con comorbilidades; sin embargo, no está exenta de riesgos, y en la mayoría de los individuos con obesidad que acuden a nuestras consultas no puede realizarse. Por ello, se hace necesaria la adopción de medidas farmacológicas para su tratamiento.

La obesidad es una enfermedad cuya fisiopatología ha sido históricamente poco conocida; sólo en los últimos 15-20 años se han elucidado algunos de los mecanismos implicados en ella, lo que ha permitido finalmente elaborar herramientas terapéuticas.

De acuerdo con las guías de práctica clínica, los fármacos para la obesidad están indicados en pacientes con un IMC ≥ 30 kg/m² o con un IMC ≥ 27 kg/m² y al menos una comorbilidad asociada a la obesidad cuando han fracasado las medidas higiénico-dietéticas a los 6 meses de su inicio.

Según la Food and Drug Administration (FDA), para que estos fármacos sean considerados efectivos es necesario que

al cabo de 1 año se constate una diferencia superior al 5% de peso perdido respecto a placebo, y/o que al menos el 35% de los pacientes en tratamiento hayan perdido más del 5% de su peso.

Asimismo, como indican los últimos consensos, el tratamiento debería ser retirado o cambiado por otro fármaco si tras 3 meses de tratamiento no se ha perdido $>5\%$ del peso.

Todos estos fármacos han sido estudiados en adultos, y no están indicados en la gestación.

A continuación vamos a describir los fármacos disponibles en España, en orden cronológico de su aprobación.

Orlistat

El mecanismo de acción de este fármaco, disponible desde 1999, es la inhibición de las lipasas gastrointestinales, responsables de la absorción de grasa; con 120 mg 3 veces al día, el 30% de la grasa que se ingiere con la dieta no se absorbe. El mecanismo de acción de orlistat es local y, por tanto, no actúa sobre el sistema nervioso central.

Eficacia

En los ensayos clínicos, los sujetos que tomaron orlistat perdieron más peso el primer año de tratamiento (10,2 frente a 6,1%) y recuperaron significativamente menos peso durante el segundo año.

Respecto a sus efectos metabólicos, en estudios a 2 y 4 años orlistat disminuyó la resistencia a la insulina, los niveles de glucosa y la incidencia acumulada de diabetes frente a placebo. También ha demostrado un descenso del colesterol total, el colesterol LDL, los triglicéridos y la apolipoproteína B frente a placebo.

Efectos secundarios

Los más frecuentes son el meteorismo, las heces esteatorreicas, la diarrea, la urgencia defecatoria y el dolor abdominal. Son efectos secundarios de carácter leve-moderado y tienden a disminuir con el uso continuado. En los ensayos, los pacientes que tomaban orlistat presentaron niveles más bajos de vitaminas liposolubles (D, E y betacaroteno), fácilmente tratables con suplementación oral.

Bupropión/naltrexona

Disponible desde 2016. El mecanismo de acción del bupropión es la inhibición de recaptación de la dopamina y la serotonina, y el de la naltrexona es el antagonismo en los receptores de opioides.

Eficacia

Con la dosis de naltrexona 32 mg/bupropión 360 mg, el 48% de los pacientes consiguieron una reducción de al menos el 5% del peso corporal, frente al 16% de los pacientes que recibieron placebo. Junto con un programa intensivo de actividad física, en el grupo tratado con naltrexona/bupropión se logró una pérdida de peso del 9,3%, frente al 5,2% en el grupo placebo.

En cuanto al síndrome metabólico, en los pacientes tratados se observó una mejora en la circunferencia abdominal, la grasa visceral, el colesterol HDL, los triglicéridos y la hemoglobina glucosilada, en comparación con el grupo placebo.

Efectos secundarios

Los más comunes son las náuseas y los vómitos, el estreñimiento, la cefalea, el mareo, el insomnio y la boca seca.

Presenta interacciones farmacológicas con los inhibidores de la monoaminoxidasa, los opioides y los agonistas de los opioides. También debe evitarse el cese brusco en la toma de alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos y antiepilépticos. Está contraindicado en los pacientes con hipertensión arterial no controlada, epilepsia, bulimia, anorexia nerviosa y necesidad de narcóticos para controlar el dolor.

Liraglutida

Disponible desde 2016, es un agonista del receptor de GLP-1 usado en el tratamiento de la diabetes. En estudios llevados a cabo en animales, su administración periférica produce captación en las áreas del cerebro que regulan el apetito, incluido el hipotálamo.

Eficacia

La liraglutida ha demostrado una reducción de peso del 6-8%, en comparación con una pérdida ponderal del 2-2,6% obtenida con placebo.

Respecto a sus efectos metabólicos, ha demostrado una mejora en la circunferencia abdominal, los lípidos, la hemoglobina glucosilada y la presión arterial frente a placebo.

Efectos secundarios

Los más habituales son los síntomas gastrointestinales; además, liraglutida produce un aumento de la frecuencia cardíaca y una elevación reversible de la lipasa/amilasa. No debe administrarse en pacientes con pancreatitis o colecistitis, neoplasia endocrina múltiple o carcinoma medular de tiroides.

En nuestro medio, según el Consenso Ibérico (SEEO-SPEO) de 2018, liraglutida debería ser el fármaco de elección debido a la experiencia de uso, a su efectividad y a su seguridad demostrada.

Fármacos no disponibles en España

Pasemos a comentar brevemente algunos de los fármacos no disponibles en nuestro país:

Fentermina/topiramato

Fue aprobado por la FDA en 2012. Se cree que la fentermina reduce el peso a través del aumento de la liberación de noradrenalina y la disminución de su recaptación. El topiramato es un antiepiléptico que produce aversión a la comida y reducción de la ingesta. Quizá sea éste el fármaco más eficaz en el momento actual para la pérdida de peso. Está contraindicado en la hipertensión arterial no controlada y la enfermedad coronaria.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) denegó su comercialización por tener reservas sobre los efectos cardiovasculares del medicamento a largo plazo, en particular debido a la acción de la fentermina, que eleva la frecuencia cardíaca. En segundo lugar, también tenía reservas respecto a los efectos cognitivos y psiquiátricos a largo plazo del topiramato.

En Estados Unidos también se emplea la fentermina de forma aislada (aprobada por la FDA en 1959). Sólo se utiliza como tratamiento a corto plazo (3 meses), ya que no existen estudios de seguridad a largo plazo.

Lorcaserina

Este fármaco, aprobado por la FDA en 2012, es un agonista del receptor de la serotonina, que reduce el apetito a través de los receptores presentes en el hipotálamo (5-HT_{2c}). Produce una pérdida de peso del 3,6% añadida sobre placebo a 1 año. Además, un 47% de los pacientes perdieron

Evidencias en...

Tratamiento farmacológico de la obesidad

Fármaco	Nombre comercial	Dosis máxima	Eficacia en la dosis máxima* (%)	Duración máxima de los estudios (semanas)	Candidato ideal	Coste mensual (€)
Orlistat	Xenical® 120 mg, cápsulas Alli® 60 mg, cápsulas	360 mg/día	2,5-3,9	208	Hipercolesterolemia o estreñimiento	87,28 (28 días)
Naltrexona/bupropión	Mysimba® 8 mg/90 mg, pastillas	32 mg/360 mg	3,2-5,2	56	Adicciones (alcoholismo, tabaquismo) y/o depresión	129,97 (28 días)
Liraglutida	Saxenda® 3 mg, inyectable subcutáneo	3 mg	5,4-6	56	Falta de saciedad, diabetes o prediabetes, uso de otras medicaciones psiquiátricas	283,05
Fentermina/topiramato	Qsymia®, cápsulas, disponible en 4 dosis	15 mg/92 mg	8,7-9,3	108	Jóvenes con necesidad de supresión del apetito	NP
Fentermina	Adipex-P®, cápsulas o pastillas	15 mg	4,35	28	Jóvenes con necesidad de supresión del apetito	NP
Lorcaserina	Belviq® 10 mg/Belviq XR® 20 mg, pastillas	20 mg	3-3,6	52	Necesidad de supresión del apetito	NP

NP: no procede. *Porcentaje medio de pérdida de peso sobre placebo.

>5% de su peso corporal, frente al 20,5% de los del grupo control. Los efectos secundarios más frecuentes son la cefalea, el mareo, la boca seca, las náuseas y el estreñimiento. Hay que usarlo con precaución en individuos tratados con otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central.

La EMA denegó su comercialización por las reservas suscitadas en relación con la posible aparición de valvulopatías, síndrome serotoninérgico o síntomas depresivos.

Bibliografía

- Kumar RB, Aronne LJ. Pharmacologic treatment of obesity. 2017 Aug 7. En: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., eds. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279038/>
- Lecube A, Freitas P, Monereo S, Souto S, Tinahones F. Consenso Ibérico sobre el tratamiento farmacológico de la obesidad en el adulto: Posicionamiento de las Sociedades Española y Portuguesa para el Estudio de la Obesidad (SEEDO-SPEO) 2018. Disponible en: https://www.seedo.es/images/site/notas/prensa/consenso_SEEDO-SPEO_rueda_prensa_12_julio.pdf
- Saunders KH, Umashanker D, Igel LI, Kumar RB, Aronne LJ. Obesity pharmacotherapy. *Med Clin North Am.* 2018; 102(1): 135-148.

Práctica clínica

- En resumen, si nos decidimos a iniciar un tratamiento farmacológico en pacientes con obesidad de manera concomitante a medidas higiénico-dietéticas, debemos seleccionar el fármaco adecuado en función de las características del paciente y sus comorbilidades, y realizar un seguimiento de la respuesta al tratamiento y los posibles efectos secundarios.