



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

Angélica María Pablo Velázquez

*Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud, Unidad Santo Tomás
Instituto Politécnico Nacional
pabvelang@gmail.com*

Ricardo García López

*Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud, Unidad Santo Tomás
Instituto Politécnico Nacional
jvhstp@gmail.com*

Gerardo Leija Alva

*Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud, Unidad Santo Tomás
Instituto Politécnico Nacional
gleija@ipn.mx*

Abstract

La obesidad es una enfermedad que está originada por múltiples factores desde los genéticos hasta los sociales y económicos. En México el problema del sobrepeso y la obesidad ha crecido de 71.3 a 75.2 en sólo 6 años, con 3 de cada 4 personas adultas del país actualmente viviendo con este problema de salud. Con la intención de contrarrestar esta enfermedad, los especialistas proponen una intervención integral la cual implica la modificación del estilo de vida, incluyendo la dieta y el aumento de la actividad física, y como eje central de este tratamiento se encuentra el farmacológico. De todos los medicamentos que se han creado solo cinco son los medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos para el tratamiento a largo plazo de la obesidad: orlistat, fentarmina/topiramato de liberación prolongada, lorcarserina, naltrexona/bupropión de liberación prolongada. En México solo dos son los que se han aprobado ya que han demostrado su eficacia y seguridad. En este artículo revisaremos la eficacia y seguridad de cada uno de los medicamentos que se han utilizado para el tratamiento de la obesidad en el mundo y en el país.



Palabras clave: obesidad, tratamiento farmacológico, orlistat, liraglutida y lorcaserina.

Obesity is a disease that is caused by multiple factors ranging from genetic to even social and economic ones. In Mexico the issues with overweight and obesity have grown from 71.3 to 75.2 in just 6 years, with 3 out of every 4 adults in the country currently live with this health problem. With the intention of counteracting this disease, specialists propose a comprehensive intervention which involves modifying lifestyles, including diet and increased physical activity, with pharmacological treatment being the center of it all. Of all medications that have been created, only five are approved by the United States Food and Drug Administration for the long-term treatment of obesity: orlistat, phentarmine/topiramate extended-release, lorcaserine and delayed release naltrexone/bupropion. In Mexico only two of those have been approved as they have demonstrated their efficacy and safety. In this article, we will review the efficacy and safety of each of the medications that have been used to treat obesity both in the world and within the country.

Key words: obesity, pharmacological treatment, orlistat, liraglutide and lorcaserin.

La obesidad es una epidemia que continúa expandiéndose en el mundo. En el 2010, se estimaba que uno de cada cinco adultos tenía obesidad (21%) dentro de los países que componen la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE, 2017); mientras que en el año 2016 se estima que uno de cada cuatro adultos tiene obesidad (24%), esto, en datos concretos, equivale a un incremento de 50 millones más de personas obesas en países de la OCDE. (OCDE, 2019).

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en

kilogramos entre el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2) (OMS, 2020).

En el caso de los adultos, la OMS define el sobrepeso y la obesidad como se indica a continuación:

- a) Sobrepeso: IMC igual o superior a 25.
- b) Obesidad: IMC igual o superior a 30.

Posteriormente, cada de cinco unidades se determina los diferentes grados de obesidad, en otras palabras: 1) “obesidad grado 1” igual a un IMC entre 30-34.9 kg/m^2 , 2) “obesidad grado 2” igual a un IMC entre 35-39.9 kg/m^2 , 3) “obesidad grado 3” = IMC > 40 kg/m^2 .

El IMC proporciona la medida más útil del sobrepeso y la obesidad en la población, pues es la misma para ambos sexos y para los adultos de todas las edades. Sin embargo, hay



que considerarla como un valor aproximado porque puede no corresponderse con el mismo nivel de grosor en diferentes personas. (OMS, 2020).

La obesidad, igualmente, es un serio problema de salud pública debido al costo personal y social en el tiempo presente y a futuro relacionado con los ámbitos:

- a) Económico-financiero: (costo de atención médica, incremento del presupuesto sanitario, ausentismo del trabajo, reducción de oportunidades de empleo, etc.),
- b) Sanitario: debido a las enfermedades relacionadas (cardiopatías, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, ciertos tipos de cáncer, apnea de sueño, artrosis, depresión, etc.), la reducción de la calidad de vida y muerte prematura.
- c) Educativo: (acoso escolar, ausentismo escolar, disminución del rendimiento escolar, etc.) (OCDE, 2019).

Según estimaciones recientes de la OMS a nivel mundial:

- a) En 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos.
- b) En 2016, el 39% de los adultos de 18 o más años (un 39% de los hombres y un 40% de las mujeres) tenían sobrepeso.
- c) En general, en 2016 alrededor del 13% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesos.
- d) Entre 1975 y 2016, la prevalencia mundial de la obesidad se ha casi triplicado.

A nivel mundial, el sobrepeso y la obesidad están vinculados con un mayor número de muertes que la insuficiencia ponderal.

A nivel nacional, en 2018, el porcentaje de adultos de 20 años y más con sobrepeso y obesidad fue de 75.2% (39.1% sobrepeso y 36.1% obesidad), porcentaje que en 2012 fue de 71.3% (ENSANUT, 2018).

Se han establecido las condiciones que han favorecido el crecimiento de la obesidad en los últimos años. (Malo-Serrano, Castillo y Pajita, 2017), entre los que se encuentran:

- a) Alimentación: el alto consumo de los productos ultrapocados se ha vinculado con el aumento de peso corporal.
- b) El aumento de consumo de bebidas azucaradas y el aumento de diabetes.
- c) La publicidad y propaganda que ha determinado el aumento de consumo de los productos mencionados anteriormente.
- d) Por lo que se genera un ambiente obesogénico.
- e) La insuficiente actividad física de la población.

La respuesta mundial va encaminada a realizar cambios de hábitos alimentarios y de actividad física, que está condicionada por el ambiente obesogénico.

En la "Estrategia Mundial OMS sobre Regímenes Alimentarios, Actividad Física y Salud", adoptada por la Asamblea Mundial de la Salud en 2004, se describen las medidas necesarias para respaldar las dietas sanas y la actividad física periódica. (OMS, 2020).

Asimismo, la OMS ha creado el Plan de Acción Mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020, que tiene por objetivo cumplir los compromisos de la Declaración Política de las



Naciones Unidas sobre las enfermedades No Transmisibles, que recibió el respaldo de los Jefes de Estado y de Gobierno en 2011. (OMS, 2020).

Para enfrentar el problema de la obesidad, se conocen diversas estrategias como programas integrales de control de peso, que a menudo incluyen una combinación de actividad física, dieta e intervención psicológica para la modificación del estilo de vida y en algunos casos, intervenciones farmacológicas (CENETEC, 2012, 2018a) y quirúrgicas. (CENETEC, 2018b, 2018c).

El método clínico para evaluar la obesidad comúnmente se basa en el Índice de Masa Corporal (IMC), pero se recomienda que incluya otros indicadores como la Circunferencia de Cintura (CC) y el Porcentaje de Grasa Corporal (%GC). Sin embargo, la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento del Sobrepeso y Obesidad Exógena (GPC-DxTxSOE) determinan un valor para “obesidad grado 1” igual a un IMC entre 25-34.9 kg/m² para mexicanos de talla baja (menor a 1.60 metros en el hombre adulto y menor de 1.50 metros en la mujer adulta) y las otras categorías mantienen el punto de corte recomendado por la OMS. De acuerdo con la GPC-DxTxSOE la circunferencia de cintura se recomienda medir en personas con un IMC entre 25-35 kg/m² para evaluar la cantidad de adiposidad abdominal y sus riesgos asociados, esta medición se considera innecesaria en individuos con un IMC > 35 kg/m².

En población mexicana, la CC no debe superar los 90 centímetros en hombres y 80 centímetros en mujeres para descartar una posible obesidad central de alto riesgo. Por último, el porcentaje de grasa corporal se

recomienda realizar mediante básculas de impedancia bioeléctrica, en este caso la GPC-DxTxSOE no establece un punto de corte, aunque la bibliografía especializada establece como punto de corte un valor mayor al 25-30% de grasa corporal en la composición física de hombres y mayor al 30-35% de grasa corporal en la composición física de mujeres para determinar obesidad.

La base del tratamiento para la obesidad es una alimentación sana, equilibrada y realizar equilibrio físico: es decir, un cambio de estilo de vida. Desafortunadamente, esto no se logra en un grupo de pacientes, por lo tanto requieren tratamiento farmacológico para resolver su problema. Sin embargo; la seguridad, eficacia, abuso y efectos adversos han sido motivo para el retiro de ciertos fármacos del mercado como la sibutramina. Por lo tanto, los organismos reguladores han establecido requisitos estrictos para la aprobación de un fármaco para la obesidad. (Álvarez, 2012).

En este artículo revisaremos la eficacia y seguridad de cada uno de los medicamentos que se han utilizado para el tratamiento de la obesidad en el mundo y en el país.

Desarrollo

Con respecto a su tratamiento, se recomienda la pérdida de peso de por lo menos el 5% inicial, lo que se asocia a disminución en las concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA1c, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos (TAG), presión arterial y reducción en el riesgo de desarrollar DM2 (Ferreira-Hermosillo, Salame-Khouri y Cuenca-Abruch., 2018).



En general, las guías de tratamiento recomiendan iniciar con cambios en el estilo de vida, los cuales incluyen tres estrategias:

- a) Cambios en el comportamiento (terapia conductual).
- b) Cambios dietéticos para reducir la ingesta de alimentos (se recomienda, por lo menos, la disminución de 500 kcal del consumo inicial por día).
- c) Incremento de la actividad física (por lo menos de 150 minutos de ejercicio aeróbico por semana).

Se ha propuesto que el manejo de la obesidad debe realizarse de forma integral, con intervenciones psicológicas, nutricionales, farmacológicas e incluso quirúrgicas en casos seleccionados. (Ferreira-Hermosillo et al, 2018).

El tratamiento convencional para la obesidad incluye dieta y ejercicio, así como intervenciones quirúrgicas; sin embargo, estos métodos tienen sus limitaciones, por lo que es necesario disponer de fármacos que coadyuven en el tratamiento y para mantener las pérdidas de peso en el largo plazo. (Alarcón-Sotelo et al, 2018).

La GPC-DxTxSOE recomienda iniciar farmacoterapia en aquellas personas con un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ o un IMC de 27 -29.9 kg/m^2 con comorbilidades, tales como hipertensión, diabetes o dislipidemia, que no han logrado perder al menos el 5% de su peso corporal total a los 3 ó 6 meses tras una adecuada intervención de cambios en el estilo de vida.

El tratamiento farmacológico va dirigido a los siguientes objetivos: reducir el apetito, alterar la absorción de nutrientes o incrementar la termogénesis (Mancillas-Adame y Morales-

González, 2004). Aún con tratamiento farmacológico se debe continuar con los cambios en el estilo de vida, porque de no hacerlo, la pérdida de peso es menor (Dao, Frelut, Peres Bourgeois y Navarro, 2004).

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. (Mancillas-Adame y Morales-González, 2004).

Las guías y requerimientos de la FDA (Food and Drug Administration / Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) para la aprobación de fármacos para la obesidad recomiendan que se debe producir una pérdida de peso a un año mayor del 5% en relación con el placebo y al menos 35% de éxito. (Gurza-Morales, 2011).

Londoño-Lemos (2012) propuso clasificar a las hormonas y fármacos empleados en el tratamiento de la obesidad de acuerdo con su mecanismo de acción de la siguiente forma:

- 1) Disminución de la absorción de lípidos.
- 2) Reducción de la ingesta de energía.
- 3) Reducción de la masa o grasa corporal.
- 4) Disminución de la diferenciación y la proliferación de preadipocitos.
- 5) Disminución de la lipogénesis y aumento de los lípidos.

En el 2012, los fármacos aprobados por la FDA eran:



a) A corto plazo (menos de 12 semanas): fentermina y dietilpropión.

b) Largo plazo: Orlistat

Los tratamientos farmacológicos para la pérdida se enfocan en tres mecanismos: (Alarcón-Sotelo et al, 2018):

1. Disminución en la ingesta de alimentos o de la absorción de nutrientes.
2. Aumento en el gasto energético en reposo o relacionado con la actividad física.
3. Modulación de adipocitos.

Actualmente, la FDA y la GPC-DxTxSOE han aprobado cinco medicamentos contra la obesidad en adultos que presentan obesidad (Alarcón-Sotelo et al, 2018; Londoño-Lemos, 2017):

1. Orlistat: es un fármaco que altera la digestión de grasas mediante la inhibición de lipasa pancreática y gástrica.
2. Liraglutida, es un fármaco análogo agonista del receptor del Péptido Similar al Glucagón tipo 1 (GLP-1).
3. Combinación fentermina/topiramato de acción prolongada. El primer componente es un agente liberador de norepinefrina, el segundo es un modulador del receptor GABA.
4. Combinación naltrexona/bupropión. El primer componente es un antagonista de opioides; el segundo es un inhibidor de recaptura de dopamina y norepinefrina.
5. Lorcaserina, agonista selectivo del receptor 2C de la serotonina (5-HT_{2c}).

A continuación se detalla el desarrollo de los principales fármacos empleados en el tratamiento de la obesidad.

Gutt en el 2009 mencionó la existencia de fármacos que fueron aprobados para el tratamiento de la obesidad y otros que fueron utilizados en otras indicaciones médicas y que favorecen el descenso de peso, si bien hasta ese momento no habían sido aprobadas como fármacos para el tratamiento de la obesidad. La revisión de Gutt se centró en tres fármacos aprobados para el tratamiento de la obesidad para uso a largo plazo: orlistat, sibutramina y rimonabant (Gutt, 2009).

Orlistat. El orlistat, es un fármaco que inhibe la lipasa pancreática y produce mala digestión de la grasa ingerida, con la consecuente pérdida fecal de más del 30% de ésta, ha demostrado que logra reducir 8% a 10% del exceso de peso a un año, en conjunto con la dieta, en comparación con el placebo (6%) (Heck, Yanovski y Calis, 2000; Gurza-Morales, 2011). El orlistat fue aprobado en 1998 por la FDA para el tratamiento de la obesidad en compañía de una dieta reducida en calorías supervisada por el médico. En 2006 se convirtió en el único fármaco de venta libre comercializado con este propósito. (Hauptman, 2000).

La tetrahidrolipstatina (orlistat) actúa a un nivel fisiológico completamente distinto, disminuyendo la absorción de los triglicéridos de cadena larga y aumentando de este modo la eficacia de una dieta moderadamente hipocalórica, sin modificar ni la sensación de hambre/saciedad ni el gasto energético. Se trata de una sustancia procedente en estado natural del hongo *Streptomyces toxytricini*, que se sitúa en la parte externa de las emulsiones lipídicas intestinales, por lo que se expone de forma directa a la acción de la lipasa



pancreática y bloquea su acción. De esta manera, impide la hidrólisis de un 30% de los triglicéridos de cadena larga a ácidos grasos y monoglicéridos, por lo que no pueden formarse micelas grasas solubles por efecto de las sales biliares y se limita su absorción por los vasos linfáticos del tracto digestivo. Al disminuir la absorción de los triglicéridos, disminuye la litogénesis y promueve a su vez la lipólisis. (Cuatrecasas y Formiguera, 2000).

El hecho de que inhiba especialmente la lipasa pancreática y, menos, la lipasa gástrica, la carboxil-éster-lipasa, y la fosfolipasa A2, permite que las concentraciones de fosfolípidos y acilgliceroles, esenciales para el mantenimiento de membranas celulares, no se modifiquen. (Cuatrecasas y Formiguera, 2000).

La mayoría de los pacientes obesos tributarios de tratamiento farmacológico tiene una importante comorbilidad asociada: el síndrome metabólico. En este sentido, el tratamiento con orlistat representa un importante elemento coadyuvante para las enfermedades asociadas a la obesidad. Sólo mediante la pérdida de peso, sino gracias también a la mejora del perfil lipídico y glucémico, permite una significativa reducción de los factores de riesgo cardiovascular modifiquen. (Cuatrecasas y Formiguera, 2000).

El uso de orlistat se relaciona con molestias gastrointestinales, entre ellas: flatulencia, esteatorrea, diarrea e incontinencia fecal con escurrimiento de grasa, así como malabsorción de vitaminas liposolubles, por lo que se requiere un complemento de éstas durante la terapia. Finalmente el orlistat puede interferir en la absorción de medicamentos como warfarina, ciclosporina, amiodarona, medicamentos antiepilépticos y levotiroxina.

Está contraindicado en pacientes con alteraciones gastrointestinales previas (síndromes de malabsorción), embarazo o colestasis, y se sugiere utilizarlo con precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica o riesgo de coledocolitiasis. (Gurza-Morales, 2011; Halpem B. y Halpem A., 2015; Álvarez, 2012).

Sibutramina. Originalmente la sibutramina fue desarrollada como antidepresivo pero fue inefectivo; sin embargo, este fármaco reduce el peso corporal y el apetito e incrementa la saciedad. (Londoño-Lemos, 2012). El mecanismo de acción de la sibutramina consistía en suprimir el apetito dado que inhibía la recaptación de monoaminas, noradrenalina en un 73% y serotonina en un 54%, a nivel de SNC, y actuaba a nivel periférico aumentando la lipólisis por su mecanismo adrenérgico (Snow, Barry y Fitterman, 2005). Fue aprobada por la Food and Drugs Administration (FDA) en el año 1997 y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en el año 1999. Se le consideraba un fármaco para uso a largo plazo tanto para el descenso de peso como para el mantenimiento del descenso de peso (Yanovski S. Z. y Yanovski J.A., 2002). Los efectos adversos incluyeron constipación, incremento de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca, boca seca y dolor de cabeza. La EMA en el 2008 detectó fallas en la seguridad del fármaco, por lo cual suspendió la licencia de la sibutramina y fue prohibida en 2010. La sibutramina incrementa el riesgo de ataques al corazón no fatales. (Londoño-Lemos, 2012).

Rimonabant. En el 2006, la EMA aprobó el primer fármaco que bloquea el sistema endocannabinóide (EC), el rimonabant. La sobreestimulación del sistema EC produce obesidad (Gutt, 2009). El sistema EC modula



la ingesta de alimento y el metabolismo energético a diferentes niveles, comenzando con los receptores del sistema gastrointestinal para regular la recompensa en el cerebro. El rimonabant es un potente antagonista selectivo del receptor canabinoide del cerebro CB1 y fue indicado para el tratamiento de la obesidad. El rimonabant no fue aprobado por la FDA en Estados Unidos, debido a que se observó en los pacientes que lo tomaban se incrementaban los eventos adversos psiquiátricos, incluyendo el suicidio. En el 2008 fu retirado del mercado debido especialmente a sus efectos adversos de tipo psiquiátrico, considerados más relevantes que sus efectos benéficos. (Londoño-Lemos, 2012).

Los tratamientos actuales y emergentes para el control médico de la obesidad incluyen medicamentos, dietas bajas en calorías y suplementos dietéticos, intervenciones conductuales, y aun los métodos no invasivos endoscópicos y la cirugía bariátrica. Gurza-Morales en el 2011 propuso dos nuevas fronteras en el control médico de la obesidad: nuevos fármacos como la lorcaserina, las combinaciones de bupropión y naltrexona, y fentermina y topiramato; y b) procedimientos menos invasivos como los balones y la funda duodenal. (EndoBarrier) (Gurza-Morales, 2011).

Lorcaserina. La lorcaserina es un agonista de los receptores 5HT_{2C}. El receptor de serotonina modula la reducción de la ingesta de alimento y el aumento de gasto energético. Este producto requiere la vigilancia de aparición de valvulopatías por el antecedente en 1997 con el producto fenfluramina (con efecto en los receptores 2B. Los efectos secundarios son náusea, cefalea y mareos, pero la seguridad y tolerancia parecen aceptables. La pérdida de peso es moderada, con una superioridad de 4.8% y 4% respecto del

placebo en las series publicadas (Gurza-Morales, 2011).

La lorcaserina es un agonista selectivo del receptor 2C de la serotonina (5-HT_{2C}), que se expresan en el SNC específicamente en áreas que se han relacionado con el control del humor y la cognición; así como en el núcleo del tracto solitario, los núcleos dorsomedial y paraventricular del hipotálamo y la amígdala, las cuales se han relacionado con la regulación del apetito (Smith et al, 2008). Su mecanismo de acción es incrementar la actividad de las neuronas de POMC. La lorcaserina tiene actividad selectiva y esto imita el riesgo de alteraciones valvulares, tal como se ha reportado en estudios *in vivo* en ratas y en estudios clínicos en seres humanos (Ferreira-Hermosillo, *et al*, 2018).

La lorcaserina, junto con la modificación del estilo de vida, fue aprobada por la FDA en el 2012 para el control de peso. Se comercializa en E.U. desde 2013 (Higgins, Fletcher y Shanahan, 2020).

Respecto a su perfil de seguridad, los efectos adversos más observados en pacientes tratados con lorcaserina son: cefalea, infecciones respiratorias superiores, nasofaringitis, náusea y mareo; estos disminuyen con el tiempo. Como efectos adversos graves se reportó dolor torácico de origen no cardíaco y colelitiasis (Ferreira-Hermosillo et al, 2018).

Se recomienda precaución con el uso concomitante de otros medicamentos que afectan la vía serotoninérgica como triptanos, inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, inhibidores de la recaptura de serotonina/noradrenalina, dextrometorfano, antidepresivos tricíclicos, bupropión, litio y



tramadol. Su uso está contraindicado en el embarazo, enfermedad renal o hepática severa. (Ferreira-Hermosillo et al, 2018).

Un número significativo de estudios también ha demostrado que la lorcaserina altera los comportamientos relacionados con el uso de drogas y la adicción, en roedores y primates no humanos. Los resultados de ensayos clínicos y estudios de laboratorio experimentales con lorcaserina describen los efectos en una variedad de otros comportamientos y funciones fisiológicas como: dejar de fumar, la autoadministración de cocaína y las respuestas conductuales y cerebrales a las señales de comida. Por lo tanto, la lorcaserina puede tener potencial terapéutico para una variedad de trastornos y afecciones más allá de la obesidad. (Higgins et al, 2020)

Bupropión/naltrexona. La combinación de naltrexona/bupropión fue aprobada por la FDA en septiembre de 2014 y en 2015 por la EMEA. Este medicamento es útil para las personas que manifiestan deseos de comer permanentemente (craving), lo cual está asociado al desarrollo de la obesidad; pues se demostró que se disminuyen estas ansias de comer; debido a que ambos componentes actúan sobre el sistema de recompensa y adicionalmente sobre los centros del hambre en el hipotálamo. (Alarcón-Sotelo et al, 2018; Londoño-Lemos, 2012).

Es una combinación de dos medicamentos conocidos con efectos en la reducción de peso. Aumentan la activación de la POMC (proopiomelanocortina) por el bupropión y la inhibición de la supresión contrarreguladora de las endorfinas por la naltrexona. La combinación produce pérdida de peso aceptable de 7.3% y 7.8% superior al placebo a un año. (Gurza-Morales, 2011).

El bupropión es un inhibidor de la recaptura de dopamina/norepinefrina inicialmente prescrito como antidepresivo y para el cese del tabaquismo, pero también demostró efectos en relación con la pérdida de peso, esto secundario a la estimulación de las neuronas POMC hipotalámicas, con lo que disminuye la ingesta de alimentos y aumenta el gasto energético al incrementar la termogénesis mediante la secreción de melanocortina predominantemente hormona estimulante α -melanocito (α -MHS). La naltrexona es un antagonista del receptor de opioide, prescrito para tratar la dependencia al alcohol y para disminuir los antojos a través de la supresión de la acción de la β -endorfina en las vías de recompensa dopaminérgica (Alarcón-Sotelo et al, 2018).

Los efectos adversos asociados con la administración de naltrexona/bupropión incluyen náusea, vómito, mareo, cefalea, estreñimiento, boca seca e insomnio. Además el medicamento se ha asociado con elevación transitoria de la presión arterial, por lo que se recomienda monitoreo constante de la misma. (Alarcón-Sotelo et al, 2018).

Fentermina/topiramato. La FDA en 2012 aprobó la combinación fija de liberación controlada de fentermina/topiramato como tratamiento a largo plazo de la obesidad (Alarcón-Sotelo et al, 2018). En México se comercializan por separado. La combinación fue aprobada para su uso en adultos con un índice de masa corporal (IMC) de 30 o más o en adultos con un IMC de 27 o mayor que tienen al menos una enfermedad relacionada con el peso, como hipertensión, diabetes tipo 2 o dislipidemia. Ambos medicamentos reducen el apetito e incrementan la termogénesis (Londoño-Lemos, 2012).



Es la combinación de dos fármacos ya aprobados, uno para la pérdida de peso y otro para la migraña. La combinación se ha estudiado en tres dosis diferentes, todas más bajas que las empleadas para su uso individual. Los resultados son muy favorables y se ha obtenido más el 12% de superioridad frente a placebo en un año. Los efectos adversos reportados con el tratamiento con fentermina/topiramato fueron parestesias, boca seca, insomnio, constipación, disgeusia y mareo. (Gurza-Morales, 2011; Ferreira-Hermosillo, 2018).

La fentermina es un inhibidor del apetito y actúa liberando noradrenalina y dopamina, químicamente similar a la amfetamina. Fue probado por la FDA para uso a corto plazo por potencial abuso. Tiende a desarrollar tolerancia, por lo que es necesario aumentar la dosis con el tiempo. Los efectos adversos: estimulación del SNC, cefalea, insomnio, palpitaciones, taquicardia, aumento de la presión arterial y hemorragia intracraneal. (Álvarez, 2012).

El topiramato es un agonista GABA que se aprobó inicialmente para el tratamiento de la migraña y epilepsia. Induce la supresión del apetito mediante la modulación de canales dependientes de voltaje, incrementa la actividad de los receptores GABA-A, inhibe receptores glutamato AMPA/kainato y la actividad de anhidrasa carbónica; incluso, en diversos estudios se demostró la capacidad del topiramato para inhibir los antojos compulsivos y el comportamiento adictivo. (Alarcón-Sotelo et al, 2018).

Liraglutida. Es un agonista de larga acción del péptido similar a glucagón 1 (GLP-1), que inicialmente se aprobó como tratamiento de segunda línea contra la diabetes mellitus tipo 2, y en diciembre de 2014 se aprobó para tratamiento de la obesidad con al menos una

comorbilidad relacionada con la misma, como hipertensión, diabetes o dislipidemia. Las incretinas son péptidos responsables de la liberación postprandial de insulina por parte de las células beta pancreáticas, así como inhibición de la liberación de glucagón por parte de las células alfa. Este mecanismo forma parte del eje enteropancreático y ayuda a la preservación de la célula beta (Ferreira-Hermosillo, 2018).

El GLP-1 es una incretina endógena que se secreta en las células L del intestino en respuesta a la ingesta de alimentos que estimula la liberación de insulina, inhibe la secreción de glucagón y gluconeogénesis con lo que se reducen las concentraciones séricas de glucosa. Incluso, retrasa el vaciamiento gástrico e incrementa la saciedad mediante la estimulación de las neuronas POMC en el hipotálamo (Müller et al, 2019; Alarcón-Sotelo et al, 2018).

La homología estructural de la liraglutida con el GLP-1 es de 97%, a diferencia del GLP-1 que tiene una vida media de 1 – 2 minutos, la liraglutida administrada por vía subcutánea tiene una vida media de 13 horas al resistir a la degradación por las dipeptidilpeptidasas tipo 4. El mecanismo de acción, en relación a la pérdida de peso, de la liraglutida es mixto, ya que regula el apetito a nivel del SNC y por otro lado, retrasa e vaciamiento gástrico, causando saciedad (Alarcón-Sotelo et al, 2018).

La liraglutida reduce la ingesta de alimentos, promueve la pérdida de peso y mejora los índices de función metabólica en ambos animales. Se propone que estos efectos se deban a acciones de GLP-1 en vías periféricas (vagales) y centrales que afectan la ingesta de alimentos y metabolismo a través del cerebro posterior y activación hipotalámica, así como aquellas áreas del



cerebro asociadas con la motivación y procesos de recompensa. Actualmente la opción de tratamiento más efectiva es la cirugía bariátrica. Sin embargo, muchas personas no son candidatas ideales para cirugía y se beneficiarían de tratamientos médicos no invasivos. Por lo tanto, la liraglutida produce una pérdida de peso significativa en humanos, con y sin diabetes tipo 2, mientras produce efectos secundarios mínimos y por lo tanto, es una opción de tratamiento atractiva. (Ladenheim, 2015).

Los efectos adversos más frecuentes fueron náusea y vómito leve a moderado que afectan a 40% de los pacientes que reciben el fármaco, así como diarrea o estreñimiento, hipoglucemia, cefalea, dispepsia, fatiga, mareo y dolor abdominal; los efectos adversos graves son pancreatitis, dolor precordial y bronquitis. Además, en 34% de los pacientes incrementa la frecuencia cardiaca hasta 10 pm y en 5% 20 lpm en reposo, en 6% causa taquicardia en reposo > 100 lpm, por lo que se debe suspender en caso de taquicardia sostenida. No deben combinarse análogos de GLP-, ni prescribirse en pacientes que reciben insulina. (Alarcón-Sotelo et al, 2018).

Conclusión

En la Norma Oficial Mexicana para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad (NOM-008-SSA3-2017) se consigna que la intervención sobre este problema de salud pública, deberá contar con un respaldo científico en investigación clínica, especialmente de carácter individualizado en la dieta-terapia, psicoterapia, farmacoterapia, en la actividad física y el tratamiento médico-quirúrgico. En este sentido, en el presente trabajo se ha realizado un recorrido sobre los principales fármacos que han demostrado ser útiles para regular la acumulación de grasa, Se realiza una descripción sintética de los

componentes químicos de cada fármaco, así también como la vía de acción y sus efectos adversos. La comprensión de cuáles son los mecanismos que están involucrados en todo el sistema hambre y saciedad has sido de mucha utilidad para poder generar fármacos que regulen parte del proceso de gasto energético. El consumo de estos se hace necesarios en casos de obesidad mórbida, ya que en estas personas la intervención nutricional, de actividad física psicológica son insuficientes. Además, la utilización de fármacos con esta población puede evitar que se llegue algún tipo de cirugía, la cual, se considera la última opción para ayudar a las personas con una obesidad muy grave.

Ferreira y colaboradores menciona que la Administración de Alimentos y medicamentos de los EUA (FDA, Food and Drug Administration), autorizó el uso de cinco fármacos para el tratamiento de obesidad: Orlistat, Lorcaserina, Naltrexona / bupropion, Fentermina / topiramato y Liraglutida. Mientras que, en México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) únicamente ha aprobado el Orlistat y a Liraglutida para el tratamiento contra la obesidad. Esta situación coloca un reto para el tratamiento de esta problemática. En los casos de la obesidad no mórbida el tratamiento farmacológico en conjunto con el nutricional, psicológico y de activación física logra resultados efectivos en la reducción de la grasa corporal y mientras se consume el fármaco los pacientes cambian sus hábitos alimentarios y de actividad física de tal forma que pueden en corto plazo dejar de consumir el fármaco y continuar con su control de peso con el estilo de vida saludable. Sin embargo, en la obesidad mórbida esto no es posible, se requiere que el paciente utilice el fármaco inicialmente y ya que se logra un equilibrio metabólico, las intervenciones nutricionales



psicológicas y de activación física podrán coadyuvar para primero llevar a la persona a un peso que disminuya el riesgo de complicaciones severas. El problema es que muchos de estos pacientes tienen otras alteraciones lo que complica la decisión de los médicos para escoger el fármaco más adecuado. Es muy importante que se realicen más trabajos de investigación para encontrar fármacos que apoyen a los millones de personas que tienen esta condición de salud y que requieren de tratamientos eficaces y efectivos.

Referencias

Alarcón-Sotelo, A.; Gómez-Romero, P.; De Regules-Silva, S.; Pardinás-Llargo, M. J.; Rodríguez-Weber F. L. y Díaz-Greene, E. J. (2018). Actualidades en el tratamiento farmacológico a largo plazo de la obesidad. ¿Una opción terapéutica? *Med In Mex* 34; 946 – 958.

Alvarez V. V. (2012). Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Rev Med Clin Condes* 23; 173 – 179.

CENETEC (2012). Guía de Práctica Clínica. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Sobrepeso y la Obesidad Exógena [en línea]. Recuperado el día 30 de mayo de 2018 de, http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/046_GPC_ObesidadAdulto/IMSS_046_08_EyR.pdf

CENETEC (2018a). Diagnóstico y Tratamiento del Sobrepeso y la Obesidad Exógena. Guía de Práctica Clínica. México: CENETEC. Recuperado el día 3 de enero de 2019 de, <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-046-18/ER.pdf>

CENETEC (2018b). Tratamiento Quirúrgico del Adolescente con Obesidad Mórbida. Guía de práctica clínica. México: CENETEC. Recuperado el día 2 de enero de 2019 de, <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-050-08/ER.pdf>

CENETEC (2018c). Tratamiento Quirúrgico del Paciente Adulto con Obesidad Mórbida. Guía de práctica clínica (2018). México: CENETEC. Recuperado el día 2 de enero de 2019 de, <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-051-18/ER.pdf>

Cuatrecasas G. y Formiguera X. (2000). Recomendaciones para el uso clínico de orlistat en el control de la obesidad. *Endocrinología y Nutrición* 47, 161 – 164.

Dao H. H., et al. (2004) Effects of a multidisciplinary weight loss intervention on anaerobic and aerobic aptitudes in severely obese adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28, 870- 878.

ENSANUT. (2018). Presentación de resultados. https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doc/ctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf

Ferreira-Hermosillo A., Salame-Khoury L. y Cuenca-Abruch D. (2018). Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 56, 395 – 409.

Gurza-Morales L. I. (2011). Novedades en el tratamiento médico de la obesidad. *Rev Gastroenterol Mex* 76, 4 – 7.

Gutt S. (2009). Tratamiento farmacológico de la obesidad. Abordaje farmacológico. *Rev Hosp Ital B. Aires* 29, 10 – 16.

Halpem B. y Halpem A. (2015). Safety assesment of FDA-approved (orlistat and lorcaserin) anti-obesity medications. *Expert Opin Drug Saf* 14, 305 – 315.

Hauptman J. (2000). Orlistat: selective inhibition of caloric absorption can affect long-term body weight. *Endocrine* 13, 201 – 206.



Heck A. M., Yanovski J. A. y Calis K.A. (2000). Orlistat, a new lipase inhibitor for the Management of obesity. *Pharmacotherapy* 20, 270 – 279.

Higgins, G.A., Fletcher P.J. y Shanahan W.R. (2020). Lorcaserin: A review of its preclinical and clinical pharmacology and therapeutic potential. *Pharmacology & Therapeutics* 205, 107417

Ladenheim E. E. (2015). Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug Design, Development and Therapy* 9, 1867 – 1875.

Londoño-Lemos, M. E., (2012). Tratamiento farmacológico contra la obesidad. *Rev Colomb Cienc Quim Farm* 41, 217 – 261).

Londoño-Lemos M. E. (2017). Aproximaciones farmacológicas para el tratamiento de la obesidad. *Rev Colomb Cienc Quím Farm* 46; 70 – 127.

Mancillas-Adame L. y Morales-González G. (2004). Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Gac Med Mex* 140: S91-S95.

Malo-Serrano M., Castillo M. N. y Pajita D. D. (2017). La obesidad en el mundo. *An Fac Med* 78, 173 – 178.

Müller, T.D., Finan B., Bloom S.R., D'Alessio D., Drucker D.J., et al (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism* 30, 72 – 130.

OCDE (2017). *Obesity Update 2017*. Recuperado el día 10 de octubre de 2019 de, <http://www.oecd.org/els/health-systems/Obesity-Update-2017.pdf>

OCDE (2019). *The Heavy Burden of Obesity. The economics of prevention*. Recuperado el 15 de octubre de 2019 de, https://read.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/the-heavy-burden-of-obesity_67450d67-en#page1

OMS (2020). Abril 2020. <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>

Smith B. M., Smith J. M., Tsai J., Schultz J. A., Gilson C.A., et al. (2008). Discovery and structure-activity relationship of (1R)-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1-methyl-1H-3-benzazepine (Lorcaserin), a selective serotonin 5-HT_{2C} receptor agonist for the treatment of obesity. *J Med Chem* 51, 305 – 313.

Snow V., Barry P. y Fitterman N. (2005). Pharmacological and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 142, 525 – 531.

Yanovski S. Z. y Yanovski J.A. (2002). Obesity. *N Engl J Med* 346, 591 – 602.