

Tratamiento farmacológico de la obesidad. Abordaje farmacológico

Susana Gutt

*¿De qué estará hecho el mañana?
Víctor Hugo*

INTRODUCCIÓN

La necesidad de alimentarse es un instinto en los seres humanos cuya función es lograr la supervivencia de la especie. Complejos mecanismos que incluyen aspectos genéticos, emocionales y socioculturales intervienen en la alimentación.

El comportamiento alimentario está influenciado por *factores biológicos*: necesidad de ingesta energética, *factores hedónicos*: valor afectivo del alimento y *factores simbólicos*: aspectos psicológicos relacionados con la alimentación.

La falta de alimentos favorece la pérdida de peso que desencadena respuestas compensatorias que provocan una resistencia al descenso de peso, mientras que la ganancia de peso crónica no tiene un efecto potente para que se disminuya la ingesta alimentaria o se aumente el gasto energético, por ello en la vida moderna la pandemia de obesidad representa una consecuencia inevitable del sedentarismo y la sobreabundancia calórica en un individuo preseleccionado para ser eficiente en la acumulación de energía.¹

La farmacoterapia para el tratamiento de la obesidad es un recurso potencialmente importante sumado al cambio de estilo de vida, que por sí solo no ha demostrado resultados efectivos en el mediano y largo plazo.

Existen drogas que han sido aprobadas para el tratamien-

to de la obesidad y otras que son utilizadas en otras indicaciones médicas y que favorecen el descenso de peso, si bien no han sido aprobadas como fármacos para el tratamiento de la obesidad. En la Tabla 1 podemos ver las indicaciones de tratamiento de la obesidad según el Índice de Masa Corporal (IMC) sugerido por el American College of Physicians (ACP).²

La indicación de tratamiento farmacológico se inicia ya en pacientes con sobrepeso, debiendo tenerse en cuenta para su indicación no sólo el IMC sino el aumento del riesgo relacionado con la presencia de algunas comorbilidades como HTA, diabetes mellitus, apnea del sueño, hiperlipidemia y síndrome metabólico.^{3,4}

Los tratamientos conservadores como el cambio de estilo de vida con métodos cognitivos conductuales, cambios en la alimentación sumados a la actividad física anteceden y acompañan al tratamiento farmacológico.

Un fármaco ideal para la obesidad debería presentar tres características:⁵

1. favorecer una reducción de peso significativa o por lo menos una reducción significativa de las enfermedades relacionadas;
2. la relación costo-beneficio del fármaco debe ser favorable;

Tabla 1. Guía de selección de tratamiento según categoría de IMC²⁻⁸ (ACP)

Tratamiento	25-26.9	27-29.9	30-34.9	35-39.9	40
Dieta, actividad física y cambio de estilo de vida.	Con comorbilidades	Con comorbilidades	+	+	+
Farmacoterapia		Con comorbilidades	+	+	+
Cirugía			Con comorbilidades	Con comorbilidades	Con comorbilidades

Categoría de IMC (kg/m²)

Prevención con dieta, actividad física y cambio de estilo de vida están indicados en todo paciente con IMC \geq a 25 kg/m² aun sin comorbilidades. Está recomendado el descenso de peso cuando coexista con dos o más comorbilidades.

La dieta, actividad física y cambio de estilo de vida son intervenciones que benefician el descenso de peso y el mantenimiento del peso logrado. (+) Refiere a la indicación de dicho tratamiento no teniendo en cuenta la presencia de comorbilidades.

3. estar disponible y a bajo costo dado el aumento de obesidad en relación con la pobreza.

Debemos tener en cuenta que un descenso del 5-10% de peso con respecto al peso inicial se asocia con una mejoría del riesgo cardiovascular de casi un 50% y una significativa menor incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Las guías de tratamiento del National Institute of Health (NIH)⁶ recomiendan como objetivo terapéutico un descenso del 10% en un plazo de seis meses.

Revisaremos las drogas aprobadas para el tratamiento de la obesidad, especialmente nos dedicaremos a las tres drogas permitidas para uso a largo plazo: orlistat, sibutramina y rimonabant.

Los ensayos clínicos y metaanálisis^{3,7} permiten una expectativa de descenso de peso con tratamiento farmacológico según las distintas drogas: 4 a 8 kg en 12 meses con rimonabant, 4.45 kg en 12 meses con sibutramina, 2800 kg en 12 meses con orlistat, 3.5 kg en 6 meses con fentermina, 3 kg en 6 meses con dietilpropion, 3.5 kg en 12 meses con fluoxetina, 2800 kg en 12 meses con bupropión.

Las guías de tratamiento^{2,6,8} hacen referencia a las condiciones comórbidas de la obesidad. En la Tabla 2 encontraremos un listado que nos será útil para la mejor elección de la droga que se va a emplear si requerimos incluir tratamiento farmacológico y, en la Tabla 3, la elección de tratamiento según la presencia de comorbilidad relacionada con el IMC.

Tabla 2. Comorbilidades de la obesidad. Adaptado Guía ICSI2. *Criterios incluidos en varias definiciones de síndrome metabólico*

Comorbilidades menores	Comorbilidades mayores
Tabaquismo	Circunferencia cintura (> 102 cm en hombres y de 88 cm en mujeres)
Hipertensión arterial	Enfermedad coronaria establecida:
LDL > 130 mg/dL	• antecedente de IAM
HDL < 40 mg/dL	• antecedente de angioplastia
Prediabetes (ADA 2006)	• antecedente síndrome coronario agudo
Historia familiar de enfermedad CVS prematura	Enfermedad vascular periférica
Edad (> 65 años hombres y > 55 años mujeres)	Aneurisma aorta abdominal
Menopausia	Enfermedad arteria carotídea sintomática
	Diabetes
	SAOS - Apnea del sueño

Tabla 3. Tratamiento según comorbilidades en relación con el IMC. Adaptado Guía ICSI²

Comorbilidad	25-30	30-35	35-40	> 40
Sin comorbilidad	Cambio estilo de vida, dieta y actividad física.	Cambio estilo de vida, dieta y actividad física. Considerar tratamiento farmacológico.	Cambio estilo de vida, dieta y actividad física. Tratamiento farmacológico.	Cambio estilo de vida, dieta y actividad física. Tratamiento farmacológico. Considerar tratamiento quirúrgico.
< 3 condiciones comórbidas menores	Cambio estilo de vida, dieta y actividad física. Tratamiento farmacológico.*	Cambio estilo de vida, dieta y actividad física. Considerar tratamiento farmacológico.	Cambio estilo de vida, dieta y actividad física. Tratamiento farmacológico. Considerar tratamiento quirúrgico.**	Cambio estilo de vida, dieta y actividad física. Tratamiento farmacológico. Considerar tratamiento quirúrgico.
Condiciones comórbidas mayores o más de 3 menores	Cambio estilo de vida, dieta y actividad física. Considerar tratamiento farmacológico en pacientes con IMC > 27	Cambio estilo de vida, dieta y actividad física. Considerar tratamiento farmacológico.	Cambio estilo de vida, dieta y actividad física. Tratamiento farmacológico. Considerar tratamiento quirúrgico.	Cambio estilo de vida, dieta y actividad física. Tratamiento farmacológico. Considerar tratamiento quirúrgico.

Categoría de IMC (kg/m²)* Tratamiento farmacológico luego de reiterados fracasos con tratamiento conservador.

** Considerar tratamiento quirúrgico luego de reiterados fracasos con distintos fármacos o reganancia al suspenderlos.

ENTENDIENDO LA REGULACIÓN DEL PESO CORPORAL

La redundancia del sistema que regula la homeostasis del peso corporal nos indica que para lograr un peso saludable tal vez sea necesario un abordaje farmacológico simultáneamente sobre aspectos periféricos y centrales que intervienen en la neuroregulación del apetito y el peso corporal.

Weigle⁹ integra en su artículo las señales periféricas, teniendo en cuenta que tanto el tejido adiposo con la leptina, el estómago con la secreción de ghrelina, la acción endocrina del intestino a través de las incretinas (glucagon like peptide-1, GIP, PYY) actúan a nivel del sistema nervioso central en el núcleo arcuato, paraventricular y otros núcleos cerebrales para la liberación o inhibición de neuropéptidos, como el neuropéptido Y (NPY), α melanocito estimulante (MSH), la proteína relacionada con el factor Agouti, los que en última instancia actuarán a través de sus neurotransmisores para generar apetito y saciedad y así mantener los depósitos energéticos en una homeostasis energética expresada por un peso corporal estable.

Entre las nuevas sustancias, las incretinas han despertado recientemente un gran interés para su uso en obesidad. Estas moléculas han sido estudiadas para emplearlas en diabéticos (DM2) durante las primeras etapas de la enfermedad asociadas o no a insulinosensibilizadores.

Una de ellas, el exenatide, es una molécula con acción incretinomimética, que mantiene por tiempo más prolongado la expresión de la GLP-1, cuya vida media es muy corta dado que el GLP-1 es inactivado rápidamente por la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4); esta sustancia sostiene el efecto simil incretina. El GLP-1 actúa inhibiendo la secreción de glucagón, suprime la producción de glucosa hepática y retarda el vaciamiento gástrico; se lo considera responsable del importante descenso de peso luego de la cirugía de bypass gástrico y mejora sustancialmente la glucemia en diabéticos sometidos a esta técnica quirúrgica.

Otras sustancias inhibitorias de la DPP-4, como las gliptinas, pueden favorecer el descenso de peso por su acción sobre el vaciamiento gástrico y la secreción de insulina, pero debemos recordar que han sido estudiadas para el tratamiento de la diabetes. Se sugiere su uso en pacientes obesos por el efecto sobre el peso corporal si bien no es esa su indicación.

Hormonas como el péptido YY 3-36 (PPY 3-36), que es secretado en proporción al contenido calórico de la ingesta alimentaria, y la oxintomodulina, que ha mostrado en animales una disminución de la masa grasa corporal y de la ingesta alimentaria ya han sido estudiadas en un ensayo clínico de corta duración y demostraron una disminución de la ingesta alimentaria del 19.3% comparadas con placebo.

FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Pocas moléculas son aceptadas para uso a largo plazo en el tratamiento de la obesidad, si bien a medida que se conoce más sobre su seguridad y se autoriza su uso a largo plazo, debemos tener en cuenta que no son medicamentos curativos; por ello su acción es dosis dependiente y cobra gran importancia trabajar sobre los cambios de estilo de vida, dieta y ejercicio, en conjunto con la medicación.

El American College of Physicians^{2,3} propone en sus guías para el tratamiento farmacológico recomendaciones para su uso:

“El médico debe sugerirles a todos los pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) modificaciones en su conducta alimentaria y su estilo de vida indicando dieta y ejercicio; el objetivo para el paciente será un descenso de peso establecido individualmente (un descenso de peso que sea posible para el paciente o podemos tener en cuenta las comorbilidades y buscar un descenso de la tensión arterial o de los niveles de glucosa en ayunas)”.

Si bien indicamos cambio de estilo de vida con dieta y ejercicio, no hay evidencia de que estos cambios de conducta disminuyan la morbilidad o la mortalidad en los pacientes obesos; sí producen cambios en la presión arterial, el nivel de lípidos en sangre y mejoran el metabolismo de la glucosa proporcionando indirectamente beneficios a la salud.

“El tratamiento farmacológico se puede ofrecer a los pacientes obesos que no lograron las metas de pérdida de peso a través de dieta y ejercicio solamente. Sin embargo, hace falta una discusión médico-paciente sobre los efectos colaterales de las drogas, la falta de información de seguridad a largo plazo y la naturaleza temporal de la pérdida de peso lograda con medicamentos, antes de iniciarlo”.

Sibutramina

Es una molécula cuyo mecanismo de acción consiste en suprimir el apetito dado que inhibe la recaptación de monoaminas, noradrenalina en un 73% y serotonina en un 54%, a nivel del sistema nervioso central, y actúa a nivel periférico aumentando la lipólisis por su mecanismo adrenérgico.^{3,4,7,10}

Ha sido aprobada por la Food and Drugs Administration (FDA) en el año 1997 y por la EMEA en el año 1999, es para la DEA una droga de lista IV. Se la considera una droga para uso a largo plazo tanto para el descenso de peso como para el mantenimiento del descenso de peso.¹¹

En el año 2004 se publicaron los resultados de un metaanálisis⁴ con sibutramina en pacientes con un rango de edad de 34 a 54 años, con IMC igual o > 25 kg/m² concluyendo que la sibutramina es eficaz para promover descenso del peso corporal en adultos con sobrepeso y obesidad.

Las dosis indicadas son de 10 a 15 mg/día, su acción está mediada por metabolitos activos cuya vida media es de 14

a 16 horas, lo cual permite monodosis. Se recomienda su toma por la mañana dado que puede presentar insomnio como efecto adverso en algunos individuos. El descenso de peso es dosis dependiente.

En la Tabla 4 vemos los efectos adversos obtenidos en el estudio de la sibutramina para su aprobación por los entes reguladores; en general se resuelven con el tiempo a corto plazo y no exigen suspensión de la medicación. Los efectos cardiovasculares han sido uno de los puntos críticos de este fármaco, dado que los pacientes obesos con IMC elevado habitualmente tienen asociada como comorbilidad la hipertensión arterial. Se deben controlar la presión arterial y la frecuencia cardíaca y, de ser necesario, se deberá suspender la droga. En la Tabla 5 vemos los datos publicados por Zahoping³ y cols., quienes muestran los cambios de presión arterial sistólica y diastólica y de la frecuencia cardíaca (FC) en pacientes tratados con sibutramina versus placebo luego de un año de tratamiento. La sibutramina está contraindicada en asociación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), anorexia nerviosa y no debe asociarse a otras drogas que inhiban el apetito a nivel central.

Orlistat

El orlistat¹² o tetra-hidro-lipstatina es una molécula que disminuye la absorción de grasas a nivel intestinal cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la lipasa gástrica y pancreática cerca de un 30%. Ha sido aprobada por los entes reguladores en el año 1997 y se la considera una droga para uso a largo plazo.^{2,3,7}

Tiene otros efectos beneficiosos como la disminución del LDL-colesterol independiente del descenso de peso, disminución de la PA en relación con el descenso de peso, mejora la tolerancia a la glucosa y en la ficha técnica del orlistat se incluyen los datos sobre los efectos beneficiosos en los pacientes obesos con diabetes de tipo 2, si bien no es un fármaco indicado para el tratamiento de la DM2. En

el año 2004 ha sido aprobado su uso en adolescentes y a partir de 2005 se permite su indicación en niños mayores de 12 años. Es el único fármaco para la obesidad autorizado para su uso en niños. La dosis terapéutica indicada es de 240 a 360 mg/día.

Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, como dolor abdominal, flatulencia, diarrea, y no se evidenciaron déficits de vitaminas liposolubles^{7,8} aun en su uso a largo plazo. Debemos tener en cuenta que la pérdida inicial de peso predice el éxito del tratamiento a un año: es esperable un descenso de más del 5% del peso corporal en 12 semanas; si no se logra este objetivo, la droga debe ser suspendida ya que consideraremos al paciente como un "no respondedor".^{8,13}

A fines del año 2005, la FDA autoriza la venta libre de orlistat (comercializado como Alli®) en dosis del 50% a las terapéuticas (cápsulas de 60 mg por unidad), indicando hasta 180 mg/día para mantenimiento del peso corporal.

Bloqueo del sistema endocanabinoide

Hace menos de un año fue aprobado por el ente regulador de la Comunidad Económica Europea (EMEA) y en nuestro país por la Administración Nacional de Medicamentos y Alimentos (ANMAT) el primer fármaco que bloquea el sistema endocanabinoide^{14,15} (EC), el rimonabant.

Sabemos que la sobreestimulación del sistema EC produce obesidad.

Los ratones obesos tienen el sistema EC estimulado permanentemente en hipotálamo, adipocitos y posiblemente núcleo acumbens, por lo cual padecen de hiperfagia y aumento de grasa. El consumo crónico de nicotina estimula el sistema EC.

El bloqueo de los receptores CB1 elimina la hiperfagia y el consecuente aumento de grasa y también disminuye la motivación por la nicotina.^{7,14,15}

Los receptores endocanabinoides se encuentran distribuidos en gran parte de nuestro organismo: en el cerebro los encontramos en hipocampo, ganglios de la base, corteza cerebral, cerebelo, hipotálamo, sistema límbico, adipoci-

Tabla 4. Efectos adversos de la sibutramina.¹¹

Efectos adversos	Individuos (%)	
	Placebo	Sibutramina
Cefalea	18.6	30.3
Sequedad oral	4.2	17.2
Constipación	6.0	11.5
Insomnio	4.5	10.7
Mareos	3.4	7.0
Hipertensión	0.9	2.1
Taquicardia	0.6	2.6
Palpitaciones	0.8	2.0

Tabla 5. Efectos adversos cardiovasculares.

	Placebo	Sibutramina
Cambios en PAS (mm Hg)	+1.5	+2.7
Cambios en PAD (mm Hg)	-1.3	+2.0*
Cambios frecuencia cardíaca (pulsos/min)	0	4.9*
Suspensión droga por HTA (% individuos)	1.4	5.3

PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica.
*P<0.05 vs. placebo.

tos, tracto gastrointestinal y otros tejidos.^{7,9} El rimonabant es un antagonista específico del receptor endocannabinóide CB-1 e inhibe la ingesta de dulces así como de alimentos de alto contenido en grasas.

La dosis eficaz es de 20 mg/diarios y los efectos adversos más frecuentes incluyen cefalea, náuseas, diarrea, infecciones del tracto respiratorio superior e insomnio. Pero los efectos adversos más riesgosos, y que han requerido por parte de la FDA para su aprobación más información de seguridad, son la ideación suicida y el suicidio. Debe evaluarse previo al uso del fármaco y durante su administración el estado emocional del paciente, interrogar sobre los cambios del carácter, utilizar test de detección de depresión sistemáticamente y hacer un seguimiento del fármaco, ya que aún se encuentra en fase IV de investigación clínica.

Los ensayos clínicos controlados a largo plazo que apoyan el estudio de este fármaco son los cuatro estudios RIO (Rimonabant in Obesity).

El primero es el RIO-Europa¹⁵ que fue publicado en el año 2005; comprendió un total de 1.057 pacientes con IMC > 30 kg/m² sin comorbilidades o con IMC > 27 kg/m² con HTA o dislipidemia asociado a un programa de cambio de estilo de vida que incluyó dieta, ejercicio físico y pautas cognitivo-conductuales.

El segundo estudio evaluó especialmente a pacientes con dislipidemia asociada a obesidad por lo cual se lo llamó RIO-lípidos, cuya duración fue de un año en pacientes con IMC entre 27 y 40 kg/m², e hipertrigliceridemia.

El tercer estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo se llamó RIO-Norteamérica que duró dos años e incluyó a 3.045 pacientes.

El último es la rama que incluyó pacientes con diabetes tipo 2, el RIO-Diabetes, que abarcó 1.045 pacientes en 151 centros de 11 países, incluida la Argentina.

Los estudios muestran que el descenso de peso logrado con rimonabant en dosis de 20 mg en dos años de tratamiento, sumado a un programa de cambio de estilo de vida, fueron significativos vs. placebo y dosis dependiente, ya que en seguimiento a cuatro años al suspender el fármaco los resultados se igualan con el grupo placebo.⁹

DROGAS APROBADAS PARA USO A CORTO PLAZO^{4,6} **Fentermina**

La fentermina es una droga que actúa como supresor del apetito por su efecto simpaticomimético estimulando receptores adrenérgicos. Se utiliza en combinación con sustancias termogénicas como la cafeína y es considerada en lista IV para la DEA; su uso fue aprobado para corto plazo desde el año 1973. No está aconsejado por más de 12 semanas. La fentermina utilizada para el descenso de peso de individuos obesos sumada a intervenciones en el estilo de vida muestra una modesta reducción del peso corporal.^{3,4}

Dietilpropión

Actúa como supresor del apetito por su efecto simpaticomimético estimulando receptores adrenérgicos; es considerado en lista IV para la DEA; su uso fue aprobado para corto plazo desde 1973. La combinación de esta droga con tratamiento de cambio de estilo de vida, dieta y ejercicio favorece el descenso de peso levemente; los datos publicados refieren una diferencia estadística en el límite.⁶

Algunas drogas se asocian a descenso de peso pero no están consideradas por la FDA como drogas para la obesidad. Es interesante tener en cuenta este mecanismo en el caso de ser necesarias para su indicación original ya que pueden ser de elección en pacientes obesos, por ejemplo, los antidepresivos que se asocian a aumento de peso en relación con su mecanismo de acción a nivel central. Identificar antidepresivos que no produzcan aumento de peso o, aun más, que favorezcan un leve descenso, deben tenerse en cuenta en pacientes obesos que tengan indicación de dichos fármacos.

INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Fluoxetina

Se asocia con descenso de peso en pacientes que cumplieron dieta sumado a su uso. El descenso de peso es solamente inicial y generalmente con altas dosis (60 mg/día) mientras que la dosis utilizada en depresión es de 20mg/día.⁷

Sertralina

Se la considera como un antidepresivo que no está asociado a aumento de peso, si bien los datos publicados no muestran resultados estadísticamente significativos y las guías refieren que no pueden darse recomendaciones con estos datos.^{6,7}

DROGAS QUE AUMENTAN EL GASTO ENERGÉTICO **Efedrina**

Es una fenilamina, con efecto betaadrenérgico.

Cafeína, teofilina, teobromina

Son xantinas.

El mecanismo de acción de estas drogas incluye un efecto sobre la termogénesis en un 20%, sobre el apetito producen anorexia en un 80% y retardan la evacuación gástrica en poca proporción. Los efectos adversos incluyen alteraciones cardiovasculares: HTA, IAM y arritmias.

Su uso no está aconsejado por más de 12 semanas.^{4,7}

DROGAS CON MECANISMO DE ACCIÓN DESCONOCIDO

Bupropión

Es una molécula utilizada para el abandono del hábito tabáquico. La bibliografía que mostró la eficacia del bupropión para el descenso de peso que incluyó pacientes de 43

años de edad media, 81% de mujeres y el peso medio de 94.3 kg no es concluyente.

Los estudios publicados incluyeron dieta como co-intervención y/o ejercicio; el descenso de peso logrado fue de 2.77 kg en 6 a 12 meses.^{3,4,7}

Topiramato

El topiramato⁷ es un anticonvulsivante que demostró lograr descenso de peso, pero no hay datos publicados que permitan recomendarlo como un medicamento para la obesidad. No está indicado su uso para el tratamiento de la obesidad.

Zonisamida

Es un anticonvulsivante que sólo se identificó en un pequeño trabajo evaluando la eficacia, indicado durante 16 semanas en pacientes con IMC de 36 kg/m².

Si bien los resultados son estadísticamente significativos, no es posible recomendar su uso por el tamaño del estudio.^{4,16}

OTRAS SUSTANCIAS UTILIZADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Numerosos productos y preparaciones para bajar de peso están disponibles sin necesidad de prescripción médica; generalmente son productos que contienen una gran variedad de ingredientes o se utilizan en combinación con fármacos que aumentan el gasto energético.

Algunos son valorados por actuar suprimiendo el apetito, o por su efecto termogénico o como inhibidores de la digestión. La Tabla 6 adapta la lista de las guías de tratamiento con las drogas más utilizadas en nuestro país.

El empleo de estas sustancias no está aconsejado por las guías de tratamiento vigentes y no hay evidencia científica de que su utilización favorezca el descenso de masa grasa corporal: faltan estudios de seguridad.^{3,6}

Cuando elegimos iniciar un tratamiento farmacológico debemos considerar que cada paciente puede tener una respuesta de gran variabilidad ante un fármaco determinado, entendiendo a la obesidad como un grupo de enfermedades, "obesidades" más que como una entidad única.

Dado que se deberá seleccionar la droga para utilizar y la dosis de inicio en función de la estrategia terapéutica planificada, es insoslayable conocer los mecanismos de ac-

ción y efectos adversos de las diferentes moléculas disponibles y tomar la decisión individualizadamente.

El orlistat está indicado en pacientes que logran una adhesión a la dieta y se favorecerán de lograr una ingesta más hipograsa, ya sea para disminuir de peso como para la disminución del la LDL-colesterol y la glucemia, no así en comedores compulsivos, que sólo lograrán aumentar la expresión de los efectos no deseados del fármaco.

La sibutramina tiene indicación para los pacientes con mayor alteración de la conducta alimentaria, en mujeres con historia dietante ya que actuará regulando el apetito y la saciedad con una mayor facilidad para el descenso de peso por su efecto periférico lipolítico. Además puede indicarse para mantener el peso descendido y evitar el efecto rebote.

El rimonabant está indicado en pacientes con obesidad abdominal asociada a alteraciones metabólicas, ya sea del metabolismo hidrocarbonado y/o lipídico.

El futuro nos abre nuevos caminos para el tratamiento de la obesidad.

Las señales neurohumorales periféricas generadas en el tracto gastrointestinal en respuesta a la ingesta alimentaria y que actúan regulando el apetito como la ghrelina, el péptido YY, el glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico glucosa-dependiente (GIP), la colecistoquinina (CCK) y el polipéptido pancreático PP son futuros caminos para el abordaje de la obesidad; esfuerzos para encontrar otras moléculas que actúen a nivel central relacionadas con las dos poblaciones de neuronas involucradas en la neuroregulación del apetito como las del neuropéptido Y (NPY) y las de la vía de la proopiomelanocortina (POMC), así como las que involucren al receptor de la leptina y al factor neurotrófico ciliar, citoquina capaz de activar vías de señalización cerebrales distintas del receptor de leptina, cuya activación ha mostrado que produce descenso de peso corporal en modelos animales y humanos con obesidad, están en desarrollo preclínico o en las primeras fases clínicas de investigación.^{4,9,14}

Se necesitará cumplir con los ensayos clínicos controlados con estas y otras sustancias para permitir incorporar fármacos más seguros y eficaces.

Tabla 6. Lista de sustancias utilizadas para tratamiento obesidad. Adaptado Guías tratamiento de la Obesidad^{2,4,8}

Inhibidores del apetito	Agentes termogénicos	Inhibición de la digestión	Miscelánea
5-OH Triptofano	Efedrina	Physillium	Ácido linoleico conjugado (CLA)
Efedrina	Cafeína	Goma Guar	Garcinia Camboggia
	Efedrina Sinica (Ma Huang)	Glucomanan	Dehidroepiandrosterona (DHEA)
			Tripicolinato de Cromo

CONCLUSIONES

Los fármacos de los que actualmente disponemos para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en forma prolongada son pocos y limitados, tanto en número como en eficacia.

Existe la necesidad de desarrollar nuevos fármacos con mayor perfil de eficacia y seguridad; el avance en las intervenciones de cambio de estilo de vida, comenzando en

la infancia con cambios educativos, permitirá que la epidemia de obesidad pueda ser controlada.

En la actualidad la meta es lejana.

La población en nuestro país ha aumentado su peso corporal agravado por la asociación de la obesidad con la pobreza, sumando malnutrición por ambas vías.

La prevención con cambios de conductas alimentarias y la actividad física son el primer paso y los fármacos son la segunda línea de abordaje en forma individual o combinada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, et al. Conferencia de Consenso – Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(5):184-96.
- 2- Snow V, Barry P, Fitterman N, et al. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):525-31.
- 3- Bray GA, Ryan DH. Drug treatment of the overweight patient. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2239-2352.
- 4- Pena M, Bacallao J. La obesidad en la pobreza: un problema emergente en las Américas. *Revista Futuros [Internet]*. 2005 [Citado 02/02/2009];3(10). Disponible en: http://www.revistafuturos.info/futuros_10/obesidad1.htm.
- 5- Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *European Multicentre Orlistat Study Group. Lancet*. 1998;352(9123):167-72.
- 6- National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. North American Association for the Study of Obesity. The practical guide identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults [Internet]. [Bethesda]: U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health; Oct. 2000. (NIH Publications; 00-4084) [Citado: 02/02/2009]. Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/prctgd_b.pdf
- 7- Snow V, Barry P, Fitterman N, et al. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2005;142(7):525-31.
- 8- U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Drug for approvals for November 1997 [Internet]. [Citado: 02/04/2002]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/da/da1197.htm> y U. S. National Library of Medicine. Medline Plus Health Information. Drugs & Supplements. Sibutramine [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 2009. [Citado: 02/04/2009]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a601110.html>.
- 9- Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(7):761-75. Errata en: *JAMA*. 2006;295(11):1252.
- 10- McNeely W, Goa KL. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs*. 1998;56(6):1093-124.
- 11- Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med*. 2002;346(8):591-602.
- 12- Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet*. 2007;369(9555):71-7.
- 13- Gadde KM, Francis DM, Wagner HR 2nd, et al. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(14):1820-5.
- 14- Weigle DS. Pharmacological therapy of obesity: past, present, and future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2462-9.
- 15- Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*. 2005;365(9468):1389-97. Errata en: *Lancet*. 2005;366(9483):370.
- 16- Tonstad S. Rimonabant: a cannabinoid receptor blocker for the treatment of metabolic and cardiovascular risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(2):156-62.