

## SUMARIO

- Tratamiento farmacológico de la obesidad.
- Importancia de la patología secundaria a medicamentos.
- Nuevos principios activos: Agalsidasa  $\alpha$  y  $\beta$ , Racecadotril.
- Informaciones de interés:
  - Farmacovigilancia: Reevaluación de los agentes flebotónicos.
  - Vacunas antigripales: Composición campaña 2002/2003.

# Tratamiento farmacológico de la obesidad

Galia Martín <sup>1</sup>  
Simal Antón A <sup>2</sup>

## RESUMEN

■ La obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados. Existe una asociación directa entre el grado de obesidad y la morbi-mortalidad. El coste económico alcanza cifras que suponen del 3% al 8% del coste sanitario total en los países desarrollados.

El tratamiento se basa en la consecución de un balance energético negativo, a través de una reducción de la ingesta con dietas hipocalóricas, de la realización de ejercicio físico y de la modificación de la conducta. El tratamiento farmacológico puede utilizarse como apoyo de los anteriores, cuando éstos han fallado, pero nunca como única medida. Requiere una estricta indicación y control médico. La posibilidad de su prescripción puede considerarse en obesos con un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> ó más, o en aquellos con un IMC de 27 kg/m<sup>2</sup> ó más si se asocian factores importantes de morbilidad.

Desgraciadamente, aunque casi todos los obesos pierden peso de forma relativamente rápida a corto plazo, es raro que esta pérdida se mantenga en el tiempo.

**PALABRAS CLAVE:** Obesidad. Índice de masa corporal. Anorexígenos. Serotoninérgicos. Inhibidores de la lipasa.

**Inf Ter Sist Nac Salud 2002; 26: 117-127.**

## INTRODUCCIÓN

La **obesidad** se ha convertido en la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados (1). La International Obesity Task Force (IOTF), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las sociedades científicas, entre ellas la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) en el Consenso 1996 y en el Consenso 2000, aceptan como criterio para la definición de **obesidad** valores para el **índice de masa corporal** (IMC) (peso en kilogramos

## ABSTRACT

■ Obesity is the most prevalent disease in developed countries. Its economic costs range between 3% to 8% of the total sanitary cost. There is a direct correlation between obesity and morbidity and mortality. Treatment has to be multidisciplinary, based mainly on hypocaloric diet, physical exercise and technics of behavioural modifications. Pharmacological treatment can also be used, but only as a help, and never as the only approach. Weight lowering drugs can be administrated only if there is a medical indication, and always under a strict control. Their use can be considered in obese patients with BMI higher than 30 kg/m<sup>2</sup> or of 27 kg/m<sup>2</sup> where there are important morbidity factors associated.

Unfortunately, although nearly all obese patients lose weight relatively rapidly at short term, it is rare that they maintain their trend over long time.

**KEY WORDS:** Obesity. BMI Anorexigens. Serotonergics. Lipase inhibitors.

dividido por el cuadrado de la altura en metros) *iguales o superiores a 30* y para el de *sobrepeso de 25 a 29.9* (1,2). En España se ha publicado el estudio SEEDO 97 (3), completado posteriormente con el SEEDO 2000, en el que se recogen los datos de individuos de 25 a 60 años. Según sus resultados, la prevalencia de obesidad (IMC de 30 ó más) de los españoles es del 14.5% (13.3% en hombres y 15.7% en mujeres). Estos mismos datos muestran que el 39% de los adultos tienen sobrepeso (IMC de 25 a 29.9) con lo que la prevalencia global de sobrepeso más obesidad es de un 53.3%. Además el 2% tiene un IMC de 35 ó más. Los otros países mediterráneos tienen cifras de prevalencia similares a las nuestras, siendo éstas menores en el norte, oeste y centro de Europa y en Japón, y más altas en el este de Europa y Estados Unidos.

<sup>1</sup> Médico Residente.

<sup>2</sup> Médico Adjunto.  
Sº Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario «Puerta de Hierro». Madrid.

La *obesidad infantil* tiene especial trascendencia porque muchos niños obesos seguirán siéndolo al convertirse en adultos. En España, en la población menor de 14 años, la obesidad se ha duplicado en la última década, pasando del 8% en niños y del 5% en niñas, al 17% y 12% respectivamente, en el año 2000.

La obesidad es una *enfermedad crónica* con repercusiones negativas para la salud. Existe una asociación clara y directa entre el grado de obesidad y la morbi-mortalidad (4). Esta relación se establece por un aumento de la mortalidad debida a enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cáncer, enfermedades pulmonares y otras. Aunque la hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia pueden ser efectos biológicos de la obesidad (sobre todo en la de tipo central o abdominal) y, por tanto, importantes contribuyentes al aumento de mortalidad cardiovascular (5), cuando se aísla el valor de la obesidad, mediante un análisis multivariante, su relación con la mortalidad se atenúa pero no queda eliminada (6).

No hay que olvidar los problemas psicosociales que también se asocian a la obesidad como son la imagen antiestética, la discriminación y el rechazo social, la dificultad de relación y, en algunos casos, la limitación de la movilidad, de la capacidad de trabajo o de ocio.

En diversos países se ha estimado el coste económico de la obesidad. El cálculo incluye, no solo el coste del tratamiento de la obesidad propiamente dicha, sino también la proporción correspondiente a las enfermedades atribuibles a ella. En España, en 1999 se ha publicado el Estudio Prospectivo Delphi: «Costes sociales y económicos de la Obesidad y sus patologías asociadas» en el que el coste global anual estimado se cifró en un 6.9% del gasto sanitario total. A esta cifra habría que añadir el gasto particular que realizan el 80% de los obesos tratando de perder peso.

## TRATAMIENTO

El tratamiento ideal de la obesidad es la *prevención*. Habría que dar prioridad a las medidas de salud pública, como el desarrollo de campañas informativas en cuanto a alimentación en general, y sobre hábitos alimentarios saludables en particular, y promover y facilitar el desarrollo de ejercicio físico a distintos niveles de actividad.

El objetivo del tratamiento es reducir la grasa corporal induciendo, obviamente, un balance energético negativo. La reducción de la ingesta debe diseñarse individualmente de forma que permita las actividades normales. Un déficit de 500 a 1000 kcal diarias puede hacer perder alrededor de 500 a 1000

mg por semana a obesos adultos (7). Esto representa dietas que aporten 1000 a 1500 kcal/día. Las restricciones energéticas severas, con dietas muy bajas en calorías, consiguen pérdidas de peso más rápidamente pero no aumentan la tasa de éxito en el mantenimiento del peso perdido a largo plazo.

La combinación de ejercicio físico y restricción calórica es más efectiva que cualquiera de ambos por separado. Aunque la adición de ejercicio a la dieta incrementa poco la pérdida de peso en las primeras fases, parece que es el componente del tratamiento que más promueve el mantenimiento de la reducción de peso en el tiempo (7,8).

La modificación de la conducta desempeña un papel importante en el tratamiento de la obesidad. Con ella se pretende ayudar al obeso a cambiar su actitud frente a la comida y sus hábitos alimentarios y de actividad física, así como combatir las consecuencias que se producen después de una trasgresión dietética (7). El apoyo psicológico o psiquiátrico puede ser necesario cuando existan alteraciones importantes de la personalidad o cuadros ansioso-depresivos relevantes.

Los *fármacos* son otra de las armas terapéuticas para el tratamiento de la obesidad. Al tratarse del tema central de esta revisión se describirá en detalle más adelante.

Desgraciadamente, aunque casi todos los obesos pierden peso de forma relativamente rápida a corto plazo, es raro que esta pérdida se mantenga en el tiempo. La inmensa mayoría van ganando peso lento pero inexorablemente, hasta recuperar el de la situación previa al tratamiento o en algunos casos, superándolo. Existen potentes factores no bien comprendidos que tienden a inducir la recuperación del peso perdido. De todas formas el *principal problema* no es el peso corporal en sí mismo, si no la *morbilidad asociada a las complicaciones metabólicas* y éstas pueden mejorar sustancialmente, incluso tras una pérdida moderada de peso (9). Por ello no es preciso ponerse como objetivo alcanzar el peso deseable o normal porque es poco realista a largo plazo. Combinando dieta y ejercicio con tratamientos conductuales pueden conseguirse pérdidas del 5% al 10% del peso durante un período de 4 a 6 meses (7).

El tratamiento quirúrgico, como las técnicas restrictivas y/o las malabsortivas, pueden producir pérdidas de peso a largo plazo, pero debe reservarse sólo a pacientes seleccionados que cumplan una serie de condiciones y con un IMC de 35-40 ó superior, si tienen complicaciones de riesgo asociadas a la obesidad; y, naturalmente, que hayan fracasado reiteradamente los tratamientos no quirúrgicos.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Como ya se ha descrito, el tratamiento de la obesidad es descorazonador, el 95% recupera su peso a largo plazo, por ello las investigaciones se dirigen a buscar tratamientos efectivos que se puedan mantener de forma crónica.

El tratamiento farmacológico (figura 1) debe utilizarse como apoyo del dietético y del ejercicio, pero no debe utilizarse *nunca como único tratamiento*. Requiere una estricta indicación y supervisión médica. La posibilidad de su prescripción puede considerarse en obesos con un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> ó más, en los que haya fallado la dieta, el ejercicio y los cambios conductuales, o en aquéllos con un IMC de 27 ó más si se asocian factores importantes de morbilidad como diabetes, hipertensión, dislipemia, etc, a pesar de otros tratamientos.

Los fármacos que son y han sido utilizados en el tratamiento de la obesidad se clasifican en los siguientes grupos atendiendo a su mecanismo de acción: *fármacos anorexizantes*, que disminuyen el apetito ó aumentan la saciedad, los que *disminuyen la absorción de nutrientes* y los que *aumentan el gasto energético*. A éstos hay que añadir numerosas sustancias que

en la actualidad están en investigación en diferentes fases clínicas. (Tabla I).

### • ANOREXÍGENOS

#### *Noradrenérgicos*

Son fármacos que actúan a nivel central sobre la recaptación de neurotransmisores aumentando su biodisponibilidad y produciendo una disminución ó supresión del apetito. En los años 50 y 60 se utilizaron las *anfetaminas* de forma indiscriminada, posteriormente con el desarrollo de los tratamientos conductuales y dietéticos se pensó que estos fármacos ofrecían escasos beneficios adicionales. Durante los 20 años siguientes su uso se redujo de manera espectacular. De hecho, entre 1993 y 1996 la Food and Drug Administration (FDA) no aprobó ningún fármaco nuevo para tratar la obesidad. En la actualidad las anfetaminas (anfetamina, metanfetamina y fenmetracina) están proscritas debido a su potencial de abuso y adicción.

Posteriormente se desarrollaron otros fármacos adrenérgicos a partir de modificaciones bioquímicas en la estructura de las anfetaminas que disminuyeron su acción central y su poder de adicción sin eliminarlo totalmente. Entre éstos se incluyen la *fentermina*, *dietilpropión*, *fendimetracina*, *benzfetamina*, *fenilpropanolamina*, *fenproporex*, *clobenzorex* y *mazindol*. La estructura de éste último no tiene relación con las anfetaminas pero tiene una actividad similar, activando receptores  $\beta$  adrenérgicos y/o dopaminérgicos excepto la fenilpropanolamina que es un  $\alpha$  adrenérgico. El más utilizado ha sido la fentermina en combinación con la fenfluramina, retirándose del mercado al asociarse dicha combinación con valvulopatías e hipertensión pulmonar (10). Con el uso individual de fentermina no se han descrito valvulopatías pero si hipertensión pulmonar (11). También la fenilpropanolamina ha sido retirada del mercado recientemente al asociarse a infartos hemorrágicos en mujeres (12). Con fenproporex y clobenzorex se han publicado muy pocos estudios habiéndose descrito algunos casos de hemorragia subaracnoidea con su uso (13). Otros efectos secundarios de los fármacos noradrenérgicos incluyen nerviosismo, ansiedad, insomnio, sequedad de boca, sudoración, náuseas, estreñimiento, euforia, palpitaciones e hipertensión arterial.

Los estudios sobre eficacia y seguridad de todos los fármacos descritos comprenden 6 meses de tratamiento como máximo y muestran diferencias moderadas, aunque significativas, de 2 a 10 kg de pérdida de peso, en comparación con placebo. No obstante, a la vista de los efectos secundarios descritos, algunos de ellos graves, ha sido prohibida su comercialización.

TABLA I

### CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

<p>• <b>ANOREXÍGENOS</b></p> <p><b>Adrenérgicos:</b> anfetamina, metanfetamina, dietilpropión, fentermina, mazindol, fenilpropanolamina, fenproporex, clobenzorex</p> <p><b>Serotoninérgicos:</b></p> <p><i>Agonistas serotoninérgicos:</i> fenfluramina, desfenfluramina</p> <p><i>Inhibidores recaptación serotonina:</i> fluoxetina, sertralina, paroxetina</p> <p><i>Inhibidores recaptación serotonina y noradrenalina:</i> sibutramina</p>
<p>• <b>INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN</b></p> <p>Orlistat</p>
<p>• <b>TERMOGÉNICOS</b></p> <p>Efedrina</p>
<p>• <b>PRODUCTOS DIETÉTICOS</b></p> <p>Té verde</p> <p>Chitosan</p> <p>Olestra</p>
<p>• <b>EN INVESTIGACIÓN</b></p> <p>Agonistas <math>\beta_3</math> adrenérgicos</p> <p>Dopaminérgicos: bromocriptina</p> <p>Inhibidores del neuropéptido</p> <p>Agonistas de la colecistoquinina</p> <p>Leptina</p>



### **Fármacos serotoninérgicos**

#### **Agonistas serotoninérgicos**

Estos fármacos tienen similitudes bioquímicas con los derivados anfetamínicos pero su acción se ejerce sobre los receptores de serotonina (5 hidroxitriptamina), estimulando la liberación de serotonina e inhibiendo su recaptación por lo que carecen del efecto estimulante de la noradrenalina y de su potencial de abuso. Entre estos agentes se encuentran la *fenfluramina* y la *dexfenfluramina*.

En el año 1992, Weintraub y colaboradores (14) demostraron con un tratamiento continuado durante 3 años y medio, con la combinación de fenfluramina y fentermina, que la pérdida de peso podía mantenerse consiguiéndose mayor efecto que con cualquiera de ellos por separado, utilizando menores dosis y disminuyendo la probabilidad de efectos secundarios. Muchos estudios demuestran mayor pérdida de peso que con placebo. Este efecto era máximo en los 6 primeros meses, presentando efecto meseta a partir de entonces. Otros estudios demostraron que la recuperación de peso posterior era mayor que en los que tomaron placebo (15). En aquellos pacientes que no respondían al tratamiento el aumento de dosis no mejoró la eficacia.

Entre los efectos secundarios del tratamiento combinado fenfluramina-fentermina destacan el desarrollo de tolerancia, la exacerbación de manía, la pérdida de memoria (reversible) y sobre todo la hipertensión pulmonar y la valvulopatía cardíaca, más frecuentes en aquellos pacientes con IMC >30 y con un tratamiento superior a los tres meses. Estos dos últimos motivaron su retirada del mercado en 1997 a pesar de que varios autores consideraban que este riesgo era menor que el asociado a la obesidad.

#### **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

Son fármacos aprobados para el tratamiento de la depresión y trastornos obsesivos compulsivos que han demostrado producir pérdida de peso a corto plazo (6 meses) aunque después de ese período el peso se recupera a pesar de continuar con la medicación (16). Al no haber demostrado su eficacia en el tratamiento de la obesidad a largo plazo, su uso ha quedado restringido al tratamiento de la depresión y conductas bulímicas que a menudo se asocian a ésta. Los más utilizados son: la *fluoxetina* a dosis de 60 mg/día, la *paroxetina* a dosis de 20 mg/día que puede aumentarse hasta un máximo de 50mg/día, y la *sertralina* a dosis de 100-200 mg/día.

Sus efectos secundarios son más frecuentes con la fluoxetina e incluyen insomnio o somnolencia, diarrea,

náusea, astenia, temblor, sudoración y mareo. Su utilización está contraindicada junto con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs).

#### **Fármacos con actividad serotoninérgica y noradrenergica**

La *sibutramina* clorhidrato monohidrato, es una amina terciaria que actúa a través de sus metabolitos activos, aminas secundaria y primaria que se producen a partir de la desmetilación hepática. Estos metabolitos actúan a nivel central sobre receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\beta_1$  y serotoninérgicos 2a y 2c, inhibiendo la recaptación tanto de serotonina como de noradrenalina y con efectos también sobre la dopamina. No produce liberación de monoaminas. Su mecanismo de acción es doble: por una parte favorece la saciedad, disminuyendo la ingesta, y por otra estimula la termogénesis, aumentando el gasto energético. La dosis habitualmente empleada oscila entre 10 y 15 mg diarios, dependiendo de la respuesta obtenida, en una sola toma por las mañanas, puede tomarse con alimentos aunque en este caso su absorción se enlentece. En caso de intolerancia puede reducirse la dosis a 5 mg aunque sus efectos son mucho menores.

Está indicado en *obesos con IMC de 27-30 o más*, si asocian otros factores de riesgo, habiendo fracasado la dieta, el ejercicio y los cambios conductuales. Sus contraindicaciones se detallan en la tabla II. No debe administrarse a niños, ancianos, embarazadas ni durante la lactancia.

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento con sibutramina añadido a una dieta moderadamente hipocalórica produce mayores pérdidas de peso que la dieta sola. Esta pérdida es variable según los estudios (17-24). Existen estudios a 6, 12, 18 meses e incluso 2 años, que demuestran la eficacia de la sibutramina para mantener el peso y su seguridad a largo plazo. Aunque en estos estudios se recupera el peso a partir de los 18 meses, esta recuperación es mucho menor que con placebo (23,24).

La sibutramina ha demostrado mejorar las complicaciones asociadas a la obesidad tales como diabetes, HTA, dislipemia e hiperuricemia así como disminuir el índice cintura/cadera. Esta mejoría ha sido significativa siempre que se haya acompañado de pérdida de peso.

Diversos estudios han demostrado la eficacia de la sibutramina para conseguir reducción de peso en pacientes diabéticos. Además mejora los parámetros de control glucémico de forma proporcional a la pérdida de peso (HbA1c, glucemia basal en ayunas, insulinemia).

**TABLA II**  
**CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO**  
**CON SIBUTRAMINA**

• <b>Enf. cardiovasculares:</b>	Cardiopatía isquémica Insuficiencia cardíaca Arritmias HTA mal controlada (> 145/90) Enf. arterial oclusiva periférica
• <b>Enf. cerebrovascular</b>	
• <b>Fármacos:</b>	IMAOs* Antidepresivos Antipsicóticos Triptófano ISRS* Opiáceos Triptanes
• <b>Enf. psiquiátrica</b>	
• <b>Síndrome de Tourette</b>	
• <b>Enf. hepática grave</b>	
• <b>Enf. renal grave</b>	
• <b>Enf. endocrinológicas:</b>	Hipertiroidismo Feocromocitoma
• <b>Hipertrofia benigna de próstata con retención urinaria aguda</b>	
• <b>Glaucoma ángulo estrecho</b>	

\* ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

\* IMAO: Inhibidores de la monoaminoxidasa

Enf.: Enfermedad

En ensayos clínicos se observaron incrementos medios de la TA sistólica y diastólica de 2-3 mmHg en comparación con placebo (25). Se detectó una relación significativa entre la dosis y esta respuesta. Esta elevación se observa al principio del tratamiento, con efecto máximo al segundo mes. En los que lograron pérdidas de peso clínicamente importantes se produjo una ligera disminución de la presión arterial media. Estos cambios fueron similares en hipertensos ya tratados.

Con respecto a los parámetros lipídicos también se describen mejorías aunque éstas varían según los estudios. En la mayoría se producen descensos en los triglicéridos y aumento del HDL-colesterol aunque no en todos se observa disminución del LDL-colesterol (23).

Sus efectos secundarios son de intensidad leve-moderada, se producen fundamentalmente durante las primeras 4 semanas de tratamiento y son autolimitados. Los más frecuentes son el estreñimiento, boca seca, náusea, mareo, insomnio y un incremento leve de la TA y de la frecuencia cardíaca (2-5 latidos por minuto), con mayor intensidad durante los dos primeros meses de tratamiento sin asociarse a una mayor frecuencia de isquemia o accidentes cerebrovasculares. No se han descrito otros efectos adversos como hipertensión pulmonar, valvulopatía, adicción, sín-

drome de abstinencia ni interacciones con alcohol, anticonceptivos, corticoides o cimetidina.

El tratamiento debe suspenderse cuando la disminución de peso sea menor de 5 kg en 3 meses, se recuperen más de 3 kg después de haber adelgazado o tras un año de tratamiento continuado. En la actualidad se tiende a mantener el tratamiento de forma continuada por un período máximo de un año, aunque los estudios alcanzan hasta dos. Se están realizando estudios que valoren la eficacia y seguridad de tratamiento intermitente mostrando alguno de ellos menos eficacia (24).

#### • INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DE NUTRIENTES

El primer medicamento autorizado en España y en Europa para la inhibición de la absorción de grasa es el *orlistat* o *tetrahidrolipstatina*. Actúa inhibiendo las lipasas al unirse a éstas en la luz intestinal e impidiendo la escisión de los triglicéridos en ácidos grasos libres y monoglicéridos. De esta forma se impide la absorción del 30% de las grasas ingeridas, que son eliminadas con las heces.

Sus indicaciones son las mismas que las de sibutramina. Sólo debe prescribirse para pacientes con IMC de 27-30 o más, si se asocia a patología secundaria a la obesidad, y que hayan demostrado buen cumplimiento dietético previo (más de 2,5 Kg en 4 semanas) y se debe suspender si en 12 semanas no se ha perdido el 5% del peso inicial. El tratamiento no debe exceder los 2 años de duración. Se administra a dosis de 120 mg con cada una de las tres comidas principales, pudiendo darse antes, durante o hasta una hora después. Mayores dosis no aumentan la eficacia.

No debe administrarse a niños ni ancianos hasta no disponer de datos de seguridad en estas poblaciones. Está contraindicado en caso de malabsorción, colestasis, alergia, lactancia o embarazo.

En ensayos clínicos doble ciego y controlados con placebo, de un año de duración, se ha demostrado una reducción del 9% del peso en comparación con placebo (27,28). Sjöstrom y col. demostraron el mantenimiento de la pérdida de peso en el tratamiento a largo plazo. Los pacientes consiguieron perder el 10,2% de su peso inicial en el primer año; a los 2 años, el 57,1% mantenía una pérdida superior al 5% frente al 37,4% de los que tomaron placebo. La reducción fue gradual hasta los 8 meses y se mantuvo hasta los 12 (29, 31).

Los beneficios del orlistat se manifiestan también en la mejoría de los valores de TA, insulinemia y LDL-colesterol, que se reducen más allá de lo esperable por la pérdida de peso (27-32). En la población diabética también ha demostrado ser eficaz mejorando su control de forma proporcional a la pérdida de peso (32).

Los efectos adversos de orlistat son principalmente de naturaleza gastrointestinal, se manifiestan al inicio del tratamiento, suelen ser de carácter leve-moderado y desaparecen con el uso prolongado. En orden de frecuencia son: manchas oleosas procedentes del recto (27%), flatulencia con descarga fecal (24%), urgencia fecal (22%), heces grasas (20%), evacuación oleosa (12%), aumento de defecación (11%) e incontinencia fecal (8%). Todos ellos aumentan con el incremento de la ingesta de grasa, motivo que puede favorecer el cumplimiento dietético. Además puede disminuir la absorción de vitaminas liposolubles, fundamentalmente la vitamina D, efecto que puede subsanarse con la administración de suplementos vitamínicos 2h antes o después de la toma de orlistat.

- **FÁRMACOS TERMOGÉNICOS**

Las sustancias que contienen derivados de alcaloides de la ephedra (efedrina) y cafeína son los únicos de los que tenemos datos de eficacia a partir de estudios controlados. La *efedrina* es un agente adrenérgico con propiedades termogénicas y supresora del apetito. En dosis altas aparecen efectos secundarios adrenérgicos por lo que se suele asociar a cafeína para potenciar sus efectos sin aumentar su dosis. Disponemos de varios estudios que han demostrado el aumento del consumo de oxígeno con la administración conjunta de efedrina y cafeína, siendo este efecto mayor que el de cada uno de ellos por sí solo (33). Esta combinación sufre una retroalimentación negativa mediada por prostaglandinas, AMPc y adenosina, por este motivo se asocian a fármacos que interfieren con estos mediadores (ácido acetil salicílico y metilxantinas). Esta asociación ha demostrado ser eficaz en la pérdida de peso en estudios de hasta un año de evolución aunque la mayoría son a corto plazo (34). Recientemente se ha estudiado su efecto en jóvenes demostrando su eficacia y seguridad en esta población.

Las dosis administradas varían según los estudios, no habiéndose realizado ninguno especial para encontrar la mínima dosis efectiva. Se han descrito casos de complicaciones cardiovasculares o neurológicas como hipertensión, arritmias, infartos, convulsiones y muerte súbita con dosis altas (35). Aunque estos efectos no se han registrado en aquéllos que toman dosis menores. En la actualidad no está establecida su indicación para el tratamiento de la obesidad.

- **AGENTES SACIANTES**

### **Fibra**

La fibra engloba un conjunto de macromoléculas de origen vegetal no digerible por el ser humano. Es objeto de interés porque se le supone un efecto pro-

filáctico contra un grupo de enfermedades. Este efecto estaría en relación con su capacidad de regulación del tránsito gastrointestinal y de retraso en la absorción de algunos nutrientes. Como además producen sensación de distensión, de plenitud y de saciedad, se utilizan en el tratamiento de la obesidad. Los preparados más habituales son los derivados de la pectina, del glucomanano y de gomas naturales (goma guar). Algunos de los preparados comerciales más utilizados son Fibra Guar®, Fibra Leo® y Metamucil®.

Se administran 15 minutos antes de las comidas junto con cantidades pequeñas de alimentos sólidos para cerrar el píloro y dar tiempo a que gelifiquen. Sus efectos secundarios más frecuentes son flatulencia, náusea y diarrea. En los ensayos realizados en obesos no han demostrado eficacia ni en disminución de la sensación de hambre ni en pérdida de peso.

- **PRODUCTOS DIETÉTICOS**

En el mercado existen muchos productos, no reconocidos como fármacos, que propugnan ser efectivos en el tratamiento de la obesidad. Allison y col (36) han revisado los trabajos publicados sobre productos naturales y suplementos dietéticos y han encontrado que la mayoría están mal diseñados, carecen de randomización, de grupo control o de enmascaramiento. Algunos han mostrado resultados prometedores pero faltan estudios que aporten la suficiente evidencia sobre su eficacia y seguridad.

### **Té verde y otros**

Los *derivados del té* tienen propiedades termogénicas y promotoras de pérdida de peso similares a la efedrina, de hecho se han utilizado en combinación. Siempre se ha pensado que el té actuaba a través de su contenido en cafeína pero sus efectos no se explican únicamente por la presencia de ésta. El té actúa a través de su contenido en polifenoles y xantinas. Los polifenoles, de ellos el más potente es el epigallocatecol, son captados por el tejido adiposo donde inhiben la catecol-o-metil-transferasa (enzima que degrada la noradrenalina) e impiden la acción, de forma parcial, de enzimas digestivos (amilasa y lipasas), disminuyendo la absorción de nutrientes (37). Las xantinas inhiben la fosfodiesterasa, (aumentando el AMPc intracelular) y activando así la lipólisis de los triglicéridos. Los cuerpos cetónicos resultantes provocan saciedad. En resumen, los efectos atribuibles al té son una reducción de la absorción de nutrientes, una activación de la lipólisis con aumento de la termogénesis y una estimulación de la saciedad (37, 38). Estos efectos ya se han demostrado en humanos aunque todavía no dispone-

mos de ensayos clínicos que demuestren su eficacia en programas de pérdida de peso (39).

En España los compuestos comercializados son Exolise®: 375 mg, de extracto de *Camellia Sinensis*, con un 25% de galato de epigallocatecol y un 5-10% de cafeína y Tealine®: extracto de *camellia thea link* (té verde) y *orthosiphon stamineus* (té de Java). No hay ningún estudio bien diseñado que demuestre su efectividad. En caso de utilizarse, estaría indicado en sujetos con IMC menor de 30. Su posología es de 2 cápsulas en desayuno y comida para el Exolise® y 3 en comida y cena para el Tealine®. La duración máxima recomendada del tratamiento es de 3 meses.

Entre los efectos secundarios destacan palpitaciones, insomnio, nerviosismo, trastornos gastrointestinales y náusea, que suelen producirse al comienzo del tratamiento y que son de carácter leve moderado.

### Chitosan

Es un biopolímero de tipo polisacárido, poli-n-acetilglucosamina, no digerible, derivado de la desacetilación alcalina del exodermo de crustáceos, que forma agregados a nivel intestinal con ácidos grasos y colesterol, disminuyendo su absorción y favoreciendo su eliminación con las heces. Al llegar al ambiente ácido del estómago, se solubiliza y atrapa las grasas protegiéndolas de la acción enzimática. Además de disminuir el aporte calórico, disminuyendo la absorción de lípidos, actúa a modo de fibra. Para aumentar su eficacia, se le suelen añadir otras sustancias que actúan de manera sinérgica con él, como son el ácido ascórbico que, al disminuir su viscosidad y aumentar su flexibilidad, reduce la posibilidad de dejar escapar la grasa, fructooligosacáridos, oligoelementos y harina de guar.

En España están comercializados el Bio Narval®, en cuya composición están presentes el chitosan, el ácido ascórbico y los fructooligosacáridos y el Somagril® en el que se sustituyen los fructooligosacáridos por oligoelementos y harina de guar.

Existen algunos trabajos que pretenden demostrar la eficacia y seguridad del chitosan en los programas de pérdida de peso. Son estudios de un mes de duración que consiguen pérdidas aproximadas de 7 kilos y mejoría de los parámetros lipídicos y de la tensión arterial. Evidentemente son trabajos a muy corto plazo (39). Otros han demostrado efectos a pesar de no acompañarse de dieta hipoenergética observando también aumento de las cifras de HDL, pero estos hallazgos no han podido ser reproducidos en otros trabajos (41,42).

Al igual que en los derivados del té, y teniendo en cuenta la ausencia de estudios concluyentes sobre su eficacia, su indicación no está claramente establecida. En caso de prescripción, las dosis recomendadas en ambos, son dos comprimidos ingeridos diez minutos antes de las comidas principales.

Entre los efectos secundarios del chitosan destacan estreñimiento y náusea de forma transitoria. Ninguno ha sido grave. Esta contraindicado en alérgicos a los crustáceos.

### Olestra

Es un poliéster de sacarosa con ácidos grasos de cadena larga que no se absorbe y que se utiliza como sustituto de las grasas. No está disponible en nuestro país. Se emplean dosis de 30 g/día junto con una dieta hipocalórica. Produce diarrea, flatulencia y heces grasas. No debe utilizarse en niños ni embarazadas por la deficiencia de lípidos que ocasiona.

### • FÁRMACOS EN PROCESO DE INVESTIGACIÓN

El aumento en el conocimiento de la regulación del apetito, del control de la ingesta y del gasto energético, favorece el desarrollo de nuevos fármacos. Entre ellos destacan la *leptina*, hormona secretada por los adipocitos, cuyos niveles reflejan la cantidad de masa grasa del organismo. Se ha demostrado que disminuye el apetito y aumenta el gasto energético, a través de su acción sobre el hipotálamo, inhibiendo sustancias inductoras del apetito y activando otras anorexígenas. En humanos se han encontrado casos de deficiencia de leptina que han respondido a su administración con pérdidas significativas de peso (43) pero la mayoría de los obesos tienen niveles normales o incluso aumentados de leptina, indicando resistencia a esta hormona. En este grupo de obesos se han descrito reducciones de peso con dosis elevadas de leptina, de forma proporcional a la dosis administrada. Los estudios disponibles son todavía muy escasos y carecemos de datos de seguridad y eficacia a largo plazo, así como de información sobre otros efectos adicionales.

Otros fármacos que actuarían inhibiendo el apetito son los *inhibidores del neuropéptido*, que es uno de los estimuladores más potentes de la ingestión de alimentos; los *análogos de colecistoquinina* e inhibidores de su degradación; la *bromocriptina*, agonista dopaminérgico que produce disminución del apetito por inhibición del hipotálamo lateral, con resultados inciertos; la amilina y la enterostatina.

Los  $\beta_3$  *adrenérgicos* son sustancias termogénicas, sin los efectos cardiovasculares de la efedrina, que actúan sobre los receptores del tejido adiposo marrón.

De los preparados estudiados, algunos no han demostrado efectividad y otros han producido una alta incidencia de temblor.

Las hormonas también han sido objeto de estudio, entre ellas la hormona de crecimiento aunque los estudios realizados no ofrecen resultados definitivos y su coste es muy elevado, descartándose su uso por ahora. Los andrógenos han demostrado producir una pérdida de grasa abdominal y un aumento de la sensibilidad a la insulina. Estos efectos todavía no han sido confirmados.

## CONCLUSIONES

En resumen, los únicos fármacos que han demostrado eficacia en el tratamiento de la obesidad han sido la *sibutramina* y el *orlistat*, pero sus efectos son moderados y por ahora sólo disponemos de estudios de hasta dos años de duración.

El tratamiento sólo debe iniciarse después de un período variable (de 3 a 6 meses) de dieta hipocalórica asociada a ejercicio y a intento de modificación conductual, en el que la pérdida de peso no haya alcanzado un mínimo de 0,5 kg semanales. La prescripción del fármaco se hará en función de la patología acompañante del paciente y nunca en ausencia de dieta hipocalórica asociada. Si la indicación está bien establecida evitamos efectos adversos indeseables. En relación con la sibutramina, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), así como la Agencia Española del Medicamento, han concluido que su administración es segura cuando obedece a las indicaciones descritas en el prospecto.

La respuesta al tratamiento farmacológico es muy variable de un sujeto a otro y difícil de predecir. La pérdida de peso atribuible a la medicación es menor de un 5% y varía de un paciente a otro. Con pérdidas menores de 2 kg en el primer mes se puede aumentar la dosis, si el fármaco lo permite, o suspender el tratamiento. Nunca debe indicarse ningún fármaco a niños, adolescentes, embarazadas, ni durante la lactancia al no haberse realizado todavía ningún estudio que garantice su seguridad en estas poblaciones.

En relación con la combinación de diversos fármacos que permitan utilizar dosis menores con mayores efectos sólo existen en la actualidad, series de casos, estudios preliminares y un estudio de un año de duración, de tratamiento conjunto de orlistat y sibutramina, en el que no se encontró intensificación de la pérdida de peso (44). Por ahora no se puede recomendar el uso combinado de este tipo de fármacos.

Finalmente no hay que olvidar que *en ningún caso* puede recomendarse el empleo de píldoras «adelgazantes», que han alcanzado gran popularidad y son manejadas por equipos no especializados. Estas píldoras contienen diversos tipos de fármacos (hormonas tiroideas, benzodiazepinas, anfetamínicos, diuréticos, laxantes y extractos de hipotálamo, hipófisis y páncreas) que se preparan artesanalmente, habiendo producido serias complicaciones endocrinológicas, cardiovasculares, electrolíticas y neuropsiquiátricas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Ginebra: WHO, 1998.
2. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Consenso español 1995 para la evaluación de la obesidad y para la realización de estudios epidemiológicos. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 782-787.
3. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem LI, Ribas L, Quiles Izquierdo J, Vioque J et al. Prevalencia de la obesidad en España: estudio SEEDO' 97. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 441-445.
4. Van Itallie TB. Obesity: adverse effects on health and longevity. *Am J Clin Nutr* 1997; 32: suppl: 2723-2733.
5. Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens CH, Willett WC. Body weight and longevity: a reassessment. *JAMA* 1987; 257: 353-358.
6. Garrison RJ, Castelli WP. Weight and 30 years mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1052-1062.
7. Wadden TA, Foster GD. Behavioral treatment of obesity. *Med Clin North Am* 2000; 84: 441-461.
8. Skender MI. Comparison of a 2-year weight loss trends in behavioral treatments of obesity: diet, exercise, and combination interventions. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 342-346.
9. Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits. *Obes Res* 1995; 3: suppl 2: 211s-216s.
10. Connolly HM, Crary JL, Mc Goon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-fentermine. *N Engl J Med* 1997; 337:581-588 [Erratum, *N Engl J Med* 1997;337:1783].
11. Connolly HM, Mc Goon MD. Obesity drugs and the heart. *Current Probl Cardiol* 1999; 24:745-792.
12. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 1826-1832.
13. Bertol V, Ara JR, Oliveros A, Gutierrez AI. Hemorragia subaracnoidea por consumo de fenproporex. *Neurología* 1991; 6: 268-269.

14. Weintraub M et al. Long term weight control study: I-VII and conclusión *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 581-646
15. Douglas JG, Goough J, Preston PG, et al. Long term efficacy of fenfluramine in treatment of obesity. *Lancet* 1983; 1:384-386.
16. Goldstein DJ, Rampey AH, Jr. Enas GG, Potvin JH, Fludzinski LA, Lavine LR. Fluoxetine: a randomised clinical trial in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18:129-135.
17. Bray GA, Blackburn GL, Fergusson JM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999; 7: 189-198.
18. Fanghanel G, Cortinas L, Sanchez Reyes, Barbera A. A clinical trial of the use of sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 144-150.
19. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, et al. Weight loss with sibutramine improves glycemc control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2:175-187
20. Mc Mahon FG, Fujioka K, Singh BN, et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1 year double blind, placebo controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2185-2191.
21. Jones SP, Smith IG, Kelly F, and Grey GA. Long term weight loss with sibutramine. *Int J Obes* 1995; 19 (supl 2): 41.
22. Smith IG, Goulder MA. Randomized placebo control trial of long term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. *J Fam Pract* 2001; 50 (6):505-512. Abstract.
23. James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2119-2125.
24. Bellido D, Rosendo JM, Jodar E y Garrido J. Comparación de dos pautas de tratamiento con sibutramina (continua e intermitente) en el mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso. 44 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Alicante, Mayo 2002.
25. Lean MEJ. Sibutramine- a review of clinical efficacy. *Int J Obes* 1995; 21(supl 1): S30-S35.
26. Bach DS, Rissanen AM, Mendel CM, Sheperd G, Weinstein SP, Kelley I et al. Absence of cardiac valve dysfunction in obese patients treated with sibutramine. *Obes Res* 1999; 7: 363-369.
27. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmatherapy* 2000; 20:270-279.
28. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-year study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1108-1116.
29. Sjöstrom L, Rissanen A, Andersen T et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352: 167-172.
30. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:235-242. [Erratum, *JAMA* 1999; 281: 1174].
31. Karhunen L, Franssila-Kallunki A, Rissanen P, Valve R, Kolehmainen M, Rissanen A and Uusitupa M. Effect of orlistat treatment on body composition and resting energy expenditure during a two-year weight-reduction programme in obese Finns. *Int J Obesity* 2000; 24: 1567-1572.
32. Hollander PA, Elbein SC Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1288-1294.
33. Astrup A, Breum L, Toubro S, Hein P, Quaade F. The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet: a double blind trial. *Int J Obes* 1992; 16: 269-277.
34. Daly PA, Krieger DR, Dullo AG, Young JB, Landsberg L. Ephedrine, caffeine and aspirin: safety and efficacy for treatment of human obesity. *Int J Obes* 1993; 17: supl 1:s73-s78.
35. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2000; 343: 1833-1838.
36. Allison DB, Fontaine KR, Heshka S, Mentore JL, Heymsfield S B. Alternative treatments for weight loss: a critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 200 1; 41: 1-28.
37. Juhel C, Armand M, Pafumi Y, Rosier C, Vandermander J, Lairon D. Green tea extract inhibits lipolysis of triglycerides in gastric and duodenal medium in vitro. *J Nut Biochem* 2000; 11: 45-51.
38. Dullo AG, Seydoux J, Giradier L, Chantre P, Vandermander J. Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity. *Int J Obes* 2000; 24: 252-258.
39. Dullo et al. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 1040-1045.
40. Giustina A, Ventura P. Programa para la reducción de peso en pacientes obesos, efectos de un nuevo integrador dietético. *Acta Toxicol Ther* 1995, vol XVI, nº 4.

41. Macchi G. Un nuevo acercamiento al tratamiento de la obesidad: efectos del quitosano sobre la reducción del peso corporal y los niveles del colesterol en sangre. *Acta Toxicol Ther* 1996; vol XVII, nº 4.
42. Pittler MH, Abbot NC, Harkness EF, Ernst E. Randomized, double-blind trial of chitosan for body weight reduction. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53(5): 379-381.
43. Farooqi IS, Jebb SA, Whitehead JP, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879-884.
44. Wadden TA, Berkowitz RI, Woomble LG, Sarwer DB, Arnold ME, Steinberg CM. Effects of sibutramine plus orlistat in obese women following 1 year of treatment

by sibutramine alone: a placebo controlled trial. *Obes Res* 2000; 8: 431-437.

#### **BIBLIOGRAFÍA BÁSICA EN CASTELLANO**

---

1. Moreno Esteban B, Álvarez Hernández J, Monereo Megías S. *Obesidad: la epidemia del siglo XXI*. En: Moreno Esteban B, Monereo Megías S, Álvarez Hernández, ed. Madrid: Internacional de ediciones y publicaciones SA, 1999; 309-328.
2. Gonzalez J, Gargallo MA, Duran E, Antón JJ, Orozco P, Tomas P, del Pino M. *Sobrepeso y Obesidad en Atención Primaria*. Curso de Formación Cointinuada. Barcelona: Ediciones Pulso, 2000.