

FARMACOLOGÍA EN LA OBESIDAD

MARÍA NATALIA NACHÓN, MARÍA FLORENCIA ARCONDO, BISMARCK PÉREZ

Los cambios en el estilo de vida son la base del tratamiento de la obesidad, sin embargo, los mismos en gran medida solo consiguen un discreto descenso del peso corporal, que frecuentemente no se logra sostener en el tiempo. En este escenario, en el cual el cambio cognitivo-conductual por sí solo ha sido ineficaz o no ha demostrado beneficio sostenido, y teniendo en cuenta la clasificación de la obesidad, se indica el tratamiento farmacológico de la obesidad. Este debe considerarse temprano en la historia natural de la enfermedad para evitar la aparición o progresión de comorbilidades¹.

La indicación del inicio del tratamiento farmacológico es en personas que realicen un tratamiento de cambio de hábitos con plan nutricional y actividad física adecuados y con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², o ≥ 27 kg/m² con comorbilidades asociadas al exceso de peso (por ejemplo, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, síndrome apnea obstructiva del sueño, hígado graso). Para la elección del fármaco es necesario considerar el mecanismo de acción, eficacia, efectos adversos, seguridad, vía de administración y costo de cada fármaco, en el contexto de las características clínicas y el patrón de alimentación del paciente.

Se deben identificar los objetivos antes de iniciar la farmacoterapia para la obesidad. Estos valores serán específicos para cada paciente y surgirán de una evaluación clínica del profesional y expectativas del paciente en relación con el mismo^{2,3}.

El paciente debe recibir un seguimiento y evaluar el tratamiento farmacológico durante al menos 12 semanas de uso en dosis terapéuticas, durante las cuales, cumpliendo el tratamiento en forma adecuada, debería descender por lo menos el 5% del peso corporal, lo que determina beneficios en la salud, disminuyendo el riesgo de desarrollar complicaciones o mejorar la evolución de estas. Asimismo, los fármacos pueden tener

beneficio no solo en el descenso sino en el mantenimiento del peso descendido. No se recomienda el uso de farmacoterapia para el control de la obesidad en mujeres embarazadas o en período de lactancia, ni tampoco en aquellas que están intentando concebir. No hay datos disponibles para informar sobre el momento de la interrupción de la farmacoterapia para la obesidad previo a la concepción. Los fármacos utilizados para el tratamiento de la obesidad dependen de la aprobación de las agencias regulatorias de cada país⁴.

Podemos clasificarlos según su acción en gastrointestinales, de acción central o de acción hormonal⁵.

De acción gastrointestinal:

Orlistat: Desarrollado a fines de la década del 90. Su mecanismo de acción es inhibir la lipasa pancreática determinando la disabsorción de las grasas ingeridas y déficit calórico. Un metaanálisis informó que el orlistat se asoció con una reducción de peso un 3.1% mayor que el placebo entre los adultos con obesidad y casi el 70% de los participantes que lo tomaron lograron una pérdida de peso del 5% o más. Orlistat redujo la circunferencia de la cintura en aproximadamente 10 cm, la presión arterial sistólica (PAS) en aproximadamente 6 mmHg y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en aproximadamente un 9% entre los adultos con obesidad. Los efectos adversos gastrointestinales, que incluyen dolor abdominal, urgencia fecal (22%) y esteatorrea (20%), son comunes, pero se pueden reducir siguiendo una dieta de menos del 30% de calorías provenientes de grasas.

La dosis es de 120 mg hasta 3 veces al día (con las comidas o hasta una hora post ingesta). Puede interferir en la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) por lo que se recomienda realizar el seguimiento cuando se utiliza a largo plazo, y también puede interactuar con la dosis terapéutica de medicaciones como levotiroxina, ciclosporina y algunos anticonvulsivantes^{5,6}.

De acción central:

Fentermina: Produce un efecto anoréxico por aumento de la liberación de noradrenalina en el sistema nervioso central, y en menor medida, de dopamina y serotonina. Está aprobado para el tratamiento en mayores de 18 años por un periodo menor de 12 semanas. La dosis inicial es de 7.5 mg tres veces al día antes de las comidas o en comprimidos vía oral de liberación prolongada de 15-37.5 mg una vez al día, antes del desayuno. Un estudio informó que la fentermina 7.5 mg se asoció con una pérdida de peso del 5.5% y la fentermina 15 mg se asoció con una pérdida de peso del 6.1%, que fueron significativamente mayores que la pérdida de peso del 2.3% con placebo y más del 40% de los participantes lograron una pérdida de peso del 5% con cualquiera de las dosis de fentermina. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, aumento de la presión arterial, palpitaciones, taquicardia, insomnio, sequedad de boca, estreñimiento y ansiedad. Puede producir disfunción eréctil y cambios en la libido. Se contraindica el uso en embarazo y lactancia, glaucoma, hipertiroidismo e hipertensión no controlada y en casos de historia de abuso de drogas⁷.

Fentermina-topiramato: El topiramato es un estabilizador del estado de ánimo, tiene acción anticonvulsiva y se utiliza como profilaxis de la migraña. Inhibe indirectamente las neuronas orexigénicas NPY/AgRP en el hipotálamo, a través de la señalización del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Su asociación con fentermina potencia el efecto anorexígeno y con dosis bajas de ambos fármacos se reducen los efectos adversos. Un metaanálisis informó que la fentermina-topiramato se asoció con una pérdida de peso un 8.0% mayor que el placebo entre los adultos con obesidad y disminuyó a 7.8% a los 12 meses. Un estudio de seguimiento informó que estas reducciones de peso persistieron a los 2 años con el uso continuo de la medicación. Más de dos tercios de los usuarios de fentermina-topiramato 15/92 mg lograron una pérdida de peso del 5% o más.

La fentermina-topiramato redujo la circunferencia de la cintura en aproximadamente 11 cm, disminuyó la PAS en aproximadamente 3 mmHg y redujo el C-LDL en aproximadamente un 6% entre los adultos con obesidad. Se encuentra aprobado en mayores de 18 años para

uso a largo plazo. La dosis inicial es 3.75 mg de fentermina/23 mg de topiramato por día durante 14 días; luego se aumenta a la dosis recomendada de 7.5 mg/46 mg de fentermina-topiramato una vez al día por la mañana con o sin ingesta de alimentos. La dosis puede aumentarse hasta 15/92 mg. Los efectos adversos más frecuentes son el aumento de la presión arterial y también pueden aparecer parestesias, boca seca, estreñimiento y disgeusia. Se encuentra contraindicado en el embarazo, pacientes con glaucoma, arritmias, insuficiencia renal, hipertiroidismo y psicosis^{5,7,8}.

Naltrexona-bupropión: El bupropión induce la saciedad a nivel del sistema nervioso central al mejorar la producción y liberación de α hormona estimulante de los melanocitos (α MSH) y β endorfina de las células proopiomelanocortina en el núcleo arcuato del hipotálamo. La naltrexona a su vez bloquea el efecto autoinhibidor de la β -endorfina a través del bloqueo de los receptores opioides μ generando saciedad. La asociación de naltrexona-bupropión potencia y perdura el efecto anorexígeno y también influye en el sistema de recompensa mesolímbico, lo que resulta en una reducción de los deseos asociados a los alimentos. La administración combinada de bupropión 360mg y naltrexona 32mg evaluada en los estudios COR (*Contrave Obesity Research*), evidencia promedios de pérdida de peso del 5.0-6.4% versus 1.2-1.8% con placebo, alcanzando una pérdida del 9.2% de peso cuando se combina con tratamiento intensivo de cambios en el estilo de vida. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales leves a moderados (náuseas, vómitos, sequedad de boca y estreñimiento) que suelen reducirse tras varias semanas de tratamiento. Para minimizar los síntomas se recomienda una titulación progresiva del tratamiento (desde 1 a 4 comprimidos al día) a lo largo de 4 semanas, siendo la última toma por la tarde para evitar insomnio y la ingesta con los alimentos.

Naltrexona-bupropión está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada y el uso de opioides, en cualquier caso. La terapia con opioides debe ser discontinuada de siete a 10 días antes del inicio de naltrexona-bupropión para prevenir la precipitación de abstinencia de opioides. Como el bupropión se asocia con un riesgo ligeramente mayor de convulsiones, nal-

trexona-bupropión está contraindicado en trastornos convulsivos, anorexia nerviosa, bulimia y pacientes sometidos a una interrupción abrupta de alcohol, benzodiacepinas, barbitúricos o medicamentos antiepilépticos. Puede también interferir con las concentraciones de otros fármacos metabolizados por el citocromo CYP2D6: metoprolol, propafenona, flecainida, ticlopidina, clopidogrel, venlafaxina, tricíclicos, carbamazepina, fenitoína, antirretrovirales y ciclofosfamida. El bupropión puede reducir la eficacia del tamoxifeno y, por lo tanto, no debe utilizarse en combinación⁹.

De acción hormonal:

El descubrimiento del papel del eje intestino-cerebro en el control del apetito ha proporcionado nuevos objetivos biológicos para el desarrollo de fármacos, basados en hormonas estimuladas por nutrientes que simulan los efectos metabólicos de las hormonas entero-pancreáticas naturales. Se incluyen el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), el polipéptido insulino-trópico dependiente de la glucosa (GIP), el glucagón y la amilina. Los agonistas del receptor GLP-1 (AR) han sido los más estudiados dado su efecto de amplificación de la secreción de insulina posterior a la administración de glucosa (efecto incretina) y otras acciones cardio-metabólicas pleiotrópicas (p. ej., disminución de la presión arterial e inflamación) que están mediadas por la distribución generalizada de los receptores GLP-1 en todo el cuerpo. Los AR GLP-1 se introdujeron inicialmente para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y más recientemente para el tratamiento de la obesidad. Las hormonas entero-pancreáticas, como el GLP-1, el GIP y el glucagón, pueden tener una actividad biológica complementaria que favorezca el desarrollo de medicamentos combinados. Por ejemplo, además de mejorar la supresión del apetito, los receptores de GIP existen en el tejido adiposo para promover la activación de la lipoproteína lipasa. El glucagón mejora la lipólisis hepática y puede aumentar el gasto energético, mientras que la amilina mejora la sensibilización a la leptina y tiene una activación cerebral directa para promover la saciedad al final de la comida. Los medicamentos basados en hormonas estimuladas por nutrientes representan un cambio de paradigma en el tratamiento farmacológico de la obesidad dada su eficacia para la pérdida de peso, su seguridad

y sus efectos beneficiosos indirectos sobre los factores de riesgo cardio-metabólicos y de enfermedad renal.

La FDA ha aprobado 3 hormonas estimuladas por nutrientes: liraglutida, semaglutida y tirzepatida. Estos fármacos tienen una estructura modificada para resistir la proteólisis de DPP-4 y prolongar la vida media⁵.

Liraglutida: Es un agonista de GLP-1 con un 97% de homología con el GLP-1 humano, con una susceptibilidad reducida a la DPP-4 que aumenta la vida media 11 a 15 horas con la administración subcutánea diaria que ejerce una acción anorexígena, a nivel hipotalámico, actuando sobre las vías de las melanocortinas (pro-opio-melanocortina), e inhibiendo las neuronas orexígenas (neuropéptido Y). Al mismo tiempo, produce un enlentecimiento moderado del vaciamiento gástrico que contribuye a potenciar la sensación de plenitud y saciedad tras la ingesta. La liraglutida se administra por vía subcutánea una vez al día. La dosis inicial es 0.6 mg y se aumenta en forma progresiva a intervalos semanales de 0.6 mg (siendo de 1.2, 1.8, 2.4 y 3 mg al día) hasta la dosis recomendada de 3 mg al día en la quinta semana. La liraglutida se ha estudiado en 5 ensayos SCALE (*Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence*) en los que participaron más de 5000 adultos para evaluar su eficacia y seguridad, más del 60% de los participantes tratados con liraglutida lograron una pérdida de peso del 5% o más, redujo la circunferencia de la cintura en aproximadamente 8 cm, disminuyó la PAS en aproximadamente 4 mmHg y redujo el colesterol LDL en aproximadamente un 8%. Los efectos adversos más comunes asociados con liraglutida son náuseas, diarrea y estreñimiento, que son leves a moderados y ocurren principalmente durante la fase de aumento de la dosis. Existe un pequeño aumento del riesgo de pancreatitis en comparación con el placebo, y aproximadamente la mitad de los casos se observan asociados con cálculos biliares^{10,11}.

Semaglutide: Es otro análogo de GLP1 que comparte la farmacodinamia con liraglutide, con una vida media más prolongada, por lo cual su posología es semanal en la presentación inyectable subcutánea. La dosis inicial recomendada de semaglutida es de 0.25 mg por semana, ajustando paulatinamente la dosis hasta llegar a la dosis efectiva de 2.4 mg semanales. Fue apro-

bada para el control crónico del peso en 2021 para adultos y en 2022 para adolescentes (de 12 años o más). También fue aprobada para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en adultos con enfermedad cardiovascular establecida y obesidad o sobrepeso en 2024. En el estudio STEP (*The Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity Program*) se comparó semaglutida 2.4 mg y placebo sobre la pérdida de peso, la seguridad y la tolerabilidad en adultos. Más del 85% de los participantes tratados con semaglutida alcanzaron una pérdida de peso del 5% o más y cuando se comparó directamente, la pérdida de peso fue del 15.8% para semaglutida versus placebo. También redujo la circunferencia de la cintura en 14 cm y la PAS en 6 mmHg. Semaglutida 2.4 mg resultó en una pérdida de peso media del 9.6% y una disminución media de la hemoglobina A 1c del 1.6% entre adultos con diabetes tipo 2 y obesidad. En el ensayo SELECT (*Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity*), semaglutida 2.4 mg redujo los MACE en un 20% en comparación con placebo. El ensayo OASIS 1 demostró que, en adultos con sobrepeso u obesidad, la administración oral de 50 mg de semaglutida una vez al día como complemento a la dieta y la actividad física, fue más eficaz para reducir el peso corporal que el placebo, con una reducción mayor del 5% en comparación con placebo (86% vs. 26% semaglutide vs. placebo respectivamente) lo que evidencia un beneficio clínico significativo en el descenso de peso con semaglutida vía oral. Los efectos adversos comunes de la semaglutida incluyen náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento y dolor abdominal^{5,12,14,15}.

Tirzepatide: Es un péptido sintético agonista dual GIP/GLP-1 con una vida media de 117 horas con la administración subcutánea semanal. El GIP parece actuar sinérgicamente con el GLP-1 en el cerebro para promover una mayor magnitud de pérdida de peso en comparación con el GLP-1 solo. Estudios preclínicos indican que tiene la misma afinidad que los péptidos GIP endógenos por sus receptores y se une a los receptores GLP-1 de manera similar a las hormonas endógenas, pudiendo lograr una mayor reducción de

peso que los arGLP-1 al integrar ambas vías en los receptores cerebrales. Los GIP son secretados por las células K del intestino delgado y regulan los niveles de glucosa en sangre y el descenso de peso mediante su acción insulínica y glucagónica en el páncreas. Al igual que ocurre con los arGLP-1, se han identificado receptores de GIP en numerosos tejidos, incluido el cerebro, el intestino y el corazón. El GIP también desempeña un papel en el metabolismo de los lípidos, ya que promueve el almacenamiento de lípidos al aumentar el flujo sanguíneo hacia el tejido adiposo y facilitar la captación de triglicéridos. Fue aprobada para tratar la obesidad en adultos en 2023, utilizada como complemento a una dieta baja en calorías y aumento de actividad física. Se aplica por vía subcutánea semanal y la dosis varía de 2.5 al inicio del tratamiento hasta los 15 mg/semanal dosis máxima, aumentando en forma gradual cada 4 semanas. En el programa SURMOUNT, para evaluar la eficacia y seguridad de la droga en obesidad, la pérdida de peso fue de 20% con tirzepatida 15 mg, en comparación con placebo y más del 90% de los participantes tratados lograron una pérdida de peso del 5% o más. Redujo la circunferencia de la cintura en 19 cm, disminuyó la PAS en 8 mmHg y redujo el LDL-C en un 9%. Los efectos adversos de la tirzepatida dependen de la dosis y suelen incluir náuseas, diarrea, estreñimiento y vómitos^{5,16}.

A futuro se evaluarán otras vías de administración u otras drogas que actualmente se encuentran en ensayos clínicos como la vía de administración oral de los agonistas GLP1, semaglutide y orforglipron y otras combinaciones de medicamentos basados en hormonas estimuladas por nutrientes (agonistas duales y triagonistas) entre adultos con obesidad; como son la cagrilintida, un análogo de amilina de acción prolongada o survodutida, un agonista dual glucagón/GLP-1 o el triagonista para GIP/GLP-1/glucagón denominado retatrutida.

Se están desarrollando nuevas terapias con mecanismos de acción diferentes como anticuerpo que bloquea los receptores de activina tipo II, bimagrumb, que causó una pérdida significativa de masa grasa y un aumento de masa muscular⁵.

Bibliografía

1. Mann T, Tomiyama AJ, Westling E, Lew AM, Samuels B, Chatman J. Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *Am Psychol* 2007; 62: 220-33.
2. Pedersen SD, Manjoo P, Wharton S. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Pharmacotherapy for Obesity Management. En: <https://obesitycanada.ca/guidelines/pharmacotherapy> ; consultado junio 2024
3. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 315: 2424-34.
4. Idrees Z, Cancarevic I, Huang L. FDA-approved pharmacotherapy for weight loss over the last decade. *Cureus* 2022; 14: e29262.
5. Gudzone KA, Kushner RF. Medications for obesity: a review. *JAMA* 2024; 332: 571-84.
6. McNeely W, Benfield P. Orlistat. *Drugs* 1998; 56: 241-9.
7. Shank RP, Maryanoff BE. Molecular pharmacodynamics, clinical therapeutics, and pharmacokinetics of topiramate. *CNS Neurosci Ther* 2008; 14: 120-42.
8. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 30-9.
9. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 595-605.
10. Halawi H, Khemani D, Eckert D, et al. Effects of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 890-9.
11. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 1443-51.
12. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989-1002.
13. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: The STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA* 2022; 327: 138-50.
14. Xiang J, Ding XY, Zhang W, et al. Clinical effectiveness of semaglutide on weight loss, body composition, and muscle strength in Chinese adults. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023; 27: 9908-15.
15. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, et al. OASIS 1 Investigators. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402:705-19.
16. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med* 2023; 29: 2909-18.