

BOLETÍN INFORMATIVO

Centro de Información de Medicamentos - CIM

Área Farmacia Asistencial

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas.

Universidad Nacional de Rosario - Argentina



Año 41 - N° 267

Septiembre - Octubre 2023

Medicamentos para tratar el sobrepeso y la obesidad

1

La **obesidad** es un problema de salud que se construye a partir de la conjunción de **varios factores** a lo largo del tiempo. Su desarrollo es paulatino, por lo que su abordaje debe ser concebido entendiendo que no es posible realizarlo atendiendo un solo factor. Actualmente se considera que una genética predisponente sumado a la mala alimentación y la actividad física insuficiente son los principales motivos para la obesidad.

La **obesidad**, de modo objetivo, puede definirse como un Índice de Masa Corporal (IMC) superior a **30 kg/m²**; se considera **sobrepeso** si el IMC está entre **25-29,9 kg/m²**. Si bien el IMC es una medida muy útil y utilizada, no tiene en cuenta la distribución de grasa en el cuerpo. No todo depósito de grasa corporal conlleva el mismo riesgo para la persona. Por esta razón se sugiere siempre tener en cuenta otras mediciones para caracterizar este problema de salud, como por



ejemplo la medición de la circunferencia de cintura en todas las personas adultas. Su aumento se asocia al desarrollo de ciertas patologías, como diabetes tipo 2, hipertensión y enfermedad cardiovascular.

Dado que la **morbilidad y la mortalidad de la obesidad han aumentado** significativamente, el **tratamiento farmacológico es una opción a considerar como parte de una estrategia integral**, en caso de que los cambios en el estilo de vida no permitan alcanzar las metas de pérdida de peso. **Distintas guías de práctica clínica sugieren en estos casos la indicación de medicación para el tratamiento de pacientes con un IMC \geq 30 o pacientes con un IMC \geq 27 kg/m² y una comorbilidad relacionada con la obesidad (por ejemplo, hipertensión, diabetes tipo 2, dislipidemia).**

Las **intervenciones intensivas en el estilo de vida** (asesoramiento sobre conducta, actividad física y estrategias dietéticas) son el **tratamiento de primera línea para la obesidad** y pueden producir pérdidas del 7 al 8% del peso durante el primer año. Entre el 46% y el 68% de los participantes logran una pérdida de peso inicial superior al 5%, lo que se asocia con beneficios para la salud clínicamente significativos.

Por otro lado, las expectativas sobre los medicamentos contra la obesidad se han visto atenuadas por la modesta pérdida de peso asociada con los principios activos disponibles actualmente. Estos medicamentos recibieron en la mayoría de los casos aprobación regulatoria al demostrar aproximadamente un **5% más de pérdida de peso en promedio que el placebo**, cuando tanto el medicamento como el placebo se administran con una intervención en el estilo de vida.

Medicamentos más usados y su perfil de seguridad

Orlistat: Inhibidor reversible de las lipasas gástricas y pancreáticas; exhibe actividad antiobesidad y antilipémica. Utilizado en adultos y niños mayores de 12 años por vía oral.

Efectos adversos: Los efectos adversos informados con más frecuencia son ictericia, debilidad y dolor abdominal.

Se han descrito efectos adversos graves como hepatotoxicidad grave (p. ej., necrosis hepatocelular, insuficiencia hepática aguda). En raras ocasiones también se informaron elevaciones en las concentraciones séricas de aminotransferasa (transaminasa) y fosfatasa alcalina y hepatitis.

Liraglutida: Agonista del péptido 1 similar al glucagón acilado (GLP-1) (mimético de incretina). Agente antidiabético inyectable; si bien su uso para diabetes mellitus está permitido a partir de los 10 años de edad, su seguridad y eficacia no han sido establecidas en pacientes menores de 18 años para el tratamiento de la obesidad, por lo que su uso no está recomendado en este grupo etareo.



Efectos adversos: baja azúcar en sangre, náuseas, vómitos, malestar estomacal, pérdida de apetito, diarrea, estreñimiento, erupción, dolor de cabeza, mareos, sensación de cansancio.

La liraglutida puede provocar con menor frecuencia: ritmo cardíaco acelerado, cambios repentinos de humor o comportamiento, pensamientos suicidas, síntomas de deshidratación, sensación de ansiedad o temblores; problemas de vesícula biliar o páncreas, fiebre, ictericia, signos compatibles con tumor de tiroides (hinchazón o un bulto en su cuello, dificultad para tragar, voz ronca, sensación de falta de aliento), síntomas de pancreatitis (dolor severo en la parte superior del estómago que se extiende hacia la espalda, náuseas con o sin vómito, ritmo cardíaco rápido, problemas en la vesícula biliar), dificultad para tragar, voz ronca, sensación de falta de aliento.

Bupropión y naltrexona: Esta combinación se usa como agente anorexígeno por vía oral; está compuesta por naltrexona (un antagonista de los opiáceos) y bupropión (un agente antidepresivo). Su seguridad y eficacia no han sido establecidas en pacientes menores de 18 años, por lo que su uso no está recomendado.

Efectos adversos: los más frecuentes pueden incluir: náuseas, vómitos, diarrea, constipación, estreñimiento, dolor de cabeza, mareos, boca seca, insomnio, cansancio, dolores estomacales.

Como efectos adversos graves se han reportado dolor de cabeza severo, visión borrosa, latidos cardíacos rápidos, convulsiones, visión borrosa, visión de túnel, dolor o hinchazón en los ojos, cambios en el estado de ánimo o el comportamiento (ansiedad, depresión, ataques de pánico, dificultad para dormir, agitación, pensamientos sobre el suicidio o lastimarse, episodio maníaco, aumento de la energía, comportamiento inusual de asunción de riesgos, felicidad extrema, irritable o hablador), problemas hepáticos, orina oscura, ictericia, reacción cutánea severa.

Semaglutida: Agonista del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) (mimético de incretina). Agente antidiabético inyectable; utilizado en adultos y niños mayores de 12 años.

Efectos Adversos: los más frecuentes pueden incluir: niveles bajos de azúcar en sangre (en personas con diabetes tipo 2), malestar estomacal, acidez, gases, hinchazón, náuseas, vómitos, dolor de estómago, pérdida de apetito, diarrea, estreñimiento, dolor de cabeza, mareos, cansancio.

Se han reportado como efectos secundarios graves: cambios de visión, cambios de humor inusuales, pensamientos de hacerse daño, una sensación de mareo, signos compatibles con tumor de tiroides (hinchazón o un bulto en su cuello, dificultad para tragar, voz ronca, sensación de falta de aliento), síntomas de pancreatitis (dolor severo en la parte superior del estómago que se extiende hacia la espalda, náuseas con o sin vómito, ritmo cardíaco rápido, problemas en la vesícula biliar) dolor en la parte superior del estómago, fiebre, heces de color arcilla, ictericia (color amarillento de la piel u ojos), retención urinaria, sensación de cansancio o falta de aliento.

Efectividad de estos medicamentos

Los datos de los metaanálisis más recientes mostraron que la **reducción de peso general (%)** con el uso de estos medicamentos durante al menos 12 meses, restada del placebo, osciló entre 2,9 y 6,8%: **liraglutida (4 ensayos, 5,4%)**, **naltrexona/bupropión (5 ensayos, 4,0%)** y **orlistat (17 ensayos, 2,9%)**. En la mayoría de estos estudios también se **controlaron la dieta y el ejercicio**, tanto en el grupo de placebo como en el de tratamiento. Por lo tanto, **se propuso el uso de estos medicamentos como farmacoterapia junto con una alimentación saludable, actividad física y modificación del comportamiento**.

La **semaglutida** muestra valores superiores a los medicamentos anteriores. En un estudio realizado en adultos con obesidad y sin diabetes se observó una pérdida de peso promedio del **14,9%** desde el inicio con **semaglutida + dieta y ejercicio**. Esta pérdida superó la del placebo + dieta y ejercicio en 12,4 puntos porcentuales. Si bien son datos muy prometedores, al tratarse de un principio activo más reciente es necesario continuar evaluando su efectividad.

Se observa que los pacientes que mantienen el tratamiento con **semaglutida después de las 20 semanas** iniciales continúan perdiendo peso, pero lo **recuperan gradualmente si cambian a placebo**, según muestran los resultados del ensayo STEP 4. Esto es consistente con las conclusiones de otros ensayos de abstinencia de medicamentos contra la obesidad. Estos estudios enfatizan la **cronicidad de la obesidad** y la necesidad de tratamientos que puedan mantener y maximizar la pérdida de peso. En el mismo ensayo se evaluaron además parámetros como presión arterial sistólica, glucosa en sangre y funcionamiento físico general de los participantes, que mostraron mejoras significativas con respecto al placebo. La pérdida de peso sostenida de una magnitud de entre 5 y 15%, similar a la observada en este ensayo, se ha relacionado con mejoras en las complicaciones relacionadas con la obesidad, como la diabetes tipo 2. Durante la fase preliminar del ensayo STEP 4, el 84,3 % de los participantes informaron **eventos adversos**, el 71,4 % informó eventos gastrointestinales y el 5,3 % suspendió la semaglutida, en gran parte debido a eventos gastrointestinales. Los participantes continuaron informando eventos gastrointestinales durante la fase aleatorizada, y esto fue más común entre los que tomaron semaglutida (41,9%).

La efectividad y seguridad de la semaglutida luego de **dos años de tratamiento** han sido evaluadas en el ensayo STEP 5, y sus resultados luego de 104 semanas de administración fueron similares a los presentados en estudios anteriores, que consideraban tiempos menores. Estos resultados permiten pensar en tratamientos con medicamentos para bajar de peso de **larga duración**. Incluso, ciertas revisiones plantean que como la obesidad se considera una **enfermedad crónica progresiva** (influenciada por múltiples factores ambientales y genéticos) se requeriría tratamiento durante toda la vida. De esta forma, como en otras enfermedades crónicas, sería necesarios tratamientos terapéuticos asociados a cambios del estilo de vida, evaluando aparición de efectos adversos durante su administración de forma continua. Para poder utilizarlos de esta manera, es necesario seguir estudiando sus efectos a largo plazo.

Cambios en el estilo de vida

Como se mencionó anteriormente el tratamiento de primera línea siempre debe centrarse en estrategias para que los pacientes incorporen **hábitos saludables**, principalmente lograr una mejora en la alimentación y actividad física regularmente. Las **Guías Alimentarias para la Población Argentina** propuestas por el Ministerio de Salud ofrecen **10 recomendaciones** para lograr una alimentación saludable:

- 1-Incorporar a diario alimentos de todos los grupos y realizar al menos 30 minutos de actividad física.
- 2-Tomar a diario 8 vasos de agua segura.
- 3-Consumir a diario 5 porciones de frutas y verduras en variedad de tipos y colores.
- 4-Reducir el uso de sal y el consumo de alimentos con alto contenido de sodio.
- 5-Limitar el consumo de bebidas azucaradas y alimentos con elevado contenido de grasas, azúcar y sal.
- 6-Consumir diariamente leche, yogur o queso preferentemente descremados.
- 7-Al consumir carnes quitarle la grasa visible, aumentar el consumo de pescado e incluir huevo.
- 8-Consumir legumbres, cereales preferentemente integrales, papa, batata, choclo o mandioca.
- 9-Consumir aceite crudo como condimento, frutas secas o semillas.
- 10-El consumo de bebidas alcohólicas debe ser responsable. Los niños, adolescentes y mujeres embarazadas no deben consumirlas. Evitarlas siempre al conducir.



Si bien el uso de medicamentos se presenta como una alternativa cada vez más elegida para lograr la pérdida de peso, su uso no está recomendado en todo tipo de pacientes, ya que están acompañados de una serie de efectos adversos y en ningún caso debe ser considerado como una medida única. **Siempre se los debe utilizar como una terapia coadyuvante de la dieta y el ejercicio físico, bajo un seguimiento continuo por el equipo de salud.** Indicados en pacientes con **IMC ≥ 30** , o en pacientes con un **IMC ≥ 27 kg/m²** y una **comorbilidad relacionada con la obesidad**. Es importante recordar que el uso de estos fármacos está destinado a personas que han sido diagnosticadas siguiendo criterios objetivos y su uso no debería recomendarse sólo persiguiendo fines estéticos.

Bibliografía:

- Chao A, Shaw Tronieri J, Amaro A, Wadden T. Clinical Insight on Semaglutide for Chronic Weight Management in Adults: Patient Selection and Special Considerations. Drug Design, Development and Therapy. 2022;16:4449-4461.
- Drug Information Database. Liraglutide. Consultado: 25/10/23. Disponible en: <https://www.drugs.com/monograph/liraglutide.html>
- Drug Information Database. Naltrexone and bupropion. Consultado: 25/10/23. Disponible en: <https://www.drugs.com/monograph/naltrexone-and-bupropion.html>
- Drug Information Database. Orlistat. Consultado: 25/10/23. Disponible en: <https://www.drugs.com/monograph/orlistat.html>
- Drug Information Database. Semaglutide. Consultado: 25/10/23. Disponible en: <https://www.drugs.com/monograph/semaglutide.html>
- Ministerio de Salud Argentina. Manual para aplicación de las Guías Alimentarias para la Población Argentina. 2018.
- Ministerio de Salud Argentina. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Obesidad en adultos para todos los niveles de atención. 2017.
- Rubino D, Abrahamsson N, Davies M y col. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(14):1414-1425.
- Ryan DH. Next Generation Antiobesity Medications: Setmelanotide, Semaglutide, Tirzepatide and Bimagrumb: What do They Mean for Clinical Practice? JOMES. 2021;30:196-208.
- Tak YJ, Lee SY. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand?. Curr Obes Rep. 2021;10(1):14-30.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S y col. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. The New England Journal of Medicine. 2021;384(11):989-1002.