

# Terapia farmacológica en el manejo de la obesidad.

Samantha Gabriela Pachar Jiménez<sup>1</sup>, Andrea Nataly Pachar Jiménez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bioquímica Farmacéutica. Universidad de Cuenca. Ecuador.

<sup>2</sup>Médico. Hospital Regional Vicente Corral Moscoso. Ecuador

## RESUMEN

La obesidad constituye un importante desafío en términos de salud pública; debido a su creciente prevalencia y a su impacto perjudicial en la salud y calidad de vida de las personas. El manejo de los pacientes con obesidad requiere un enfoque integral (dieta, ejercicio, apoyo psicológico etc.) y en algunos casos la administración de fármacos y/o intervención quirúrgica. En este artículo, exploraremos en detalle los diferentes fármacos disponibles en el tratamiento de la obesidad, considerando sus mecanismos de acción, seguridad y eficacia, de esta manera se proporcionará información esencial a los profesionales de la salud y pacientes en la toma de decisiones en el tratamiento de esta enfermedad. De acuerdo a la información obtenida, en términos de eficacia la setmelanotida es el fármaco que logra la mayor reducción de peso, sin embargo, este fármaco está destinado principalmente a pacientes con anomalías genéticas. El orlistat es el medicamento que genera una menor reducción de peso en comparación con otros tratamientos disponibles y se emplea generalmente como tratamiento inicial, es el fármaco más estudiado y mejor tolerado por los pacientes.

## ABSTRACT

Obesity is a major public health challenge; due to its increasing prevalence and detrimental impact on health and quality of life. The management of patients with obesity requires a comprehensive approach (diet, exercise, psychological support etc.) and in some cases the administration of drugs and/or surgical intervention. In this article, we will explore in detail the different drugs available in the treatment of obesity, considering their mechanisms of action, safety and efficacy, thus providing essential information to health professionals and patients in making decisions in the treatment of this disease. According to the information obtained, in terms of efficacy, setmelanotide is the drug that achieves the greatest weight reduction, however, this drug is mainly intended for patients with genetic abnormalities. mainly for patients with genetic abnormalities. Orlistat is the drug drug that results in the least weight reduction compared to other available treatments and is generally used as an initial treatment, it is the most studied drug and best tolerated by patients.

INTRODUCCIÓN

La obesidad (CIE-10 E66) es una enfermedad crónica caracterizada por una acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo, como consecuencia de un desequilibrio energético entre las calorías ingeridas y gastadas, alcanzando niveles capaces de comprometer la salud del paciente (Kaufer & Pérez, 2022), (Hernández S. , 2004). Representa un importante factor de riesgo en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, hipertensión, enfermedad gastrointestinal, diabetes mellitus tipo 2, alteraciones osteoarticulares, insuficiencia respiratoria, cirrosis, trastornos psicológicos y múltiples tipos de cánceres (Colon, recto y mama, etc.) (Álvarez, Gargallo, Biel, & Llaveró, 2020), (Arrizabalaga *et al.*, 20003), (Ceglia, Decara, Gaetani, & Rodríguez de Fonseca, 2021). Su etiología es compleja, resulta de la interacción de múltiples factores (Genéticos, ambientales, conductuales, psicosociales, metabólicos y endócrinos) (Rodríguez, 2003), (Stegenga, Haines, Jones, & Wilding, 2014).

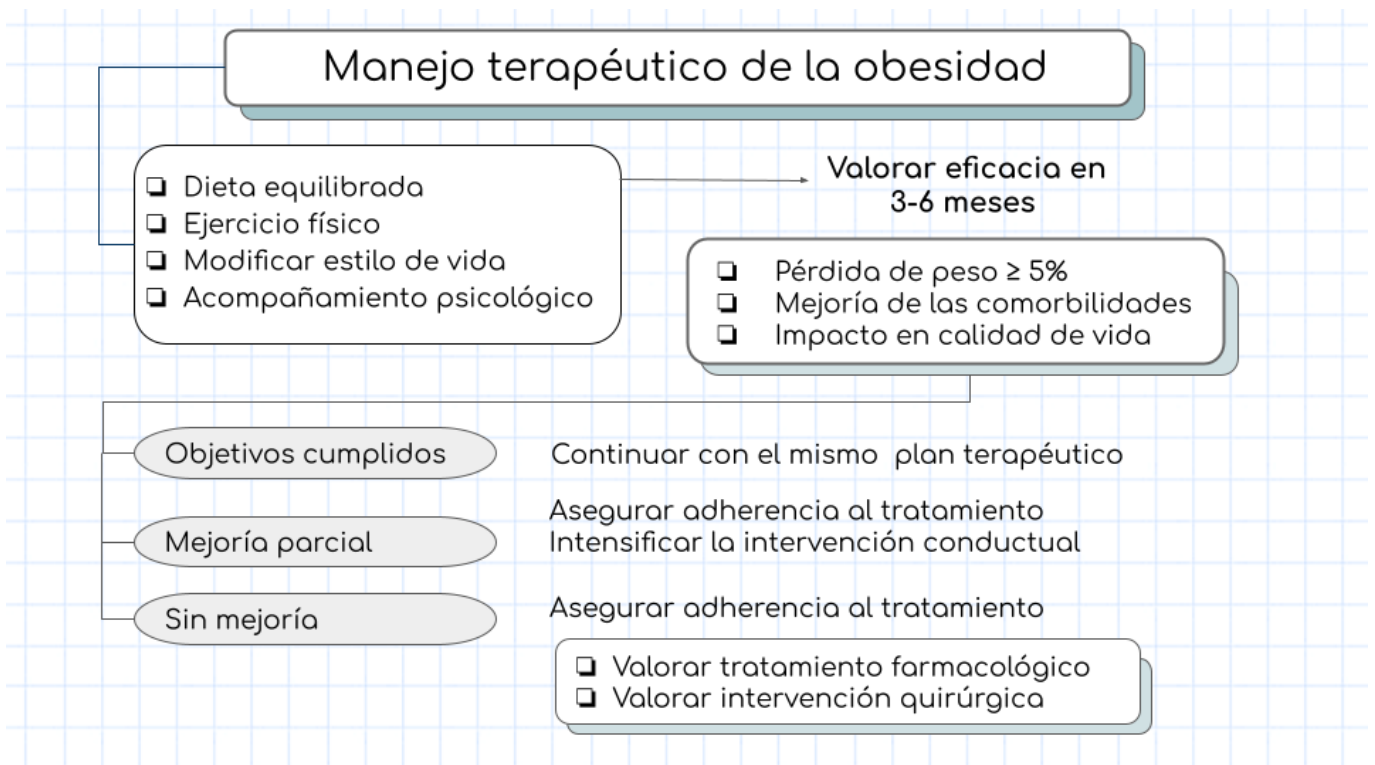


Ilustración 1. Manejo terapéutico de la Obesidad. Adaptado de Actualización clínica de la obesidad y el sobrepeso (p. 778), por Álvarez, et al, 2020) Medicine- Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.

El diagnóstico de la obesidad se realiza a través de una evaluación completa que incluye varios aspectos: Anamnesis (Historial de evolución del peso, hábitos de vida, comorbilidades, grado de actividad física y sedentarismo); Examen físico (Determinación de medidas antropométricas); Exámenes de laboratorio (Perfil lipídico, glucemia en ayunas, función hepática y renal) y Estado psicológico (Percepción del paciente y expectativas, salud mental y emocional) (Durrer *et al.*, 2019), (Arrizabalaga *et al.*, 20003), (Escobar *et al.*, 2020). La determinación del porcentaje de grasa corporal es el indicador de referencia para el diagnóstico; se definen como obesos aquellos sujetos con un porcentaje por encima del 25 % en varones y del 33 % en mujeres (Escobar *et al.*, 2020), (Mikler *et al.*, 2017), (Stegenga, Haines, Jones, & Wilding, 2014).

Sin embargo, un parámetro eficaz, reproducible, con una correlación aceptable y ampliamente empleado en los estudios epidemiológicos, para evaluar el grado y el tipo de obesidad es el IMC (Índice de masa corporal: kg/m<sup>2</sup>). Cuando una persona adulta está en el rango entre 25 y 29.9 kg/m<sup>2</sup> se considera con sobrepeso, si este valor es superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, el paciente tiene obesidad, está a su vez se subclasifica en: Grado 1 IMC: 30-34 kg/m<sup>2</sup>, grado 2 IMC: 35-39,9 kg/m<sup>2</sup>, grado 3 u obesidad mórbida IMC: 40-49,9 kg/m<sup>2</sup>, grado 4 u obesidad extrema IMC>50 kg/m<sup>2</sup>). No obstante este parámetro, no es 100% confiable ya que puede estar sobreestimada en pacientes con importante masa muscular (p. ej., deportistas), e infraestimada en aquellos con pérdida de masa muscular (p. ej., ancianos), por lo que se recomienda su empleo junto con otras medidas

antropométricas para la valoración de la distribución de la grasa corporal como: Índice cintura-talla y cintura-cadera, para evaluar la obesidad abdominal y androide respectivamente (Álvarez, Gargallo, Biel, & Llaveró, 2020), (Escobar *et al.*, 2020), (Arrizabalaga *et al.*, 20003), (Caixàs *et al.*, 2020).

En estos pacientes es indispensable un manejo multidisciplinario que contemple un cambio en su estilo de vida con la integración de una dieta equilibrada, actividad física, modificación de conducta, adherencia terapéutica y acompañamiento psicológico, lo que permitirá al paciente lograr los objetivos terapéuticos establecidos, mejorando así su calidad de vida e incrementando su autonomía (Álvarez, Gargallo, Biel, & Llaveró, 2020), (Mikler *et al.*, 2017). Se recomienda un manejo farmacológico en pacientes con un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, IMC igual o superior a 27 kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades y pacientes con dificultad para bajar de peso o para mantenerla (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Escobar *et al.*, 2020), (Singh & Singh, 2020). Por lo que resulta importante conocer la eficacia, mecanismo de acción, posología, reacciones adversas, interacciones y seguridad de las diferentes opciones farmacéuticas disponibles en el mercado en el manejo de la obesidad. Si en un periodo de 3-6 meses no se observa respuesta al tratamiento farmacológico, es decir no hay una pérdida considerable del peso inicial y/o se observan reacciones adversas graves o intolerancia, debe suspenderse la medicación y evaluar el uso de otro fármaco (Ciangura, 2009). En casos de obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>) o pacientes cuyo IMC es > 35 kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades, el tratamiento más eficaz es la Cirugía Bariátrica (Zerrweck & Espinosa, 2020), que consta de procedimientos restrictivos, malabsortivos o mixtos, dependiendo de sus alcances; logrando una pérdida de peso sustancial del 10 - 20% a los 3-6 meses postquirúrgico. Sin embargo, es un procedimiento invasivo y puede no ser aplicable para la mayoría de los pacientes, además requiere seguimiento y manejo médico adicional de por vida tras la intervención (Ryan & Kahan, 2018), (Rodrigo, Soriano del Castillo, & Merino, 2017), (Cazorla, Shinin, & Solis, 2022).

## METODOLOGÍA

Este artículo corresponde a un estudio de revisión bibliográfica con un enfoque cualitativo, de carácter descriptivo, (Hernández, Fernández, & Baptista, 2020) respecto a la Terapia Farmacológica en el manejo de la Obesidad en adultos. Para lo cual se realizaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos digitales: Scopus, Scielo, Lilacs, Cochrane, PubMed

y ScienceDirect, considerando a aquellos artículos científicos con una antigüedad máxima de 5 años, tipo de estudio: revisiones sistemáticas-metaanálisis y en idioma inglés o español. Se aplicaron los siguientes descriptores y ecuaciones de búsqueda: Obesidad, tratamiento farmacológico, fármacos antiobesidad, farmacovigilancia, eficacia, reacciones adversas y seguridad: empleando uno o más operadores booleanos (AND, OR) para delimitar la información. Posteriormente se realizó un análisis de la información de los artículos recuperados.

## FÁRMACOS ANTI OBESIDAD

Durante la última década, seis medicamentos han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), como AAO (Agentes Anti-Obesidad): Orlistat, fentermina/topiramato, bupropión/naltrexona, semaglutide, liraglutida y recientemente la setmelanotida (Álvarez, Gargallo, Biel, & Llaveró, 2020), (García, 2022). Sin embargo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) solo respalda el uso de 4 de estos: Orlistat, bupropión/naltrexona, liraglutida y semaglutida, debido a menor riesgo/beneficio (Kakouri *et al.*, 2021), (Kosmalski, Deska, Bąk, Różycka, & Pietras, 2023). Desde la adopción de regulaciones más estrictas en los ensayos clínicos, dos fármacos antiobesidad ampliamente empleados a inicios de siglo fueron retirados del mercado por motivos de seguridad: Lorcaserina demostró una mayor incidencia de tumores malignos y la sibutramina generaba un riesgo elevado de accidente cerebrovascular (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Kosmalski, Deska, Bąk, Różycka, & Pietras, 2023).

Para que un fármaco Antiobesidad sea considerado efectivo, debe cumplir los siguientes requisitos: a) Alcanzar una pérdida del 5-15% del peso corporal al finalizar el año de tratamiento y que esta pérdida sea  $\geq$  al 5% comparada con el placebo. b) Mejorar las comorbilidades médicas asociadas a la obesidad, c) Mejorar la calidad de vida y el estado de salud global del paciente (Álvarez, Gargallo, Biel, & Llaveró, 2020), (Navarro & Jáuregui, 2020). Si en un periodo de 3-6 meses no se observa respuesta al tratamiento farmacológico, es decir no hay una pérdida considerable del peso inicial y/o se observan reacciones adversas graves o intolerancia, debe suspenderse la medicación y evaluar el uso de otro fármaco (Haywood & Sumithran, 2019).

## • ORLISTAT:

Es un Inhibidor selectivo de las lipasas pancreáticas y gástricas, de manera que las grasas ingeridas al no ser se hidrolizadas en ácidos grasos libres absorbibles, se excretan como triglicéridos en las heces, reduciendo así su absorción en una proporción del 25-30% de la ingesta total (Uta & Pessoa, 2021), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Kosmalski, Deska, Bąk, Różycka, & Pietras, 2023). Orlistat está aprobado desde 1999, para el tratamiento de la obesidad en adultos y adolescentes (12 a 16 años) con un IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> o  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades (Milano, Biasio, Munzio, Foggia, & Capasso, 2020), (Álvarez, Gargallo, Biel, & Llaveró, 2020), (Nicolucci & Maffei, 2022) Su efecto es dosis-dependiente, se ha demostrado que con la administración de 120 mg TID (tres veces al día) se obtiene una mayor pérdida de peso que con la dosis usual de 60 mg TID, se recomienda la toma antes, durante o hasta 1 h después de las comidas, con una dieta balanceada. (Caixàs, *et al.*, 2020), (Son & Kim, 2020), (Williams, Nawaz, & Evans, 2020).

### Eficacia

La eficacia de orlistat (120 mg TID), al finalizar el año de tratamiento, se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos y meta análisis (N= 10,435;  $\bar{x}$  Pérdida de peso = -3.07 Kg, IC= 95% (-3.76 - -2.37); P= < 0.0001, Z= 8,63) (Singh & Singh, 2020) El uso de este fármaco también genera en beneficios metabólicos adicionales como la disminución de la resistencia a la insulina, nivel de glucosa basal, lipoproteína de baja densidad LDL, nivel de colesterol y presión arterial sistólica y diastólica (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (May, Schindler, & Engeli, 2020), (Müller, Blüher, Tschöp, & Marchi, 2022).

### Seguridad y efectos secundarios

Orlistat es uno de los primeros fármacos anti obesidad comercializados a nivel mundial y, por lo tanto, tiene una mayor cantidad de datos de seguridad cardiovascular que avalan su administración (Uta & Pessoa, 2021) Se han descrito interacciones farmacológicas con: Ciclosporina, amiodarona, levotiroxina sódica y anticonvulsivos (reduciendo su acción), y la potenciación de los efectos de la Warfarina (Caixàs *et al.*, 2020), (May, Schindler, & Engeli, 2020). Su uso está contraindicado en el embarazo, lactancia materna. colestasis, síndromes de malabsorción intestinal como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn (Navarro & Jáuregui, 2020), (Son & Kim, 2020). Las Reacciones adversas más

comunes se observan principalmente al inicio del tratamiento en el 15-30% de los pacientes, y consisten en alteraciones gastrointestinales (esteatorrea, heces acuosas, urgencia fecal, flatulencia, meteorismo y dolor abdominal). Durante el tratamiento con orlistat, se recomienda tomar suplementos multivitamínicos, debido que este fármaco interfiere en la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), principalmente la vitamina D (Álvarez, Gargallo, Biel, & Llaveró, 2020), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Kosmalski, Deska, Bąk, Różycka, & Pietras, 2023).

## • BUPROPIÓN/NALTREXONA:

Es una Combinación de fármacos anti obesidad de acción central; El bupropión, un inhibidor débil de la recaptación de Catecolaminas empleado usualmente en trastornos depresivos y pacientes fumadores, y la naltrexona, un antagonista opioide utilizado generalmente en el tratamiento de la dependencia de opioides y alcohol. El efecto anti obesidad de estos fármacos radica en su acción sinérgica sobre la supresión del apetito; el Bupropión estimula las neuronas hipotalámicas (POMC) para la liberación de:  $\alpha$ -melanocortina y  $\beta$ -endorfina, la unión de la  $\alpha$ -melanocortina a su receptor disminuye el apetito y aumenta el gasto de energía. Mientras que la  $\beta$ -endorfina un agonista endógeno de los receptores opioides  $\mu$  inactiva el efecto anoréxico mediante un sistema de retroalimentación auto inhibitoria, la Naltrexona bloquea el efecto de la  $\beta$ -endorfina lo que permite una pérdida de peso sostenida (Cercato & Fonseca, 2019), (Son & Kim, 2020), (Williams, Nawaz, & Evans, 2020), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021). Está aprobado en EE. UU. y Europa para el control de peso a largo plazo en pacientes con obesidad y/o comorbilidades relacionadas (Álvarez, Gargallo, Biel, & Llaveró, 2020), (Cercato & Fonseca, 2019). Sin embargo, debido a sus efectos secundarios no se considera un tratamiento de primera línea, salvo en caso de pacientes obesos que desean dejar de fumar, pacientes con atracones, adicciones (alcoholismo/tabaquismo) y trastornos emocionales o psicológicos (Navarro & Jáuregui, 2020), (Ganduglia, Acosta, Minotti, Maseras, & Salamón, 2022) La dosis diaria total es de 32 mg de naltrexona/360 mg bupropión, se recomienda iniciarse con un comprimido de 8/90 mg al día, incrementado durante 3 semanas hasta la dosis de mantenimiento de 2 comprimidos dos veces al día por la mañana y por la noche (Ganduglia, Acosta, Minotti, Maseras, & Salamón, 2022), (Kakouri *et al.*, 2021), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021).



## Eficacia

Bupropión/naltrexona ha sido evaluada en múltiples estudios, el metaanálisis demostró su eficacia en el control del peso (N = 3239;  $\bar{x}$  Pérdida de peso =  $-4.39$  Kg; IC 95% (5.05 to  $-3.72$ );  $P = < 0.0001$ ,  $Z = 12,87$ ) (Singh & Singh, 2020). Con mejoras significativas de parámetros cardiometabólicos, circunferencia de la cintura, grasa visceral, control glucémico y perfil lipídico (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Müller, Blüher, Tschöp, & Marchi, 2022), (García, 2022).

## Seguridad y efectos secundarios

El uso de bupropión/naltrexona está contraindicado en el embarazo, periodo de lactancia, pacientes con hipertensión no controlada, neoplasias SNC, convulsiones, uso de inhibidores de la monoaminooxidasa (durante o dentro de los 14 días posteriores a la administración), antecedentes de bulimia o anorexia nerviosa, personas que toman narcóticos para controlar el dolor, síndrome de abstinencia, pacientes con disfunción hepática grave o insuficiencia renal terminal (Ganduglia, Acosta, Minotti, Maseras, & Salamón, 2022), (Kakouri *et al.*, 2021). Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, dolor de cabeza, vómito, boca seca, insomnio y estreñimiento. Otros eventos informados son: disminución del recuento de linfocitos, alteración de la atención, letargo, sofocos; dolor dental, dolor en la zona superior del abdomen, hiperhidrosis, exacerbación del glaucoma de ángulo cerrado y disfunción hepática por lo que se recomienda una estrecha vigilancia (Cercato & Fonseca, 2019), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Singh & Singh, 2020).

### • LIRAGLUTIDA:

Es un análogo del Glucagón tipo 1 (GLP-1), una hormona producida principalmente por las células L entero endocrinas del íleon y el colon en respuesta a la ingesta de alimentos, que estimula la liberación pancreática de insulina, suprime la liberación de glucagón, mejora la sensibilidad celular a la insulina y disminuyen la tasa de vaciado gástrico. Además, el GLP-1 es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y, a nivel del hipotálamo, estimula a las neuronas POMC, lo que afecta la regulación del apetito, al influir en la sensación de saciedad (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Ganduglia, Acosta, Minotti, Maseras, & Salamón, 2022), (Kakouri *et al.*, 2021). Liraglutida está indicada en pacientes adultos y adolescentes (12 a 18 años) obesos  $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o con  $IMC \geq 27$  kg/m<sup>2</sup>

con Diabetes tipo 2 por su efecto beneficioso sobre la glucemia y/o otras comorbilidades, junto con una dieta y un programa de ejercicio (Navarro & Jáuregui, 2020), (Williams, Nawaz, & Evans, 2020), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021). Se administra vía subcutánea, con una dosis superior a la empleada usualmente en el tratamiento de la Diabetes. La dosis inicial es de 0,6 mg al día durante la primera semana, con incrementos posteriores de 0,6 mg cada semana hasta la dosis máxima de mantenimiento de 3,0 mg; de esta forma se consigue una mejor tolerancia gastrointestinal (Caixàs *et al.*, 2020), (Ganduglia, Acosta, Minotti, Maseras, & Salamón, 2022). Las mejores zonas para la inyección son: abdomen, parte frontal del muslo o la parte superior del brazo, a cualquier hora del día (Gasmi *et al.*, 2023).

## Eficacia

En el metaanálisis, donde se evaluó la eficacia de liraglutida en el control metabólico y peso corporal, se obtuvieron los siguientes resultados (N = 4978;  $\bar{x}$  Pérdida de peso =  $-5.25$  Kg; IC 95%, ( $-6.17$  a  $-4.32$ );  $P = < 0.0001$ ,  $Z = 11,1$ ) (Singh & Singh, 2020). Por su efecto hipoglucemiante se observaron niveles de hemoglobina glucosilada y glucosa plasmática significativamente más bajos, que con otros tratamientos. Además, la liraglutida también ha demostrado ser eficaz en disminuir el número de apneas del sueño, reducción de presión arterial sistólica y diastólica, mejor perfil lipídico y un efecto positivo en pacientes que han recuperado peso después de una cirugía bariátrica. Sin embargo, su costo y el requerimiento de inyecciones diarias son algunos factores limitantes en su uso (Gasmi *et al.*, 2023), (Utta & Pessoa, 2021), (Müller, Blüher, Tschöp, & Marchi, 2022).

## Seguridad y efectos secundarios

No debe administrarse en pacientes con antecedentes de pancreatitis aguda o crónica, colecistitis, antecedentes personales o familiares de cáncer medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y embarazo. La vía metabólica de la liraglutida la hace poco probable que pueda interferir con fármacos que se metabolizan a través del sistema citocromo P450 (Ganduglia, Acosta, Minotti, Maseras, & Salamón, 2022), (Kakouri *et al.*, 2021), (Zambrano, 2022). En pacientes con colelitiasis, debe usarse con precaución con una menor velocidad de pérdida de peso y la adición de ácido ursodesoxicólico (Durrer *et al.*, 2019). En general es un fármaco bien tolerado, algunos pacientes pueden experimentar náuseas y vómitos a corto plazo. Otros efectos adversos comunes incluyen: Hipoglucemia, diarrea,

estreñimiento, dolor de cabeza, fatiga, mareos, dolor abdominal y aumento de los niveles de lipasa (Tchang, Saunders, & Igel, Factores de Riesgo, Consecuencias Clínicas, Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infantil., 2021), (Utta & Pessoa, 2021), (Ganduglia, Acosta, Minotti, Maseras, & Salamón, 2022).

#### • FENTERMINA/TOPIRAMATO:

El agente simpaticomimético fentermina estimula la liberación norepinefrina en el hipotálamo, lo que aumenta la concentración de Leptina en sangre y la supresión del apetito. Mientras que el topiramato, un inhibidor de la anhidrasa carbónica utilizado en el tratamiento de epilepsias, afecta el metabolismo energético a través de la modulación del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA). Con la asociación de ambos fármacos se obtiene un mayor efecto anoréxico en dosis más bajas que cuando se utiliza de forma independiente (Müller, Blüher, Tschöp, & Marchi, 2022), (Son & Kim, 2020). Debido a la gran cantidad de efectos adversos se recomienda su administración a corto plazo, sin embargo, su uso a largo plazo debe realizarse a una dosis menor del medicamento o en períodos intermitentes, dependiendo de la respuesta del paciente y de la evaluación médica (Kaufer & Pérez, 2022), (Müller, Blüher, Tschöp, & Marchi, 2022). Fentermina/topiramato se administra una vez al día en la mañana o con la ingesta de alimentos, evitar su administración en la noche ya que puede generar insomnio. La dosis inicial es de 3,75/23 mg, luego de 2 semanas se puede incrementar la dosis a 7,5/46 mg, si al finalizar las 12 semanas de tratamiento no hay una pérdida de al menos 3% de peso corporal se recomienda incrementar dosis hasta 15/92 mg o discontinuar su uso y evaluar otras opciones farmacéuticas, la suspensión debe ser gradual dado que su retiro abrupto podría causar convulsiones (Cercato & Fonseca, 2019), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021).

#### Eficacia

En el estudio metaanálisis, donde se evaluó su eficacia de esta combinación a dosis máxima (15/92 mg) se obtuvieron los siguientes resultados (N = 2985;  $\bar{x}$  Pérdida de peso = -9.77 Kg; IC 95% (-11.73 a -7.81);  $P < 0.0001$ ,  $Z = 9,77$ ) (Singh & Singh, 2020). Además, el uso de este fármaco se ha asociado con mejoras en otros factores de riesgo relacionados con la obesidad: presión arterial sistólica y diastólica, niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol (LDL), insulina y glucosa basal (Gasmi *et al.*, 2023), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021).

#### Seguridad y efectos secundarios

La combinación de fentermina y topiramato fue aprobada por la FDA en 2012. Sin embargo, la EMA ha rechazado su comercialización en Europa, argumentando que la fentermina aumenta el riesgo cardiovascular, y el topiramato puede generar déficit de atención, ideas suicidas, alteraciones de la memoria y tiene un elevado riesgo teratogénico (fisuras orales) (Álvarez, Gargallo, Biel, & Llaveró, 2020), (Cercato & Fonseca, 2019), (Hachuła, Kosowski, Zielańska, Basiak, & Okopień, 2023) Por lo que la administración de estos fármacos requieren una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos. Su uso está contraindicado en: embarazo, hipertiroidismo, hipopotasemia, glaucoma, durante o dentro de 14 días de la administración de Inhibidores de la monoamino oxidasa; no se recomienda para pacientes con antecedentes cardíacos significativos, como enfermedad coronaria e hipertensión no controlada, el topiramato puede aumentar el riesgo de acidosis y cálculos renales, por lo que debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de cálculos (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Mikler *et al.*, 2017), (Cercato & Fonseca, 2019). Los efectos secundarios más frecuentes son: Boca seca, disgeusia, mareos, estreñimiento, insomnio y parestesias (Müller, Blüher, Tschöp, & Marchi, 2022).

#### • SEMAGLUTIDA:

Es un análogo de GLP-1 de acción prolongada, sus efectos sobre la glucosa y el apetito está mediada por la activación de los receptores GLP localizados en el páncreas y cerebro respectivamente. La reducción de sensación de hambre y la desaceleración del vaciado gástrico tras su administración tiene un efecto beneficioso sobre el peso y la grasa corporal (Kosmalski, Deska, Bąk, Różycka, & Pietras, 2023), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Smith, Hardy, Mitchell, & Batson, 2022). Diseñado para el Control de peso en adultos con un IMC de 27 kg/m<sup>2</sup> o más con alguna comorbilidad principalmente diabetes tipo 2, o en adultos con un IMC de al menos 30 kg/m<sup>2</sup>. Semaglutida se administra vía subcutánea con una jeringa prellenada, la dosis inicial es de 0,25 mg una vez a la semana durante 4 semanas, posterior a este periodo la dosis de mantenimiento es de 2,4 mg una vez a la semana, junto con cambios en el estilo de vida (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Zambrano, 2022). La presentación oral de semaglutida (25-50 mg) es una estrategia innovadora para pacientes con obesidad y/o diabetes tipo 2, que no

están dispuestos a recibir una terapia inyectable, siendo esta una ventaja importante frente a la liraglutida (Alorfi & Algarni, 2022), (Klen & Dolžan, 2022).

### Eficacia

Los estudios STEP (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity) han demostrado que al finalizar el año de tratamiento ( $\bar{x}$  Pérdida de peso = -11,51 kg, IC 95 % (-12,83 a -10,21);  $P < 0.0001$ ;  $Z = 0.97$ ) (Ma *et al.*, 2023). En estas investigaciones también se evaluaron parámetros como: circunferencia de cintura, presión arterial, perfil lipídico, Proteína C reactiva, la HbA1c y puntuaciones de funcionamiento físico, todos los cuales mostraron una mejoría significativamente mayor que el placebo (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Klen & Dolžan, 2022), (Kosmalski, Deska, Bąk, Różycka, & Pietras, 2023). Los estudios que comparan el efecto de la semaglutida frente a la liraglutida, demuestran que este fármaco es casi dos veces más eficaz en el control de peso y en la reducción de los niveles de HbA1c que la liraglutida (Alsugair *et al.*, 2020), (Rubino *et al.*, 2022), (Kennedy, Hayes, Salama, Hennessy, & Fogacci, 2023).

### Seguridad y efectos secundarios

Al igual que la liraglutida, no se debe utilizar en pacientes con antecedentes de carcinoma medular de tiroides o síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2, ya que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer (Kakouri *et al.*, 2021), (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021). La administración de semaglutida se ha asociado con una mayor incidencia de colelitiasis y colecistitis. En general, el fármaco se tolera bien, los efectos adversos típicos son: náuseas, diarrea, dolor de cabeza, dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2, flatulencia, gastroenteritis y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Provoca un retraso en el vaciamiento gástrico y tiene el potencial de afectar la absorción de medicamentos orales administrados concomitantemente (Müller, Blüher, Tschöp, & Marchi, 2022), (Ganduglia, Acosta, Minotti, Maseras, & Salamón, 2022), (Kakouri *et al.*, 2021).

#### • SETMELANOTIDA:

Es un agonista sintético del receptor de melanocortina-4 (MC4R) localizado en el núcleo paraventricular del hipotálamo, la activación de este receptor desempeña un papel crucial en la regulación del equilibrio energético y el control del apetito. La setmelanotida está aprobada por la FDA en adultos y niños mayores a 6 años, en formas genéticas de obesidad asociada a una pobre

activación de los receptores, debido a mutaciones confirmadas de los genes LEPR y POMC, que afecta la vía leptina-melanocortina, como se observa en el síndrome de Bardet-Biedl, Prader-Willi, Alström y otras obesidades por deficiencia y trastornos epigenéticos. Este tipo de obesidad se manifiestan clínicamente con: Hiperfagia, alteración del desarrollo puberal, obesidad, resistencia a la insulina, distrofia retiniana, disfunción renal, hipogonadismo y dificultades de aprendizaje (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Hinney, Körner, & Fischer, 2022).

Setmelanotida se administra como una inyección subcutánea en el abdomen, una vez al día con independencia del horario de las comidas, comenzando con 2 mg diarios en pacientes de 12 años o más y 1 mg en pacientes de 6 - 12 años. La dosis puede ajustarse hasta un máximo de 3 mg diarios según la tolerancia y la eficacia (Son & Kim, 2020), (Kosmalski, Deska, Bąk, Różycka, & Pietras, 2023).

### Eficacia

Al estar dirigido a pacientes obesos con trastornos genéticos, los estudios clínicos y ensayos son escasos, con un número reducido de sujetos. La administración de setmelanotida se asocia con una pérdida mayor al 10 % del peso corporal inicial al finalizar el 1 año de tratamiento, en pacientes con deficiencia del gen POMC la pérdida de peso media es de 25,6 % y del 12,5 % entre las personas con deficiencia de LEPR, además se observan efectos positivos sobre el perfil metabólico (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Kosmalski, Deska, Bąk, Różycka, & Pietras, 2023), (Hinney, Körner, & Fischer, 2022).

### Seguridad y efectos secundarios

En estudios *in vitro* se ha mostrado que la setmelanotida tiene un bajo potencial de interacciones farmacocinéticas, su uso está contraindicado en pacientes que muestran hipersensibilidad al fármaco o a alguno de los excipientes incluidos. Los eventos adversos más comunes son en el lugar de la inyección, hiperpigmentación y náuseas (Tchang, Aras, Kumar, & Aronne, 2021), (Son & Kim, 2020).

## CONCLUSIÓN

De las diferentes opciones farmacológicas en el manejo de la obesidad aprobadas por la FDA y/o EMA, la setmelanotida genera una mayor pérdida de peso (> 10 % del peso corporal inicial) este fármaco está destinado principalmente a pacientes obesos por trastornos genéticos, mientras que la menor pérdida se logra con orlistat (120 mg,  $\bar{x}$  Pérdida de peso = -3.07 Kg), sin embargo, es el fármaco más estudiado y mejor tolerado por los pacientes. La liraglutida y semaglutida, son fármacos de elección en pacientes obesos con obesidad, pues han demostrado un importante descenso de los niveles de glucemia y HbAc. Además, las combinaciones medicamentosas fentermina/topiramato y bupropión/naltrexona, han demostrado ser más eficaces que la administración de estos fármacos por separado. Es importante mencionar que la selección del fármaco/s ser administrado/s a un paciente en específico depende de sus características, objetivos establecidos, comorbilidad, respuesta inicial al tratamiento, efectos adversos etc.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses que interfieran con la publicación del presente artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alorfi, N., & Algarni, A. (2022). Impacto clínico de la semaglutida, un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón, en el manejo de la obesidad: una revisión. *Farmacología Clínica: Avances y Aplicaciones*, 61-67. doi:10.2147/CPAA.S374741
- Alsugair, H., Alsugair, I., Alharbi, T., Bin, A., Tourkmani, A., & Al-Madani, W. (2020). Perfil de eficacia semanal de semaglutida frente a liraglutida: un metanálisis en red. *En Salud*, 9(9), 1125. doi:10.3390/healthcare9091125
- Álvarez, M., Gargallo, J., Biel, A., & Llaveró, M. (2020). Actualización clínica de la obesidad y el sobrepeso. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada*, 13(14), 777-786.
- Arrizabalaga, J., Calañas, A., Vidal, J., Masmiquel, L., Díaz, M., García, P., & Cordido, F. (2003). Guía de práctica clínica para el manejo del sobrepeso y la obesidad en personas adultas. *Endocrinología y Nutrición*, 50(4), 1-38.
- Caixàs, A., Villaró, M., Arraiza, C., Montalvá, J., Lecube, A., Fernández, J., & Tinahones, F. (2020). Documento de consenso de la Sociedad Española de Obesidad (SEEDO) y de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) sobre la continuidad asistencial en obesidad entre Atención Primaria y Unidades Especializadas Hospitalaria. *Medicina Clínica*, 155(6), 267-278.
- Cazorla, G., Shinin, E., & Solis, U. (2022). Efectividad de la cirugía bariátrica en el tratamiento de la obesidad. *Revista Eugenio Espejo*, 16(2), 25-34. doi:10.37135/ee.04.14.04
- Ceglia, M., Decara, J., Gaetani, S., & Rodríguez de Fonseca, F. (2021). La obesidad como condición determinada por la adicción a la comida: ¿las alteraciones del sistema endocannabinoide cerebral deberían ser la causa y su modulación la solución?. *Productos farmacéuticos*, 14(10). doi:10.3390/ph14101002.
- Cercato, C., & Fonseca, F. (2019). Riesgo cardiovascular y obesidad. *Diabetología y síndrome metabólico*, 11(1), 1-15. doi:10.1186/s13098-019-0468-0
- Ciangura, C. (2009). Fracasos del tratamiento de la obesidad. *EMC-Tratado de Medicina*, 13(3), 1-5. doi:10.1016/S1636-5410(09)70539-2
- Durrer, D., Busetto, L., Dicker, D., Farpour, N., Pryke, R., Toplak, H., & Schutz, Y. (2019). Directrices europeas prácticas y centradas en el paciente para el tratamiento de la obesidad en adultos en atención primaria. *Datos sobre la obesidad*, 12(1), 40-66. doi:10.1159/000496183
- Escobar, I., Sanchez, G., Aldana, F., Arevalo, I., Fernando, L., Alba, M., & Godoy, N. (2020). Guía Colombiana de Práctica Clínica sobre Prevención, Diagnóstico y Manejo del Sobrepeso y la Obesidad en Adultos. *Universitas Médica*, 58(2).
- Flores, R., Colamarco, D., Rivadeneira, Y., & Fernández, M. (2021). Aspectos generales sobre la diabetes: fisiopatología y tratamiento. *Revista Cubana de Endocrinología*, 32(1), 1-17.
- Ganduglia, M., Acosta, S., Minotti, L., Maseras, M., & Salomón, D. (2022). Farmacoterapia de la obesidad: revisión de revisiones sistemáticas. *Diaeta*, 40(177), 143-159.



14. García, A. (2022). El tratamiento farmacológico de la obesidad: Una perspectiva histórica. *Gaceta Médica de Caracas*, 131(2). Obtenido de [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_gmc/article/view/24172](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_gmc/article/view/24172)
15. Gasmí, A., Mujawdiya, P., Nehaoua, A., Shanaida, M., Semenova, Y., Piscopo, S., & Bjørklund, G. (2023). Tratamientos Farmacológicos y Biocompuestos Naturales en el Control de Peso. *Productos farmacéuticos*, 16(2), 212-232. doi:10.3390/ph16020212
16. Hachuła, M., Kosowski, M., Zielańska, K., Basiak, M., & Okopień, B. (2023). El impacto de varios métodos de tratamiento de la obesidad en la calidad de vida y la salud mental: una revisión narrativa. *Revista Internacional de Investigación Ambiental y Salud Pública*, 20(3). doi:10.3390/ijerph20032122
17. Haywood, C., & Sumithran, P. (2019). Tratamiento de la obesidad en personas mayores: una revisión sistemática. *Revisión de obesidad*, 20(4), 588-598. doi:10.1111/obr.12815
18. Hernanández, S. (2004). Fisiopatología de la obesidad. *Gaceta médica de México*, 140(S2), 27-32.
19. Hernández, R., Fernández, C., & Baptista, P. (2020). El proceso de la investigación cualitativa. En *Metodología de la investigación* (Vol. 6, págs. 355-528). McGraw-Hill Interamericana.
20. Hinney, A., Körner, A., & Fischer, P. (2022). La promesa de nuevas terapias contra la obesidad derivadas del conocimiento de los rasgos genéticos de la obesidad. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(10), 623-637. doi:10.1038/s41574-022-00716-0
21. Horn, D., Almandoz, J., & Look, M. (2022). ¿Qué es la pérdida de peso clínicamente relevante para sus pacientes y cómo se puede lograr? Una revisión narrativa. *Medicina de posgrado*, 134(4), 359-375. doi:10.1080/00325481.2022.2051366
22. Kakouri, A., Kanti, G., Kapantais, E., Kokkinos, A., Lanaras, L., Farajian, P., & Valsamakis, G. (2021). Nuevos tratamientos de combinación de incretina bajo investigación en obesidad y metabolismo: una revisión sistemática. *Productos farmacéuticos*, 14(9), 869. doi:10.3390/ph14090869
23. Kaufer, M., & Pérez, J. (2022). La obesidad: Aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Inter-disciplina*, 10(26), 147-175. doi:https://doi.org/10.22201/ceiich.24485705e.2022.26.80973
24. Kennedy, C., Hayes, P., Salama, S., Hennessy, M., & Fogacci, F. (2023). El efecto de la semaglutida sobre la presión arterial en pacientes sin diabetes: una revisión sistemática y un metanálisis. *Diario de Medicina Clínica*, 12(3), 772. doi:10.3390/jcm12030772
25. Klen, J., & Dolžan, V. (2022). Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad: el impacto de las propiedades farmacológicas y los factores genéticos. *Revista internacional de ciencias moleculares*, 23(7), 3451. doi:10.3390/ijms23073451
26. Kosmalski, M., Deska, K., Bąk, B., Różycka, M., & Pietras, T. (2023). Apoyo farmacológico para el tratamiento de la obesidad: presente y futuro. *En salud*, 11(3), 433. doi:10.3390/salud11030433
27. Ma, H., Lin, Y., Dai, L., Lin, C., Huang, Y., & Liu, S. (2023). Eficacia y seguridad de los agonistas del receptor de GLP-1 frente a los inhibidores de SGLT-2 en pacientes con sobrepeso/obesidad con o sin diabetes mellitus: una revisión sistemática y un metanálisis en red. *Revista médica británica*, 13(3), e061807. doi:10.3390/ijms23073451
28. May, M., Schindler, C., & Engeli, S. (2020). Tratamiento farmacológico moderno de pacientes obesos. *Avances terapéuticos en endocrinología y metabolismo*, 11, 1-19. doi:10.1177/2042018819897527
29. Mikler, R., Garzón, J., Vera, J., Orozco, A., Guzmán, H., Lizarazo, B., & Cepeda, M. (2017). Guía de práctica clínica (GPC) para la prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos. *Universitas Médica*, 58(2). doi:10.11144/Javeriana.umed58-2.obes
30. Milano, W., Biasio, V., Munzio, W., Foggia, G., & Capasso, A. (2020). Obesidad: el nuevo tratamiento farmacológico epidémico mundial, oportunidades y límites para la terapia personalizada. *Trastornos endocrinos, metabólicos e inmunitarios - Objetivos farmacológicos*, 20(8), 1232-1243. doi:10.2174/1871530320666200515112853
31. Müller, T., Blüher, M., Tschöp, M., & Marchi, R. (2022). Descubrimiento de fármacos contra la obesidad: avances y desafíos. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(3), 201-223. doi:10.1038/s41573-021-00337-8
32. Navarro, M., & Jáuregui, I. (2020). Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Journal of Negative y no Positive results*, 5(11), 1464-1469. doi:10.19230/jonnpr.3636
33. Nicolucci, A., & Maffei, C. (2022). El adolescente con obesidad: ¿qué perspectivas de tratamiento? *Diario italiano de pediatría*, 48(1), 1-9. doi:10.1186/s13052-022-01205-w
34. Rodrigo, S., Soriano del Castillo, J., & Merino, J. (2017). Causas y tratamiento de la obesidad. *Nutrición clínica y dietética hospitalaria*, 37(4), 87-92. doi:10.12873/374rodrigo
35. Rodríguez, L. (2003). Obesidad: fisiología, etiopatogenia y fisiopatología. *Revista Cubana de Endocrinología*, 14(2).
36. Rubino, D., Greenway, F., Khalid, U., O'Neil, P., Rosenstock, J., & Sorig, R. (2022). Efecto de semaglutida subcutánea semanal frente a liraglutida diaria sobre el peso corporal en adultos con sobrepeso u obesidad sin diabetes: el ensayo clínico aleatorizado STEP 8. *Revista de la Asociación Médica Estadounidense*, 327(2), 138-150. doi:10.1001/jama.2021.23619
37. Ryan, D., & Kahan, S. (2018). Recomendaciones de la guía para el manejo de la obesidad. *Clínicas médicas de América del Norte*, 102(1), 49-63. doi:10.1016/j.mcna.2017.08.006
38. Sánchez, D. (2022). El estigma de la obesidad y su impacto en la salud: una revisión narrativa. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 10, 56-63. doi:10.1016/j.endinu.2021.12.002
39. Singh, A., & Singh, R. (2020). Farmacoterapia en la obesidad: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios de medicamentos contra la obesidad. *Revisión de expertos de farmacología clínica*, 13(1), 53-64. doi:10.1080/17512433.2020.1698291
40. Smith, I., Hardy, E., Mitchell, S., & Batson, S. (2022). Semaglutida 2,4 mg para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad: revisión sistemática de la literatura y metanálisis. *Diabetes, Síndrome Metabólico y Obesidad: Objetivos y Terapia*, 3961-3987. doi:10.2147/DMSO.S392952
41. Son, J., & Kim, S. (2020). Revisión exhaustiva de los medicamentos contra la obesidad actuales y futuros. *Diario de diabetes y metabolismo*, 44(6), 802-818. doi:10.4093/dmj.2020.0258
42. Stegenga, H., Haines, A., Jones, K., & Wilding, J. (2014). Identificación, evaluación y manejo del sobrepeso y la obesidad: resumen de la guía NICE actualizada. *NICE GUIA*, 349. Obtenido de <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189>
43. Tchang, B., Aras, M., Kumar, R., & Aronne, L. (2021). Tratamiento farmacológico del sobrepeso y la obesidad en adultos. *Endocrine Emergencias*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905267/>
44. Tchang, B., Saunders, K., & Igel, L. (2021). Factores de Riesgo, Consecuencias Clínicas, Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infantil. *Clínicas médicas de América del Norte*, 105(1), 149-174. doi:10.1016/j.mcna.2020.08.018 medical.theclinics.com
45. Uta, K., & Pessoa, D. (2021). Farmacoterapia de la obesidad: fármacos disponibles en Brasil y perfiles de eficacia y seguridad. *Investigación, Sociedad y Desarrollo*, 10(12). doi:10.33448/rsd-v10i12.18829
46. Williams, D., Nawaz, A., & Evans, M. (2020). Terapia farmacológica en la obesidad: una revisión de los tratamientos actuales y emergentes. *Terapia de Diabetes*, 11(6), 1199-1216. doi:10.1007/s13300-020-00816-y
47. Zambrano, H. (2022). Efectos de los agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 como tratamiento en pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 21(3), 4408. Obtenido de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2022000300003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2022000300003)
48. Zárata, A., & Saucedo, R. (s.f.). Fármacos utilizados para la obesidad. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 5(3), 166-167.
49. Zerrweck, C., & Espinosa, O. (2020). Nuevas tecnologías y avances en la terapia de pérdida de peso. *Revista de Gastroenterología de México*, 85(4). doi:10.1016/j.rgmx.2020.05.007