

## FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE OBESO

La obesidad es una enfermedad que afecta a una parte importante de la población. Engloba a personas de ambos sexos, todas las edades y condiciones sociales.

La incidencia y prevalencia están aumentando de tal manera en nuestras sociedades de bienestar que, en la actualidad, la obesidad adquiere tintes epidémicos. Paradójicamente, el exceso de peso y la desnutrición coexisten en numerosos países en desarrollo.

La relación entre obesidad y riesgo de enfermedad y mortalidad está claramente demostrada.

Dentro del marco de estrategias probadas para su tratamiento, los fármacos constituyen un elemento terapéutico más. Sin embargo, las diferentes opciones farmacológicas autorizadas para su utilización en estos pacientes no son la panacea y su contribución al tratamiento de la obesidad es muy limitada.

Paralelamente a la epidemia de obesidad, han proliferado las terapias alternativas y en especial la promoción y comercio abusivos de los denominados "productos milagro", que actualmente se incitan a consumir de manera irracional.

**Cómo citar este boletín:** Comité Editorial de las Áreas 1, 2, 3 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Fármacos para el tratamiento del paciente obeso. *Notas Farmacoter.* 2008; 15 (7):21-28.

### INTRODUCCIÓN

La epidemia global de sobrepeso y obesidad se está convirtiendo en un problema de salud pública de primera magnitud en muchas áreas geográficas del mundo. Según datos de la OMS, el número de afectados por exceso de peso supera la cifra de mil millones en el

### CONCLUSIONES:

- El tratamiento farmacológico está indicado en pacientes con obesidad, o bien con sobrepeso y morbilidad asociada, cuando no se han alcanzado los objetivos de pérdida de peso únicamente con cambios en el estilo de vida. Siempre debe formar parte de un plan integral para el manejo de la obesidad que incluya dieta, ejercicio y cambios conductuales.
- En los ensayos clínicos, las reducciones de peso alcanzadas con los fármacos son modestas (< 5 kg), así como los beneficios en los factores de riesgo cardiovascular, y puede que en algunos casos no sean clínicamente significativos.
- Todavía no se han publicado estudios que evalúen los beneficios de los fármacos sobre la morbi-mortalidad cardiovascular, la eficacia comparativa, el tratamiento combinado, ni el tratamiento a largo plazo.
- La elección del fármaco deberá realizarse tras analizar con el paciente los beneficios potenciales de cada fármaco y su perfil de seguridad.
- En general, las terapias alternativas no se recomiendan en el paciente obeso o con sobrepeso. Los escasos ensayos apenas ofrecen resultados significativos.
- Los profesionales sanitarios debemos dar un mensaje claro e inequívoco a la población en contra de los "productos milagro".

mundo, con 300 millones de obesos y 800 millones adicionales con sobrepeso<sup>(1,2)</sup>. Por primera vez, el número de personas en el mundo que exceden de peso es equivalente al de aquellos con problemas de malnutrición.

En España, la última Encuesta Nacional de Salud del año 2006<sup>(3)</sup> nos muestra datos alarmantes: sólo un

39,3% de varones y un 52,3% de mujeres de más de 18 años presentan normopeso, siendo el porcentaje de obesidad algo superior al 15% en ambos sexos. Datos procedentes de diversos estudios epidemiológicos de ámbito nacional<sup>(4,5)</sup> muestran resultados similares en la población adulta española. En la Comunidad de Madrid el 41,1% de la población adulta hasta los 64 años tiene sobrepeso u obesidad<sup>(6)</sup>.

Tan grave o más que lo anterior es el aumento experimentado en las últimas décadas: en 1987 la obesidad afectaba a un 7% en varones y un 8% en mujeres, y en el año 2000 había ascendido al 12-14% respectivamente, observándose un mayor incremento en varones<sup>(3,6)</sup>.

En la población infanto-juvenil (2-24 años), la sobrecarga ponderal afecta al 26,3%, siendo un 13,9% debido a obesidad y el 12,4% por sobrepeso<sup>(5,7)</sup>.

El sobrepeso y la obesidad son causa directa de enfermedad, deterioro de la calidad de vida y disminución de la esperanza de vida. La obesidad aumenta el riesgo de diabetes, enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades prevalentes<sup>(8,9)</sup>, entre las que se incluyen determinados tipos de cáncer (**tabla 1**). La importancia para la salud es de tal magnitud que, después del tabaquismo, es la segunda causa de muerte prematura y evitable. Además, los costes asociados en recursos sanitarios son enormes.

## CONCEPTO, DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN<sup>(8-10)</sup>

La obesidad es una enfermedad caracterizada por un exceso de grasa corporal que puede poner al individuo en una situación de riesgo para su salud. El porcentaje normal de grasa corporal en varones oscila entre el 12-20%, mientras que en mujeres se eleva al 20-30%. Así, un hombre obeso es aquel que supera el 25% y una mujer obesa el 33%. Aunque determinados tipos de obesidad pueden obedecer a determinadas mutaciones genéticas o causas endocrinológicas, la creciente prevalencia hay que atribuirla al desequilibrio energético ocasionado por el consumo creciente de alimentos hipercalóricos y al tamaño de las raciones, generalmente unido al sedentarismo.

Aun cuando existen técnicas para medir la grasa corporal, estas no están al alcance en la práctica médica habitual, por lo que se acepta comúnmente la utilización de determinados parámetros antropométricos de fácil obtención para hacer las estimaciones. El criterio internacionalmente aceptado para clasificar la obesidad es el "Índice de Masa Corporal" (IMC) o relación entre el peso (kg) y la talla (cm) elevada al cua-

**Tabla 1. Morbilidad asociada a la obesidad.**

Enfermedades cardiovasculares	Cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular
Enfermedades cardiorrespiratorias	ICC, insuficiencia ventilatoria, síndrome de apnea obstructiva del sueño
Alteraciones metabólicas	Tolerancia alterada a la glucosa, diabetes tipo 2, HTA, dislipemia, hiperuricemia
Enfermedades digestivas	ERGE, hernia de hiato, coledocistitis, esteatosis hepática, cirrosis
Enfermedades osteoarticulares	Artrosis, lesiones articulares, deformidades óseas
Enfermedades genitourinarias	Disfunción menstrual, ovario poliquístico, infertilidad, incontinencia urinaria
Cáncer	Vesícula y vías biliares, mama, endometrio, colon, recto, próstata
Otras	Insuficiencia venosa, enfermedad tromboembólica, alteraciones psicológicas, trastornos del comportamiento alimentario, alteraciones cutáneas

drado. Se acepta como punto de corte para la definición de obesidad los valores de IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. La SEEDO (Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad) introdujo una serie de modificaciones<sup>(9)</sup> a la clasificación de la OMS, quedando los criterios de categorización tal y como aparecen en la **tabla 2**.

**Tabla 2. Criterios de clasificación de la obesidad (SEEDO).**

Categoría	Valor límite IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25,0-26,9
Sobrepeso grado II (preobeso)	27,0-29,9
Obesidad tipo I	30,0-34,9
Obesidad tipo II	35,0-39,9
Obesidad III (mórbida)	40,0-49,9
Obesidad IV (extrema)	$\geq 50$

Aunque el IMC se correlaciona bien con la masa grasa total, la localización abdominal se relaciona mejor con la presencia de determinados factores de riesgo, en especial de enfermedad cardiovascular. En este caso, la medida más precisa es el **perímetro o circunferencia de la cintura**, cuyos valores  $>88$  cm en la mujer y  $>102$  cm en varones elevan notablemente el riesgo de morbilidades. En relación a lo anterior, cabe destacar particularmente el **síndrome metabólico** como entidad clínica directamente vinculada a la obesidad central. Constituye un conjunto de factores de riesgo definidos por una resistencia a la insulina, dislipemia aterogénica e hipertensión arterial, que sitúan a la obesidad abdominal como predictor de riesgo cardiovascular. Sin embargo, este concepto está siendo sometido a debate en la actualidad.

Por último, hay que tener en cuenta que existen fármacos que pueden causar aumento de peso. Los más conocidos son: antipsicóticos (olanzapina y otros), antidepresivos (tricíclicos, ISRS y otros), corticoides, anticonceptivos orales, insulina, antidiabéticos orales (sulfonilureas, glitazonas),  $\beta$ -bloqueantes, anticonvulsivantes (fenitoina, valproato sódico) y los antihistamínicos H1 (especialmente los clásicos)<sup>(1)</sup>.

## TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

### Objetivos del tratamiento

El tratamiento de la obesidad va dirigido no sólo a reducir el peso corporal, sino a mantener el peso alcanzado a largo plazo y prevenir su ganancia. Los objetivos no deben centrarse en alcanzar el peso ideal, sino en conseguir pérdidas entre un 5-10% del peso inicial. Se ha demostrado que reducciones de esa magnitud mejoran los perfiles de riesgo cardiovascular y reducen las complicaciones relacionadas con la obesidad<sup>(8,9,11)</sup>. Los pacientes con diabetes tipo 2 pierden peso con mayor dificultad, por lo que los objetivos en estas personas deben ser menos estrictos<sup>(12)</sup>.

El tratamiento básico para el control del peso corporal son los cambios permanentes en el estilo de vida (alimentación hipocalórica, actividad física y modificación de la conducta), aunque en ocasiones puede ser necesario asociar tratamiento farmacológico o incluso recurrir a la cirugía en pacientes seleccionados<sup>(8,9)</sup>.

### Indicaciones del tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico está indicado en pacientes con obesidad, o con sobrepeso grado II si se asocian comorbilidades mayores como hipertensión, diabetes, dislipemia o apnea del sueño. Sólo debe iniciarse cuando no se han alcanzado los objetivos de pérdida de peso únicamente con cambios en el estilo de vida. El tratamiento debe formar parte de un

plan integral para el manejo de la obesidad que incluya dieta, ejercicio y cambios conductuales<sup>(8,9,12-15)</sup>.

### Eficacia y seguridad de los fármacos

Desde varias décadas atrás y hasta bien entrados los años 90, los psicoestimulantes adrenérgicos, y en especial los anorexígenos con estructura anfetamínica, fueron prácticamente los únicos medicamentos utilizados para el tratamiento de la obesidad por su efecto supresor del apetito. Dentro de ellos cabe hacer mención a los noradrenérgicos como la fenilpropanolamina, o a los serotoninérgicos como la fenfluramina o dexfenfluramina.

Aunque la fenilpropanolamina sólo se ha comercializado en preparados antigripales en España, recientemente la Agencia Española de Medicamentos y PS decidió restringir las condiciones de uso a un máximo de 100 mg diarios en adultos<sup>(16)</sup>, debido al riesgo incrementado de hemorragia cerebral observado en mujeres jóvenes que consumían esta sustancia para perder peso a dosis altas<sup>(17)</sup>.

Los serotoninérgicos fenfluramina (*Ponderal*<sup>®</sup>, *Ponderal retard*<sup>®</sup>) y dexfenfluramina (*Dipondal*<sup>®</sup>) fueron retirados temporalmente del mercado en 1997 por su balance beneficio/riesgo desfavorable. Aunque presentaban la teórica ventaja de carecer de los efectos estimulantes y adictivos de los adrenérgicos de acción central, su utilización se asoció a la aparición de casos de alteraciones valvulares cardíacas e hipertensión pulmonar que afectaba principalmente a mujeres tratadas de forma prolongada, por lo que fueron retirados definitivamente del mercado junto al resto de anorexígenos comercializados<sup>(18)</sup>.

En cuanto a los ISRS, ninguno de estos fármacos está autorizado para el tratamiento de la obesidad.

Actualmente existen tres fármacos autorizados para el tratamiento de la obesidad: *orlistat*, *sibutramina* y *rimonabant*. En la **tabla 3** se describen las diferentes

**Tabla 3. Fármacos autorizados para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso\*.**

Principio activo	Marca y presentación	Normas para la Administración
ORLISTAT	<i>Xenical</i> <sup>®</sup> 120 mg/84 cáps	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 120 mg/8 horas.</li> <li>• La cápsula se administrará antes, durante o como máximo, 1h. después de la comida.</li> <li>• El paciente debe seguir una dieta moderadamente hipocalórica, con un 30% de las calorías provenientes de las grasas. Omitir la dosis si no se come o es una comida exenta de grasa.</li> </ul>
SIBUTRAMINA	<i>Reductil</i> <sup>®</sup> 10 mg/28 cáps 15 mg/28 cáps	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar con 10 mg/24 h.</li> <li>• Incrementar a 15 mg/24 h si no hay buena respuesta (pérdida &lt; 2 kg en 4 semanas), si se tolera. Si en otras 4 semanas no hay respuesta, suspender.</li> <li>• Administrar con agua, preferentemente por la mañana, con o sin alimentos.</li> </ul>
RIMONABANT	<i>Acomplia</i> <sup>®</sup> 20 mg/28 comp recub	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 mg/24 h.</li> <li>• Administrar por la mañana, antes del desayuno.</li> </ul>

\*Prescripción con receta médica, pero excluidos de la financiación por el SNS.

presentaciones, la posología y las normas para su correcta administración. El coste aparece reflejado en la **figura 1**. Ninguno de ellos está financiado por el SNS. Antes de pasar a describir en detalle su eficacia y seguridad, es importante tener en cuenta una serie de consideraciones acerca de los ensayos clínicos que afectan a los tres medicamentos<sup>(8,11,19)</sup>:

1. No se han publicado ensayos clínicos que evalúen el beneficio de los fármacos sobre la mortalidad y los eventos cardiovasculares asociados a la obesidad, aunque ya hay algunos en marcha. Tampoco hay datos de efectividad sobre otras variables clínicamente importantes, como la mejora de la artrosis, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la apnea del sueño o la calidad de vida.
2. Las reducciones de peso alcanzadas con los fármacos son modestas (< 5 kg) y el peso tiende a recuperarse tras la suspensión del tratamiento.
3. Las tasas de abandono en los ensayos clínicos son muy elevadas (30-50%). La falta de adherencia es un problema especialmente importante en esta patología.
4. No hay ensayos clínicos comparativos entre los fármacos.
5. No se ha evaluado el tratamiento combinado.
6. No hay datos sobre la reducción del peso ni sobre los beneficios en la morbilidad a largo plazo.
7. En todos los estudios, el tratamiento farmacológico formaba parte de un programa integral para el control del peso que incluía dieta hipocalórica y cambios en el estilo de vida.

## Orlistat

Fue el primer medicamento autorizado en España para el tratamiento de la obesidad. Es un inhibidor de las lipasas gastrointestinales, encargadas de hidrolizar los triglicéridos de la dieta a ácidos grasos libres absorbibles y monoglicéridos. La administración de *orlistat* impide la absorción del 30% de las grasas ingeridas, que son eliminadas con las heces. La biodisponibilidad del fármaco es mínima, se metaboliza en la pared intestinal y la mayor parte de la dosis se elimina inalterada por las heces<sup>(11,13)</sup>.

### • Eficacia

En un meta-análisis de 16 ensayos clínicos que incluye más de 10.000 pacientes con o sin otros factores

de riesgo cardiovascular asociados, se ha comprobado que *orlistat* reduce el peso una media de 2,9 kg más que placebo<sup>(19)</sup>. El estudio más importante se realizó en 3.305 pacientes obesos y duró 4 años. En él se observó una reducción en la incidencia de diabetes tipo 2, sobre todo en aquellos pacientes con tolerancia alterada a la glucosa<sup>(20)</sup>. *Orlistat* también produce pequeñas mejoras, aunque significativas, en algunos factores de riesgo cardiovascular, como el colesterol total y la fracción LDL, la presión arterial y la HbA<sub>1c</sub> en pacientes con diabetes, pero reduce ligeramente la concentración de colesterol HDL y no afecta al valor de los triglicéridos (**tabla 4**).

En un estudio realizado en adolescentes obesos entre 12-16 años, *orlistat* mejoró el IMC y el control del peso en comparación con placebo<sup>(21)</sup>. Sin embargo, este fármaco sólo tiene autorizada la indicación en adultos<sup>(13)</sup>.

### • Seguridad<sup>(13,19)</sup>

Los efectos adversos más frecuentes se producen a nivel gastrointestinal y están relacionados con la malabsorción de la grasa de la dieta que produce *orlistat*. Los sufren la mayoría de los pacientes y suelen reducirse con el uso prolongado del fármaco. Aumentan si la dieta es rica en grasas, lo que facilita el cumplimiento de la misma (debe incluir máximo un 30% de las calorías procedentes de las grasas). Los más frecuentes, entre un 15-30%, son: manchado oleoso, dolor abdominal, flatulencia con descarga fecal, urgencia fecal, heces grasas e incontinencia fecal (7,7%). Raramente se han notificado casos de sangrado rectal leve.

Potencialmente *orlistat* puede alterar la absorción de vitaminas liposolubles, lo que debe contrarrestarse con una dieta adecuada. Puede valorarse la toma de suplementos polivitamínicos, teniendo en cuenta que su administración debe separarse de la del fármaco.

*Orlistat* puede reducir la absorción de algunos fármacos, por este motivo no se recomienda su administración junto con ciclosporina o acarbosa. Los pacientes que tomen anticoagulantes orales o amiodarona deben monitorizarse más estrechamente.

## Sibutramina

Actúa a través de sus metabolitos activos, que inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina a nivel central, y en menor medida de dopamina. Su acción se produce principalmente por un aumento



**Tabla 4. Efecto frente a placebo de los fármacos para la obesidad.**

Variable resultado*	Orlistat	Sibutramina	Rimonabant
Variación peso (kg)	↓2,87 (2,53-3,21)	↓4,16 (3,59-4,73)	↓4,67 (4,07-5,26)
Pacientes que alcanzan objetivo 5% pérdida peso (%)	21 (18-24)	32 (27-37)	33 (29-37)
Pacientes que alcanzan objetivo 10% pérdida peso (%)	12 (9-14)	18 (11-25)	19 (15-23)
Cambio en la presión arterial sistólica/diastólica (mmHg)	↓1,52 (2,19-0,86)/↓1,38 (2,03-0,74)	↑1,69 (0,11-3,28)/↑2,42 (1,51-3,22)	↓1,78 (0,76-2,81)/↓1,23 (0,54-1,93)
Cambio colesterol total (mg/dl)	↓12,37 (10,83-14,31)	-	↓1,55 (↓4,25-↑1,16)
Cambio en el LDL-colesterol (mg/dl)	↓10,05 (8,51-11,60)	-	↓1,93 (↓4,64-↑0,39)
Cambio en el HDL-colesterol (mg/dl)	↓1,16 (0,77-1,55)	↑0,04 (0,01-0,08)	↑3,87 (3,09-4,25)
Cambio en los triglicéridos (mg/dl)	↓2,66 (↓10,64-↑6,20)	↓15,94 (6,20-26,57)	↓21,26 (15,06-26,57)
Cambio en la HbA <sub>1c</sub> en pacientes con diabetes (%)	↓38 (18-59)	-	↓70 (56-84)

Adaptada de Rucker D et al<sup>(19)</sup>.

\*Los resultados expresan la diferencia entre el fármaco activo y el placebo (IC 95%).

de la sensación de saciedad, aunque también estimula la termogénesis. La *sibutramina* y sus metabolitos activos se eliminan mediante metabolismo hepático, principalmente a través del isoenzima CYP3A4, así como el CYP2C9 y el CYP1A2<sup>(11,14)</sup>.

#### • Eficacia

En un metaanálisis que incluye 10 ensayos clínicos con 2.623 pacientes, *sibutramina* ha demostrado reducir el peso corporal una media de 4,2 kg comparado con placebo, y mantenerlo en la mayoría de los pacientes durante 2 años<sup>(19,22)</sup>. En cuanto a los beneficios en los factores de riesgo cardiovascular, *sibutramina* aumenta el colesterol HDL y reduce los triglicéridos, pero no afecta a los niveles de colesterol total, LDL ni la glucemia y aumenta significativamente la presión arterial (tabla 4).

#### • Seguridad<sup>(14,19)</sup>

Las reacciones adversas más frecuentes (>10%) son sequedad de boca, insomnio, náuseas y estreñimiento.

*Sibutramina* produce aumentos pequeños pero significativos de la presión arterial sistólica, diastólica y de la frecuencia cardíaca (4,5 l.p.m.), lo que ha generado preocupación sobre el posible aumento del riesgo cardiovascular. De momento no hay datos suficientes para confirmar esta hipótesis, por lo que habrá que esperar a los resultados del estudio SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes), que es el primero que evalúa el efecto de un fármaco para la obesidad sobre la morbi-mortalidad cardiovascular<sup>(23)</sup>. Un informe emitido por la Agencia Europea de Medicamentos concluye que, de momento, el balance beneficio/riesgo de *sibutramina* es favorable, aunque es preciso monitorizar la presión arterial, el pulso y los posibles efectos adversos cardiovasculares<sup>(24)</sup>. Además, está contraindicado su uso en pacientes con enfermedad cardiovascular, ICC, taquicardia o hipertensión no controlada.

Se han notificado raramente casos de depresión y tendencias suicidas, por lo que se debe tener precaución en personas con antecedentes depresivos. Al igual que otros fármacos que inhiben la recaptación de serotonina, la *sibutramina* puede aumentar el riesgo de hemorragias, incluyendo sangrado vaginal. Por tanto, debe ser utilizado con precaución en pacientes con predisposición a padecer este tipo de eventos o que consumen fármacos que interfieren con la hemostasia o la función plaquetar<sup>(24)</sup>.

Para evitar un posible síndrome serotoninérgico, este fármaco no debe administrarse junto con IMAO, ISRS u otros fármacos que aumentan los niveles de serotonina en el cerebro (sumatriptán, fentanilo, etc). Debido a su metabolismo preferente a través del isoenzima CYP3A4, debe utilizarse con precaución cuando se administre con inhibidores (antifúngicos azólicos, macrólidos...) o inductores de esta enzima (carbamazepina, fenobarbital, dextrometorfano...).

#### Rimonabant

Es un antagonista selectivo del receptor cannabinoide-1. El sistema endocannabinoide está presente en el cerebro y tejidos periféricos, y se encarga de estimular el apetito y regular varias vías metabólicas. Así, *rimonabant* actúa reduciendo la ingesta, aumentando la termogénesis, reduciendo la lipogénesis y estimulando la maduración de los adipocitos sin acúmulo de grasa. Se metaboliza en el hígado vía CYP3A4 y amidohidrolasa, se excreta en la bilis y se elimina finalmente por las heces<sup>(11,15)</sup>.

#### • Eficacia

Existen cuatro ensayos clínicos<sup>(25-28)</sup> que han evaluado la eficacia de *rimonabant* durante un año en más de 6.000 pacientes con obesidad o sobrepeso. Los pacientes presentaban otros factores de riesgo cardiometabólicos asociados, como hipertensión, dislipemia o diabetes. En el metaanálisis ya menciona-

do<sup>(19)</sup> y en una revisión Cochrane<sup>(29)</sup>, que incluyen los cuatro estudios, se consigue una media de reducción de peso de 4,7 kg más que placebo. En uno de los ensayos se estudió la eficacia del fármaco durante un segundo año de tratamiento, observándose que *rimonabant* es más eficaz que placebo en el mantenimiento del peso<sup>(25)</sup>. *Rimonabant* aumenta los niveles de colesterol HDL y reduce los triglicéridos y la HbA<sub>1c</sub> en pacientes con diabetes (**tabla 4**). Sin embargo, no mejora el colesterol total ni el LDL y, aunque en los dos metaanálisis se observan reducciones significativas en la presión arterial, no ocurrió así en todos los ensayos clínicos. Si bien todavía no se dispone de datos de morbi-mortalidad cardiovascular, ya hay algunos estudios en marcha que lo están evaluando<sup>(11)</sup>.

### • Seguridad<sup>(15,19)</sup>

En los ensayos clínicos, un 15,7% de los pacientes suspendieron la medicación por reacciones adversas. Las más frecuentes son las náuseas y las infecciones del tracto respiratorio superior, que se producen en más de un 10% de los pacientes. Otros efectos adversos frecuentes son diarrea, mareo, insomnio, trastornos musculoesqueléticos, pérdida de memoria, sofocos, astenia, etc. Cabe destacar las alteraciones psiquiátricas (depresión, ansiedad, irritabilidad, agresión), que ocurrieron en un 6% de los pacientes tratados, un 3% más probables que con placebo. Los trastornos depresivos son los más frecuentes, y la ide-

ación suicida ocurrió hasta en un 1% de los pacientes. Por este motivo, está contraindicado utilizar *rimonabant* en personas con trastornos depresivos o ideación suicida en el momento actual. En aquellos con historia de depresión debe valorarse el balance riesgo/beneficio y vigilar la aparición de tales síntomas<sup>(30)</sup>. Además, hay que tener en cuenta que los pacientes con enfermedad psiquiátrica fueron excluidos de los ensayos clínicos, y que este tipo de trastornos fue lo que determinó el rechazo de la aprobación de *rimonabant* por la FDA.

Al igual que *sibutramina*, *rimonabant* puede interactuar con fármacos inductores o inhibidores del CYP3A4, por lo que deberán utilizarse con precaución.

## RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE FÁRMACOS EN LA OBESIDAD

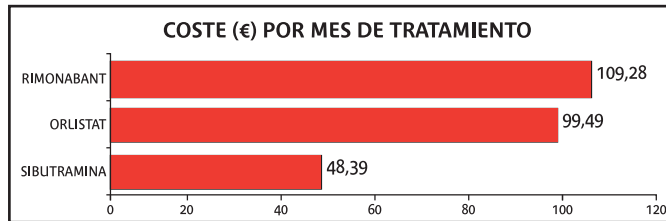
La decisión de iniciar tratamiento farmacológico y la elección del fármaco debería tomarse tras discutir con el paciente los beneficios y los riesgos potenciales, incluyendo el mecanismo de acción, los efectos adversos y las necesidades de monitorización. El tratamiento farmacológico siempre debe formar parte de un programa integral para la reducción del peso basado en modificaciones en el estilo de vida. En la **tabla 5** se sugieren unas recomendaciones específicas para la selección y el manejo de los fármacos<sup>(8,11-15,19)</sup>.

**Tabla 5. Recomendaciones para la selección y el manejo de los fármacos.**

Recomendación	Orlistat	Sibutramina	Rimonabant
Pacientes en los que puede ser útil	Pre-diabetes, diabetes, LDL elevada, HTA, enfermedad cardiovascular	Falta de saciedad, "picoteo" frecuente, HDL baja, triglicéridos altos	Dislipemia (HDL baja, triglicéridos altos), síndrome metabólico, diabetes, HTA
Situaciones donde debe evitarse	Malabsorción o diarrea crónica, lactancia	HTA no controlada, taquicardia, enfermedad cardiovascular, embarazo, lactancia	Trastornos psiquiátricos (depresión), embarazo, lactancia
Monitorizar	Valorar uso suplementos vitamínicos	Presión arterial, pulso. Suspender si la frecuencia cardíaca aumenta $\geq 10$ lpm, o la PA sistólica o diastólica aumenta $\geq 10$ mmHg	Alteraciones del humor
Indicación de tratamiento	IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ó IMC $\geq 28$ kg/m <sup>2</sup> con factores de riesgo asociados	IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ó IMC $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> con factores de riesgo asociados	
Cuándo iniciar tratamiento	Pacientes que no han perdido más del 5% del peso en 3 meses sólo con modificaciones del estilo de vida		
Cuándo suspender tratamiento	Si a los 3 meses el paciente ha perdido menos del 5% del peso inicial		
Duración máxima	$\geq 4$ años*	1 año**; 2 años*	2 años**
Uso en niños y adolescentes	Aunque hay algunos datos de eficacia en adolescentes (12-16 años), no está indicado en niños	Por falta de estudios, no se recomienda el tratamiento en menores de 18 años	
Tratamiento combinado	Por falta de estudios, no se recomienda el tratamiento combinado		

\* Basado en los ensayos clínicos. \*\*Basado en la ficha técnica.

**Figura 1**



Fuente: Base de datos del medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (Organización Farmacéutica Colegial). Disponible en: <https://www.portalfarma.com/pfarma/homewebp.nsf> (acceso: 20/06/2008).

## PRODUCTOS ALTERNATIVOS

Son productos en su mayoría de origen vegetal o animal que no se consideran medicamentos sino suplementos dietéticos, y por lo tanto, están fuera del ámbito de la prescripción médica habitual para el tratamiento de la obesidad. Algunos de ellos presentan efectos farmacológicos evidentes, por lo que se han realizado estudios clínicos para demostrar su eficacia en la reducción del peso. Sin embargo, en general son poco recomendables ya que las pruebas sobre su eficacia son limitadas y en muchos casos adolecen de una calidad metodológica discutible. De todo el arsenal existente en oficinas de farmacia y comercios dedicados a la venta de productos dietéticos, solamente vamos a describir con brevedad algunos de los más conocidos y solicitados por la población.

### • Quitosan

Es un polímero parcialmente desacetilado de la N-acetilglucosamina, sustancia derivada del exoesqueleto de crustáceos o quitina. Parece ser que su efecto se deriva de la unión a determinados lípidos con carga negativa, reduciendo su absorción intestinal. Las conclusiones de una revisión Cochrane<sup>(31)</sup> muestran que esta sustancia es algo eficaz en la reducción del peso (diferencia media de -1,7Kg comparado con placebo), pero los estudios son de una baja calidad metodológica. Al analizar los ensayos enmascarados, con mayor muestra y de mayor duración, se observan efectos aún menores y no significativos sobre el peso, probablemente sin relevancia clínica. Está contraindicado en alérgicos a los crustáceos<sup>(32)</sup>.

### • Té verde

Es el representante más conocido de los productos denominados termogénicos, que incluye también a las xantinas (cafeína) o simpaticomiméticos como la efedrina. Aunque es rico en xantinas, el efecto del té verde se debe también a los polifenoles: ambas sus-

tancias actúan sobre el tejido adiposo, activando la lipólisis y aumentando la termogénesis y la sensación de saciedad. Sin embargo no existen ensayos clínicos de suficiente calidad que demuestren su eficacia en la pérdida de peso<sup>(32)</sup>.

### • Fibra

Son macromoléculas de origen vegetal no digeribles, que actúan regulando el tránsito intestinal y retrasando la absorción de nutrientes. También actúan como agentes saciantes por la sensación de distensión y plenitud que producen. Algunos ejemplos de este tipo de sustancias son el glucomanano o la goma guar. Sin embargo, los ensayos en obesos tampoco han demostrado eficacia<sup>(32)</sup>.

**En general, los productos alternativos no son recomendables ya que no han demostrado ser útiles en la reducción y el mantenimiento del peso<sup>(8,9)</sup> y además se desconocen muchos aspectos sobre su seguridad<sup>(31)</sup>.** A pesar de ello, el hecho de que algunos posean mecanismos de acción y efectos farmacológicos verosímiles debería servir de estímulo para continuar investigando sobre ellos<sup>(8)</sup>.

### Productos milagro

Simultáneamente a la epidemia de la obesidad, se ha desarrollado el comercio de los denominados “**productos milagro**”. Suelen ser mezclas de ingredientes que sin estar catalogados como fármacos por las autoridades sanitarias, se promocionan en muchos casos de manera engañosa para perder peso en muy poco tiempo, ocasionando un uso y abuso indiscriminado. Suelen ser propios de la “**campana bikini**”, en la que numerosas mujeres jóvenes y sobre todo aquellas en torno a los 50 años de edad, buscan estilizar su silueta en poco tiempo. Según datos de la Comunidad de Madrid, 4 de cada 5 personas recurren a estos métodos para perder peso, que además de ser en su mayoría ineficaces, pueden originar carencias nutricionales u otros trastornos peligrosos para la salud<sup>(33)</sup>. Se ha estimado que el mercado de estos supuestos adelgazantes mueve en España unos 2.000 millones de euros, es decir, un gasto medio de 60 euros por persona al año<sup>(34)</sup>. Muchos de ellos se ofrecen como complementos dietéticos para evitar los controles exhaustivos que se exigen a los medicamentos, por lo que cuando son retirados del mercado ya han conseguido cumplir sus expectativas de venta.

La publicidad de estos productos se encuentra regulada a través del Real Decreto 1907/1996, de 2 de agosto, sobre publicidad y promoción comercial de Productos, Actividades o Servicios con Pretendida

Finalidad Sanitaria<sup>(35)</sup>. Con el fin de proteger la salud de los ciudadanos, actualmente existen iniciativas públicas y privadas que ofrecen información, como por ejemplo el Portal del Consumidor de la CAM (Consumadrid, a través de [www.madrid.org](http://www.madrid.org)), que incluye una información por sectores específica sobre productos milagro; o el Centro de Detección y Control de Productos Milagro del Consejo General de

Colegios Oficiales de Farmacéuticos (tfno. 91-4312560; [cofmadrid@redfarma.org](mailto:cofmadrid@redfarma.org)).

**El médico de AP y los profesionales sanitarios en general, deberían informar y advertir a la población acerca de la ineficacia y el riesgo potencial para la salud que pueden comportar este tipo de productos.**

## BIBLIOGRAFÍA

- Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-1209.
- WHO. Global database on body mass index. WHO Technical Report Series number 894. Geneva, 2000. Disponible en URL: [www.who.int/bmi/index.jsp](http://www.who.int/bmi/index.jsp) (acceso: 23/06/2008).
- Encuesta de Salud 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/microdatos/frmLidadoMicrodatos.jsp> (acceso: 20/06/2008).
- Aranceta J, Pérez-Rodrigo C, Serra-Majem L, Vioque J, Tur Marí JA, Mataix Verdú J et al. Estudio Dorica: dislipemia, obesidad y riesgo cardiovascular. En Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla E, Millán J et al. Editores. Obesidad y riesgo cardiovascular. Estudio DORICA. Madrid: Panamericana;2004:125-56.
- Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B, y Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)* 2005;125:460-6.
- Instituto de Salud Pública. Hábitos de salud en la población adulta de la Comunidad de Madrid, 2006. *Boletín Epidemiológico de la CAM*. 2007;7:15-16.
- Serra-Majem L, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P, Peña L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio EnKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003;121:725-32.
- Arrizabalaga JJ, Calañas-Continente A, Vidal J, et al. Grupo de Trabajo sobre la Obesidad Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Guía de práctica clínica para el manejo del sobrepeso y la obesidad en personas adultas. *Endocrinol Nutr* 2003;50(Supl 4):1-38.
- Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, et al. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes* 2007;7:48. Disponible en URL: [www.seedo.es](http://www.seedo.es) (acceso: 2/06/2008).
- Bellido D. El paciente con exceso de peso: guía práctica de actuación en Atención Primaria. *Rev Esp Obes* 2006;4:33-44.
- Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007;369:71-7.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity: guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. NICE clinical guideline 43 (December 2006). Disponible en URL: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) (acceso: 2/06/2008).
- Ficha Técnica Xenical® (orlistat). Roche Registration Limited, 2003.
- Ficha Técnica Reductil® (sibutramina). Abbott Laboratorios, S.A., 2001.
- Ficha Técnica Acomplia® (rimonabant). Sanofi-Aventis, 2006.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Información relativa a fenilpropranolamina. Nota 2008/03 de 31 de enero de 2008.
- Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, et al. Phenylpropranolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000;343:1826-32.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Retirada del mercado de los medicamentos anorexígenos de acción central. Nota de 20 de marzo de 2000.
- Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335:1194-9.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
- Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;193:2873-83.
- James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet* 2000;356:2119-25.
- Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni A, et al; SCOUT Investigators. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J* 2007;28:2915-23.
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products. Opinion following an article 31 referral: Sibutramine. 2 December 2002. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/451402en.pdf> (acceso: 2/06/2008).
- Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-97.
- Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J; RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-75.
- Després JP, Golay A, Sjöström L; Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34.
- Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF; RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660-72.
- Curioni C, André C. Rimonabant para el sobrepeso o la obesidad (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Rimonabant (Acomplia) y trastornos psiquiátricos. Nota 2008/12, de 22 de julio de 2008.
- Ni Mhurchu C, Dunshea-Mooij CAE, Bennett D, Rodgers A. Quitosán para el sobrepeso o la obesidad (revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus* 2008 Número 1. Oxford Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library* 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Galicía I, Simal A. Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2002;26:117-27.
- Suárez G. "El 80% de los que quieren adelgazar usa dietas "milagro". Artículo aparecido en *Correo Farmacéutico*, pág.31. 12-18 mayo 2008.
- Productos milagro para la obesidad. Diario "El País", artículo de 8 de mayo de 2008.
- RD 1907/1996, de 2 de agosto, sobre publicidad y promoción comercial de productos, actividades o servicios con pretendida finalidad sanitaria. BOE nº 189, de 6/8/1996, p. 24322-5.

**COMITÉ EDITORIAL:** Abad A, Almodóvar M<sup>ª</sup>, Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Aylón R, Izquierdo JM, Martínez H, Mateo C, Meseguer CM, Morera T, Saiz LC, Sevillano M<sup>ª</sup>L, Siguín R.

**EDITA:** Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3 y 7.

**ISSN: 1575-5487 – Depósito Legal: M.16.281-1999**

**CORRESPONDENCIA:** Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria, Área 1. C/ Hacienda de Pavones 271, 2ª planta, 28030 Madrid. Tfno.: 91 301 64 11. [farmac.gapm01@salud.madrid.org](mailto:farmac.gapm01@salud.madrid.org)

**DISPONIBLE EN:** Internet (<http://www.madrid.org>; <http://www.infodoctor.org/notas>), en la Intranet del Servicio Madrileño de Salud (<http://intranet.salud.madrid.org>) y de la Consejería de Sanidad y Consumo (<http://saluda.salud.madrid.org>)

Miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Fármacos:



<http://www.isdbweb.org>