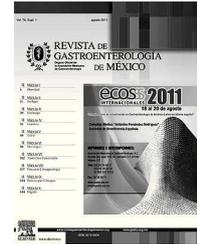




REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Obesidad

## Novedades en el tratamiento médico de la obesidad

Luis Ignacio Gurza-Morales

Gastroenterólogo, Clínica de Diagnóstico y Beneficencia Española de la Laguna; catedrático de Gastroenterología en la Universidad Autónoma de Coahuila, Torreón, Coahuila.

*“Kilos de más, años de menos”  
Hipócrates*

La obesidad es un grave problema de salud mundial y se considera la epidemia del siglo XXI. Un tercio de la población norteamericana tiene peso normal (IMC, 19-25 kg/m<sup>2</sup>), otra tercera parte padece sobrepeso (IMC, 25-30 kg/m<sup>2</sup>) y la tercera restante sufre obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>). En este último grupo la obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>) ha aumentado de forma notoria. En México, de acuerdo con el Instituto Nacional de Salud Pública, el 66.7% de los hombres y el 71.9% de las mujeres tienen sobrepeso u obesidad, lo que le confiere al país el segundo lugar mundial después de Estados Unidos. En obesidad infantil, México ocupa el primer lugar mundial y, por estados de la República, Coahuila está a la cabeza con el primer lugar.

La relación entre obesidad y otras enfermedades crónicas y degenerativas está bien demostrada: diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, apnea obstructiva del sueño, síndrome de ovarios poliquísticos, infertilidad, depresión, enfermedades articulares, varios tipos de cáncer, así como anomalías gastrointestinales y hepáticas. En estas últimas destacan la ERGE y el hígado graso.<sup>1</sup> ¿Por qué los gastroenterólogos deben interesarse en la obesidad? y ¿cómo puede modificarse la salud de los pacientes en ésta y la próxima década? La respuesta se halla en los

tratamientos médicos surgidos del conocimiento de las bases biológicas de la obesidad.

El conocimiento de las complejas señales endocrinas que regulan la ingesta de alimentos y el equilibrio energético se ha expandido rápidamente desde el descubrimiento de la leptina hace más de una década. Los complejos factores que influyen en la pérdida ponderal como en el mantenimiento de la pérdida de peso se encuentran en investigación ante las posibles terapéuticas que puedan modificarlos. En virtud del origen neurohumoral en el cual participan varios de los órganos del aparato digestivo (estómago, colon, páncreas y adipocitos), con la producción de hormonas que participan en el control y regulación del apetito y la interrelación con otras hormonas, la Dra. Donna Ryan se preguntó si los gastroenterólogos debían ser los especialistas de la obesidad<sup>2</sup> y el Dr. Michael Camilleri ve la obesidad como una enfermedad gastrointestinal, al igual que la diabetes mellitus.

Muchos esfuerzos se han hecho para lograr el control del sobrepeso y la obesidad. Sin embargo, e infortunadamente, las evidencias han demostrado que sólo es posible lograr una reducción del 5% al 10% del sobrepeso con los cambios en el estilo de vida y la conducta alimentaria, aunque esto tiene ventajas para la salud y el control de las comorbilidades. El mantenimiento de la pérdida de peso es un grave problema y en él se enfocan las investigaciones actuales.<sup>3,4</sup>

**Correspondencia:** Av. Morelos Núm. 700 Oriente, Col. Centro, C.P. 27000, Torreón Coah. **Correo electrónico:** luis5184@prodigy.net.mx

Los tratamientos actuales y emergentes para el control médico de la obesidad incluyen medicamentos, dietas bajas en calorías y suplementos dietéticos, intervenciones conductuales, y aun los métodos no invasivos endoscópicos y la cirugía bariátrica. Las “nuevas fronteras” en el control médico de la obesidad son dos: a) nuevos fármacos como la lorcaserina, las combinaciones de bupropión y naltrexona, y fentermina y topiramato; y b) procedimientos menos invasivos como los balones y la funda duodenal (EndoBarrier).

Las guías y requerimientos de la FDA para la aprobación de fármacos para la obesidad recomiendan que se debe producir una pérdida de peso a un año mayor del 5% en relación con el placebo y al menos 35% de éxito. Los tres medicamentos que se encuentran en evaluación por la FDA exigen el factor seguridad como el más importante para su aprobación.

**Lorcaserina** es un agonista de los receptores 5HT<sub>2C</sub>. El receptor de serotonina modula la reducción de la ingesta de alimento y el aumento del gasto energético. Este producto requiere la vigilancia de aparición de valvulopatías por el antecedente en 1997 con el producto fenfluramina (con efecto en los receptores 2B), aunque hasta el momento no hay evidencia de dicha relación con este fármaco. Los efectos secundarios son náusea, cefalea y mareos, pero la seguridad y tolerancia parecen aceptables. La pérdida de peso es moderada, con una superioridad de 4.8% y 4% respecto del placebo en las series publicadas.

**Bupropión/naltrexona** es una combinación de dos medicamentos conocidos con efectos en la reducción de peso. Aumentan la activación de la POMC (proopiomelanocortina) por el bupropión y la inhibición de la supresión contrarreguladora de las endorfinas por la naltrexona. La combinación produce pérdida de peso aceptable de 7.3% y 7.8% superior al placebo a un año. Los efectos secundarios incluyen náusea, vómito, mareo, cefalea, estreñimiento o diarrea.

**Fentermina/topiramato** es la combinación de dos fármacos ya aprobados, uno para la pérdida de peso y otro para la migraña. La combinación se ha estudiado en tres dosis diferentes, todas más bajas que las empleadas para su uso individual. Los resultados son muy favorables y se ha obtenido más del 12% de superioridad frente a placebo en un año. Los efectos secundarios son boca seca, estreñimiento, insomnio y visión borrosa, que se

atribuyen al efecto inhibitor sobre la anhidrasa carbónica del topiramato.

Se espera la aprobación de estos fármacos, ya que desde 1997 en que se aprobó la sibutramina (ya retirada en 2010) y el orlistat en 1999,<sup>5,6</sup> no hay nuevos productos para el control de la obesidad disponibles en el mercado. Los agentes terapéuticos actuales son escasos, si bien existen estudios experimentales en animales que son prometedores como los análogos de GLP1,<sup>7</sup> moduladores de leptina, adiponectina y PPAR-, así como múltiples productos moduladores del apetito enfocados en la inhibición o estimulación de los diversos mediadores del apetito y la saciedad.

Existen fármacos aprobados por la FDA para otras indicaciones que han mostrado como efecto secundario la pérdida de peso. El bupropión, un agente psicotrópico utilizado para la depresión y auxiliar en el manejo del tabaquismo, se acompaña de pérdida moderada de peso en rangos del 4% a 5% en comparación con el placebo.<sup>8</sup> Asimismo, la metformina, un agente antidiabético, se vincula con pérdida de peso de 4% del peso inicial en uno a dos años. El topiramato y la zonisamida, ambos anticonvulsivantes, han mostrado reducción del peso superior al 6% del peso inicial.<sup>9</sup> Otros productos previamente autorizados y que demostraron su contribución en el control del sobrepeso, como la sibutramina (inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina, así como débil inhibidor de la recaptura de dopamina) y el rimonabant (antagonista de los receptores canabinoides 1), se retiraron del mercado por sus efectos cardiovasculares y psiquiátricos.<sup>10,11</sup> El **orlistat**, un fármaco que inhibe la lipasa pancreática y produce mala digestión de la grasa ingerida, con la consecuente pérdida fecal de más del 30% de ésta, ha demostrado que logra reducir 8% a 10% del exceso de peso a 1 año, en conjunto con la dieta, en comparación con el placebo (6%). El uso del orlistat se relaciona con molestias gastrointestinales, entre ellas flatulencia, esteatorrea, diarrea e incontinencia fecal con escurrimiento de grasa, así como malabsorción de vitaminas liposolubles, por lo que se requiere un complemento de éstas durante la terapia.<sup>12</sup>

Los procedimientos endoscópicos de mínima invasividad para el control de la obesidad son una opción atractiva, sobre todo en pacientes que no responden al tratamiento dietético, las modificaciones del estilo de vida y los fármacos, y que no son elegibles para las diferentes modalidades de la

cirugía bariátrica. Los métodos endoscópicos para el control de la obesidad ya aprobados son el balón intragástrico Bioenterics (BIB),<sup>13,14</sup> la funda duodenal o EndoBarrier y la gastroplastia transbucal.<sup>15-20</sup> El más estudiado es el BIB, que ha mostrado una reducción del 38% a 48% del exceso de peso después de cuatro a seis meses y una disminución de 10 a 30 kg (promedio, 17.8 kg). El único inconveniente es que el tratamiento es temporal; si el paciente no continúa con cambios en su estilo de vida puede recuperar el peso perdido.<sup>21</sup>

A pesar de todas las investigaciones relacionadas con la búsqueda de nuevos fármacos para el control de la obesidad, debe considerarse de manera inicial, antes de prescribir cualquier producto, que la obesidad es una enfermedad crónica, con factores psicológicos, genéticos y ambientales condicionantes, de tal manera que debe optarse por una atención multidisciplinaria en la cual se incluyan, además de los médicos interesados y enfocados en el tratamiento del paciente obeso, al nutriólogo y al psicólogo, así como también al personal que proporcione acondicionamiento físico y rehabilitación.<sup>22-24</sup> El manejo dietético supervisado, el ejercicio físico y el apoyo psicológico, junto con el control médico, ofrecen mejores resultados. El objetivo inicial razonable es lograr una pérdida de 10% del exceso ponderal en seis meses, con lo cual se obtiene una mejoría considerable en relación con el control glucémico, la hiperlipidemia y la hipertensión arterial.<sup>3</sup> La combinación del ejercicio físico y una dieta baja en calorías suministra mejores resultados que cualquiera de las dos medidas por separado, siempre y cuando las calorías de la dieta sean cuando menos de 1 000 a 1 200 kcal/día y el ejercicio físico moderado al menos 30 a 45 min y cuatro días de la semana.<sup>25-30</sup> El apoyo psicológico conductual incluye medidas de autovigilancia, control del estrés y los estímulos, meditación, reforzamiento positivo y apoyo social, que han demostrado ser de utilidad para el tratamiento de los pacientes obesos. Se ha demostrado en un estudio reciente la importancia de los hábitos y el estilo de vida de los padres, además de la influencia que tienen en la adquisición de éstos por parte de los hijos para el mantenimiento del peso.<sup>31-34</sup>

Las investigaciones terapéuticas actuales se han orientado al control de los moduladores neurohormonales que regulan el apetito y la saciedad. El núcleo arcuato (ARC), localizado en la base del

hipotálamo y por fuera de la barrera hematoencefálica, es crucial y representa el blanco de las hormonas periféricas para el control del apetito. El ARC tiene dos tipos de neuronas, unas que expresan neuropéptidos POMC y otras la transcripción regulada por cocaína-anfetamina (CART). Éstas expresan el neuropéptido Y, así como la proteína relacionada agouti (AgRP). Los agonistas e inhibidores de éstos se hallan bajo investigación. Otros blancos son la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la tirotropina (TRH) que son anorexigénicos en el núcleo paraventricular (NPV). La hormona concentradora de melanina (MCH) producida en el hipotálamo lateral es orexigénica y puede inhibirse, al igual que los factores neurotróficos derivados del cerebro (BDNF), como las orexinas A y B. Otros blancos terapéuticos son el complejo dorsal del vago (DVC), el sistema endocanabinoide con sus receptores CB1, la dopamina, las endorfinas y la encefalina.<sup>35</sup>

En conclusión, la obesidad se ha convertido en un grave problema de salud mundial, por lo que los gastroenterólogos deben participar más en la evaluación y el tratamiento de esta enfermedad que produce múltiples morbilidades, deterioro de la calidad de vida, disminución de la sobrevida y muerte prematura. Sin duda, la prevención por medio de la educación nutricional y el cambio de los hábitos nocivos es la estrategia más lógica para lograr el control de esta enfermedad. Los conocimientos actuales en cuanto a los moduladores neurohormonales que se originan en diversos órganos del aparato digestivo y que regulan el apetito y la saciedad son probablemente el blanco en el que convergen los futuros tratamientos médicos antiobesidad. Por último, las opciones endoscópicas y quirúrgicas, que tienen su lugar especialmente en el control de la obesidad mórbida o no mórbida con comorbilidades adjuntas, y que han demostrado una gran utilidad, pueden ser complementarias.

## Referencias

1. Shamah T, Villalpando S, Rivera JA. Resultados de Nutrición de la EN-SANUT 2006, Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaría de Salud. 1ª Ed. México 2006.
2. Ryan, Donna H. GI docs as obesity specialists? AGA Spring Postgraduate Course. 2010 Syllabus: 177-179.
3. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16:397-415.
4. Weigle DS. Pharmacological therapy of obesity: past, present and future. *J Clin End Metab* 2003;88:2462-9.

5. Yanovsky SZ, Yanovsky JA, Obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 591-602.
6. Klein S, Wadden T, Sugerman HJ, AGA Technical review on obesity. *Gastroenterology* 2002; 123:882-932.
7. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132:2131-2157.
8. Jain AK, Kaplan RA, Gadde KM, et al. Bupropion SR vs. placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes Res* 2002;10:1049-56.
9. Kaplan LM. Pharmacological therapies for obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34:105-25.
10. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, et al. Sibutramine produces dose related weight loss. *Obes Res* 1999; 7:189-98.
11. Depress JP, Golley A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353:2121-34.
12. Ballinger A, Peikin SR. Orlistat: its current status as an anti-obesity drug. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 109-17.
13. Roman S, Napoleon B, Milon F, et al. Intra-gastric balloon for "nonmorbid" obesity: a retrospective evaluation of tolerance and efficacy. *Obes Surg* 2004; 14:539-44.
14. Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN. Intra-gastric balloon for treatment-resistant obesity: safety, tolerance, and efficacy of 1-year balloon treatment followed by a 1-year balloon-free follow-up. *Gastrointest Endosc* 2005; 61:19-27.
15. Moreno C, Cosslet J, Dugardeyn S, et al. Transoral gastroplasty is safe, feasible, and induces significant weight loss in morbidly obese patients: results of the second human pilot study. *Endoscopy* 2008; 40:406-413.
16. Fogel R, De Fogel J, Bonilla Y, De la Fuente R. Clinical experience of transoral suturing for an endoluminal vertical gastroplasty: 1-year follow-up in 64 patients. *Gastrointest Endosc* 2008;68:51-58.
17. Thompson CC, Breathauer SA, Chand B, et al. Transoral gastric volume reduction as an intervention for Weight Management (TRIM) Multicenter Feasibility Study: a report of early outcomes. *Gastroenterology* 2009;136:A-384.
18. Cote GA, Edmundowicz SA. Emerging technology: endoluminal treatment of obesity. *Gastrointest Endosc* 2009;70:991-999.
19. Ellsmere JC, Thompson CC, Brugge WR, et al. Endoscopic interventions for weight loss surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17:929-933.
20. Tarnoff M, Rodriguez L, Escalona A, et al. Open label, prospective randomized controlled trial of an endoscopic duodenal-yejunal bypass sleeve versus low calorie diet for preoperative weight loss in bariatric surgery. *Surg Endosc* 2009; 23:650-656.
21. Dumonceau JM. Evidence-based review of the bioenterics intragastric balloon for weight loss. *Obes Surg* 2008; 18:1611-1617.
22. Finkelstein EA, Brown DS, Wrage LA, Allaire BT, Hoerger TJ. Individual and aggregate years-of-life-lost associated with overweight and obesity. *Obesity* 2010; 18; 333-339.
23. Wadden TA, Butyn ML, Wilson C. Lifestyle modification for the management of obesity. *Gastroenterology* 2007; 132:2226-2238.
24. Levitzky BE, Wassef WY. Endoscopic management in the bariatric surgical patient. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26:632-639.
25. Balart LA. Diet options of obesity; fad or famous. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34:83-90.
26. Shail Schwarz Fuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with low carbohydrate mediterranean or low fat diet. *N Engl J Med* 2008; 359:229-241.
27. Pirozzo S, Summerbell C, Cameron C, Glasziou P. Advice on low-fat diets for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003640.
28. Heymsfield SB, van Mierlo CA, van Knaap HC, et al. Weight management using a meal replacement strategy: meta and pooling analysis from six studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:537.
29. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, et al. Comparison of the Atkins, Ornich, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a random trial. *JAMA* 2005; 293: 43-53.
30. Smith DW, Griffin Q, Fitzpatrick J. Exercise and exercise intentions among obese and overweight individuals. *J Am Acad Nurs Pract* 2011; 23: 92-100.
31. Wadden TA, Foster GD, Letizia KA. One-year behavioral treatment of obesity: comparison of moderate and severe caloric restriction and the effects of weight maintenance therapy. *J Consult Clin Psychol* 1994; 62: 165-71.
32. Wing RR. Behavioral approaches to the treatment of obesity. In: Bray GA, Bouchard C (Eds). *Handbook of Obesity. Clinical applications*. New York: Marcel Dekker, Inc, 2004; 147.
33. Berge JM, Wall M, Loth K, Newmark-Sztainer D. Parenting style as a predictor of adolescent weight and weight-related behaviors. *J Adolesc Health* 2010; 46: 331-338.
34. Sato AF, Jelalian E, Hart CN, et al. Associations between parent behavior and adolescent weight control. *J Pediatr Psychol* 2011; 36: 451-460.
35. Gilbert W Kim, Jieru E Lin, et al. Regulation of appetite to treat obesity: central appetite regulation. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011; 4: 243-259.