

---

# Fármacos para tratar la Obesidad: ¿Son todos perjudiciales?

Víctor Luna-Rodríguez\*

## ABSTRACT

Obesity is a serious health problem in our society. The management of this disorder is considered by many as one of the most difficult and frustrating in the practice of clinical medicine. Because of the undesirable effects of a group of drugs and the huge publicity that they created, a good resource for the treatments of obesity is being displaced. This is a small review of this topic, hoping, to serve as a little contribution for those who struggle day-by-day helping people with the heavy burden of losing weight.

## INTRODUCCIÓN

Estamos viviendo en la actualidad una verdadera epidemia de obesidad. Las cifras son realmente alarmantes. 97 millones de personas en los Estados Unidos son obesos. Esto, sin lugar a dudas, representa un gran reto en términos de salud pública, que causa un enorme impacto en nuestras sociedades.

Después del uso del cigarrillo, la obesidad es la segunda causa más común de muerte prevenible en los Estados Unidos, contribuyendo con 300,000 muertes cada año <sup>(14)</sup>.

Hoy en día es bien reconocido el hecho de que el estar severamente en sobrepeso aumenta el riesgo de adquirir serios trastornos de salud y de morir prematuramente <sup>(13)</sup>.

La obesidad es el resultado de combinar una serie de factores sociales, ambientales, culturales, genéticos, fisiológicos, metabólicos y de comportamiento. La completa explicación de esta compleja interacción aún no existe, pero en lo que ya casi no hay controversia es que la obesidad debe verse como una enfermedad crónica que requiere

de un tratamiento prolongado.

El perder peso requiere mucha paciencia y motivación. La terapia basada solo en reducir la ingesta de calorías y hacer ejercicio, ha sido probada como un abordaje no exitoso, especialmente a larga data. Es en este punto donde el clínico debe evaluar la posibilidad de utilizar otras medidas terapéuticas.

A pesar de que cierto grupo de agentes medicamentosos han sido relacionados con la aparición de trastornos cardiovasculares en algunos pacientes, estos aún deben ser considerados como un arma valiosa en la batalla contra la obesidad mórbida.

## ALGUNOS DATOS HISTÓRICOS

### *Los inicios*

En contraste con la creencia popular, los agentes farmacológicos para el tratamiento de la obesidad han estado presentes por un período considerable de tiempo.

La primera droga utilizada para este propósito fue la hormona tiroidea, introducida en 1893, y ampliamente usada hasta pasada la mitad de la década de los cuarentas. Se pensaba entonces que la obesidad era producida por un "bajo metabolismo".

Otros agentes fueron introducidos también antes de la mitad del siglo 20. El primero fue el dinitrofenol. Este causaba pérdida de peso al aumentar la tasa metabólica, pero cayó en desuso por la presencia de serios efectos adversos tales como cataratas y neuropatías <sup>(5)</sup>.

La anfetamina y su estereoisómero dextrorrotatorio, la dexamfetamina, fueron usados también en la práctica clínica antes de la Segunda Guerra Mundial (al inicio como agentes para la narcolepsia, descubriéndose luego sus propiedades

---

\* Víctor Luna Rodríguez (Médico General-Clinica Hospital San Fernando, Panamá)

anorexígenas). Nuevamente, la presencia de serios efectos adversos secundarios a las propiedades estimuladoras del sistema nervioso central (y potencialmente adictivas), llevaron a estos fármacos al desuso. Incluso, hay reportes de que una droga con características similares, fenmetrazina, fue muy usada como droga de abuso <sup>(5)</sup>. Sin embargo, se cree que fueron estos medicamentos los que introdujeron toda una nueva era en el tratamiento de la obesidad.

Años luego se introdujo la fentermina (1959), la fenfluramina (1973), el mazindol (1973) y otros agentes que mencionaremos más adelante.

El amplio uso de estas drogas dio resultados inconsistentes en la práctica, dada la gran cantidad de efectos indeseables reportados por los pacientes. Poco se escuchó sobre este tema por un largo período de tiempo <sup>(17)</sup>.

### **El escándalo del "Fen-Phen"**

En el año 1992 se publicaron los resultados de uno de los estudios más importantes que, en materia de terapia farmacológica para la obesidad, se habían realizado hasta entonces.

En ese trabajo, se comparó la eficacia de la combinación de fenfluramina más fentermina (phentermine) juntas a dosis bajas, contra la combinación de cada una, a la dosis usual, con placebo.

Los resultados fueron extremadamente prometedores. Se demostró, tanto clínica como estadísticamente, que el uso de ambas drogas en combinación y a dosis bajas era tan efectivo como el uso de cada droga por separado a la dosis usual y, lo más impresionante, con mínimos efectos secundarios <sup>(18)</sup>.

Este fenómeno cambió repentinamente la percepción de la comunidad médica en general en cuanto al uso de medicamentos para la obesidad. Estudios que evalúan otras combinaciones (fenilpropranolamina-benzocaína, efedrina-metilxantinas-aspirina, etcétera) se empezaron a realizar. <sup>(2)</sup> Además, este tópico no solo interesó a los profesionales de la salud, sino a todo ese gran

número de personas que día a día luchaban desesperadamente contra el sobrepeso.

Doctores alrededor del mundo daban miles de recetas de "fen-phen" cada día. Lamentablemente, muchas de ellas solo para satisfacer la gran demanda por parte de los pacientes y sin una clara indicación médica. En 1996, más de 18 millones de recetas de "fen-phen" fueron escritas en los Estados Unidos.

Cuando todo parecía marchar muy bien, una importante noticia interrumpió este período de "luna de miel". El 15 de septiembre de 1997, la FDA confirmó la relación entre el uso de "fen-phen" y la aparición de severos e irreversibles trastornos cardiovasculares.

Tanto la fentermina como la fenfluramina, por separado, han sido relacionadas con la aparición de hipertensión pulmonar, pero solo a la fenfluramina se la ha culpado de la aparición de enfermedad valvular <sup>(6)(1)</sup>.

Los mecanismos fisiopatológicos aún no se esclarecen del todo. En el caso de la hipertensión pulmonar primaria, se cree que hay una vasoconstricción o una alteración de la depolarización a nivel de la membrana del músculo liso en la vasculatura pulmonar, mediada por serotonina. Se sabe que la fentermina altera el aclaramiento de serotonina a nivel pulmonar, lo que pudiera explicar la potenciación de este efecto adverso al combinar ambos medicamentos. En el caso de la valvulopatía, se piensa que el mecanismo es similar al visto en casos de enfermedad valvular relacionada con el síndrome carcinoide o con el uso de ergotamina o metisergida, en donde hay niveles elevados de serotonina o sustancias similares. En todo caso, las características macro y microscópicas de las válvulas son muy similares: apariencia blanquecina y brillante, engrosamiento difuso, regurgitación, formación de placas alrededor de las cuerdas, proliferación de miofibroblastos y matriz extracelular abundante <sup>(6)</sup>.

El reporte de un número considerable de casos por Connolly et al. <sup>(6)</sup> llevó a los responsables a

retirar del mercado este grupo de medicamentos para futura investigación.

## TIPOS DE MEDICAMENTOS

Como en el caso de otros grupos de medicamentos, hay una gran variedad de tipos de agentes para tratar la obesidad. Muchos han sido introducidos y otros están en lo que se conoce como el "research pipeline". Es importante saber que los mecanismos de acción varían grandemente de uno a otro y que muchos no están ni siquiera lejanamente relacionados.

A muy grandes rasgos, estos agentes se dividen en tres grupos principales según el mecanismo bioquímico de acción:

- 1) agentes centrales serotoninérgicos
- 2) agentes centrales adrenérgicos
- 3) otros (agentes experimentales no aprobados o recientemente aprobados).

El primer grupo incluye a la *fenfluramina* y a la *dexfenfluramina* que, como su nombre lo indica, producen su efecto anorexígeno promoviendo la acción de la serotonina al estimular su secreción e inhibir su recaptación a nivel cerebral.

El segundo grupo, por su parte, estimula la liberación e inhibe la recaptación de la norepinefrina en el sistema nervioso central, alterando así la ingesta de alimentos y el gasto energético. Del gran número de agentes centrales adrenérgicos que existen, solo un pequeño grupo de ellos son actualmente utilizados para tratar la obesidad. Todo esto debido a sus grandes efectos estimulantes y adictivos, que aumentan el potencial de ser utilizadas como drogas de abuso. Entre ellas tenemos a la *amfetamina*, *metamfetamina*, *fenmetrazina*, *benzfetamina*, *clorfentermina*, *clortermina* y *fendimetrazina*. Más usadas, debido al muy pequeño potencial adictivo o de abuso, están el *dietilpropion*, *mazindol*, *fentermina*, *fenilpropanolamina* y la combinación de *efedrina* + *cafeína* <sup>(2)</sup>.

Dentro del grupo de las drogas recientemente aprobadas, o en vías de ser muy pronto aprobadas,

tenemos la *sibutramina* (inhibidor mixto de la recaptación de serotonina y norepinefrina) que combina el efecto de los dos grupos antes mencionados; el *orlistat* (inhibidor de lipasas) que evita la absorción de grasa en el intestino hasta en un 30% mejorando el control de la presión arterial, glicemia y lípidos séricos <sup>(7)</sup>, y la *acarbose* (inhibidor de la alfa-glucosidasa) que previene la absorción de carbohidratos complejos. Esta última con no muy buenos resultados para tratar la obesidad <sup>(3)</sup>.

Por último, hay un grupo de agentes experimentales que, aunque con grandes limitaciones en cuanto a la farmacodinamia/farmacocinesia, seguridad y eficacia en el ser humano, representan futuras y viables alternativas en el manejo de la obesidad.

La *enterostatina* y la *colecistokina* son péptidos intestinales que han demostrado una disminución en la ingesta en general y preferencia de alimentos ricos en grasa. También inhiben el vaciamiento gástrico <sup>(5)</sup>. La *olestra*, utilizado en la producción de alimentos, es una grasa no absorbible <sup>(5)</sup>. La *hormona liberadora de corticotropina* y antagonistas de ciertos neurotransmisores (*anti-neuropéptido Y* y *anti-galanina*) también se ha visto que producen una disminución en la ingesta energética y pérdida de peso. La *hormona del crecimiento (GH)* y el *factor de crecimiento de la insulina-1 (IGF-1)* producen disminución en el porcentaje de grasa corporal y un aumento en el del tejido magro. Agentes termogénicos, tales como los *agonistas beta-3*, aumentan la tasa metabólica al estimular estos receptores adrenérgicos atípicos, promoviendo una reducción en la grasa corporal y aumentando la masa de tejido magro. La *leptina* es una proteína que se ha visto relacionada con la sensación de saciedad en mamíferos superiores. En ratones, se ha documentado un defecto en el gen que codifica para la producción de esta proteína. La posible traspolación de estos hallazgos al ser humano ha causado un gran interés <sup>(11)</sup>. Otros abordajes incluyen *antagonistas opiáceos (naltrexone)*, *agentes oxidants de lípidos (RO-22-2654)*, *agonistas dopaminérgicos (bromocriptina)* y el *GLP-2 (glucagon-like peptide)* <sup>(1)(2)</sup>.

## LA IMPORTANCIA DE ESTAS DROGAS

### *Los efectos de la obesidad*

Mucha grasa en el cuerpo, con repercusión en nuestro bienestar, pudiera, de una manera sencilla, definir obesidad. Sin embargo, conceptos más técnicos existen y es importante conocerlos.

Hay quienes la definen como un exceso de 50 libras sobre el peso ideal\*. Otra manera de definirla es midiendo la circunferencia de la cintura (mayor de 102 cm en el hombre y 88 cm en la mujer) y el índice de masa corporal (BMI)\*\*. Se ha firmemente establecido que un BMI entre 25 y 29.9 se define como sobrepeso y mayor o igual a 30 como obesidad <sup>(10)</sup>.

Una cantidad abrumadora de información demuestra la relación entre la obesidad y la aparición de enfermedades muy serias, sobre todo si la obesidad se presenta a una edad temprana.

Muchos estudios epidemiológicos, cruzados y longitudinales prospectivos (algunos muy conocidos, tales como el Framingham Study, Nurses' Health Study, NHANES II, Canadian Health Survey, etc.) han documentado la asociación entre obesidad y trastornos tales como la hipertensión arterial, dislipidemia aterogénica, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2, enfermedad de la vesícula biliar, apnea del sueño, hipoxia crónica, hipercapnea crónica, cor pulmonale, gota, artritis y cáncer de colon, próstata, mama, ovario y útero)<sup>(15)(19)</sup>.

Aunque no hay estudios prospectivos que demuestren que el disminuir de peso disminuye la mortalidad, si hay mucha evidencia clínica de que el bajar de peso mejora el control de factores de riesgo para enfermedad coronaria, tales como presión arterial, lípidos séricos y glicemia <sup>(10)</sup>.

### **El papel de los fármacos**

Los efectos deletéreos de la obesidad son difíciles de manejar y a un gran costo. Muchas veces se requiere de intervenciones urgentes para prevenir desenlaces fatales. En ocasiones, la

naturaleza del proceso patológico interfiere con la instauración de determinadas medidas terapéuticas.

\* Peso ideal = 106 lbs (100 lbs en la mujer) hasta los primeros 5 pies de altura + 6 lbs (5 lbs en la mujer) xc/ pulgada adicional.

\*\* BMI = Peso en kg dividido entre el cuadrado de la altura en metros.

La necesidad de individualizar la terapia es imperante. Para ejemplificar, pensemos solo en una persona severamente obesa y con artritis deformante y en la enorme dificultad de aumentar su actividad física como parte del abordaje terapéutico.

Los fármacos nunca deben ser utilizados como medida de primera línea o sin ser incluidos en un programa comprensivo que abarque otros métodos terapéuticos tales como la dieta, la actividad física, la terapia de comportamiento, la cirugía o una combinación de ellos <sup>(10)</sup>.

El Panel de Expertos para la Identificación, Evaluación y Tratamiento del Sobrepeso y la Obesidad en Adultos, reunidos en 1998, revisaron más de 40 estudios randomizados-controlados de la terapia farmacológica para la obesidad. Ellos concluyeron que hay suficiente evidencia que demuestra el hecho de que medicamentos tales como sibutramina, orlistat, dexfenfluramina, fenfluramina y fentermina, al ser usados por periodos de 6 meses a un año, causan una pérdida de peso significativa y potencializan el efecto de las otras terapias (dieta, ejercicio y modificación del comportamiento). Inclusive, claramente recomiendan su uso en pacientes con un BMI igual o mayor de 30, o de 27 si tienen más de 2 factores para la enfermedad arterial coronaria<sup>\*\*\*</sup>(10).

### **CONCLUSION**

Los fármacos para la obesidad han tenido que superar una serie de obstáculos a través del tiempo, producto de percepciones incorrectas, expectativas muy elevadas y serios prejuicios.

Al inicio se cuestionó su eficacia, argumentándose aspectos de tolerancia a la droga, ganancia de peso al suspender la terapia y el no modificar un comportamiento "vicioso" <sup>(5)</sup>.

Luego se cuestionó su seguridad en términos de propiedades adictivas y la aparición de trastornos cardiovasculares relacionados con su uso <sup>(5)</sup>.

También, los organismos que promueven la investigación científica no dirigen suficientes fondos para realizar estudios suficientemente prolongados en este campo <sup>(4)</sup>.

Todo esto ha traído una gran incertidumbre y recelo en la comunidad médica, los organismos administradores de la salud y, obviamente, en nuestros pacientes <sup>(4)</sup>.

El enlentecimiento o el cese de la pérdida de peso que se da con el uso prolongado de estos fármacos, no es tolerancia a la droga y no es distinto al que se ve en otro tipo de intervenciones tales como la dieta o la cirugía. Esto obedece, más bien, a una disminución fisiológica de la tasa metabólica, seguido por un balance energético y, obviamente, la pérdida de peso se enlentece o, simplemente, cesa <sup>(16)</sup>.

¿Qué medicamento continúa su efecto al discontinuar su uso? ¿Es raro ver una crisis hipertensiva en un paciente que abandona su tratamiento? Al dar un hipoglucemiante, ¿pretendemos curar la diabetes?; No requiere la hipertensión arterial un tratamiento prolongado?

De igual manera, y dada la gran evidencia que existe, ¿no es un error considerar la obesidad como un "comportamiento vicioso" o "falta de voluntad"?

Es hoy día bien sabido que la posibilidad de adicción es extremadamente rara con los compuestos utilizados y aprobados actualmente. Las primeras drogas utilizadas, y que adolecían de estos efectos, son hoy por hoy prácticamente parte de la historia de la medicina o están severamente reguladas y su uso es casi nulo. Sin embargo, la evidencia que asocia a la fenfluramina, dexfenfluramina y al "fen-phen" con valvulopatía e hipertensión pulmonar primaria, debe ser vista con un alto grado de consideración. Aunque el mecanismo causal aún está por esclarecerse, y el riesgo no pareciera exceder del todo al beneficio (28 casos por millón de persona-años de exposición en el caso de la hipertensión pulmonar) <sup>(12)</sup>, la retirada

del mercado de estas drogas ha sido vista, en términos generales, con muy buenos ojos por la comunidad internacional.

\*\*\* No incluyeron en la recomendación a la fenfluramina, dexfenfluramina y fentermina.

Las cosas parecen estar muy claras. La gente obesa va a morir más temprano si no se toman las precauciones necesarias. Las terapias "convencionales", son, en ocasiones, insuficientes. Tenemos disponibles nuevas drogas que pueden ayudar a nuestros pacientes y que están enfocando el problema desde una nueva perspectiva. Sin embargo, queda el gran problema de la falta de fe y confianza por parte de los involucrados.

Por el otro lado, la experiencia debe enseñarnos las consecuencias de prescribir combinaciones de medicamentos que no han sido profundamente estudiadas.

Es falso que todos los fármacos para tratar la obesidad son anfetaminas malditas y peligrosas que van dañar el corazón y crear un drogadicto. La gente tiene el derecho de conocer todas las partes de la historia. Es la responsabilidad de aquellos que crearon esta "histeria colectiva" el traer nuevamente la paz y la tranquilidad de los días pasados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. "Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension". *N Engl J Med* 1996; 335; 609-16.
2. Atkinson RL, "Use of drugs in the treatment of obesity". *Annu Rev. Nutr.* 1997. 17:383-403.
3. Berger M. 1992 "Pharmacological treatment of obesity: digestion and absorption inhibitors -clinical perspective". *Am J. Clin. Nut.* 55 318-195.
4. Bray GA, "Barriers to the treatment of obesity". *Ann Intern Med.* 1991; 115:152-153.
5. Bray GA, "Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity". *Ann Intern Med.* 1993; 119 (7 pt 2):707-713.
6. Connolly H, Crary J, McGoon M, Hensrud D, Edwards W, Schaff H, "Valvula heart disease

associated with fenfluramine-phentermine". N. Engl J. Med 1997; 337:581-589.

7. Doctor's Guide to Medical & Other News. FDA Panel's Vote Over Weight-Loss Drug Xenical Results in Tie. World Wide Web (service provider), <http://www.pslgroup.com/dg/61ece.htm>.

8. Doctor's Guide to Medical & Other News First Federal Guidelines on Clinical Obesity Released. World Wide Web (service provider). <http://www.pslgroup.com/dg/87126.htm>.

9. Doctor's Guide to Medical & Other News. MERIDIA Receives FDA Approval Letter for Treatment of Obesity. World Wide Web (service provider), <http://www.pslgroup.com/dg/daba.htm>.

10. Expert Panel. "Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults". Arch Intern Med/Vol 158, Sep 28, 1998.

11. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Fw. 1995. "Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene". Science 269:543-46.

12. Manson JE, Faich GA, Pharmacotherapy for obesity - do the benefits outweigh the risks?" N Engl J Med 1996; 335:659-60.

13. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et. al. "Body weight and mortality among women". N Engl J Med 1995; 333: 677-85.

14. McGinnis JM, Forge WH, "Actual causes of death in the United States". JAMA 1993; 270: 2207-12.

15. Pi-Sunger FX. "Medical hazards of obesity". Ann Wern Med. 1993; 199(7 pt 2):655-660.

16. Silverstone T, 1992. "Appetite suppressants: a review". Drugs 43(6):820-36.

17. The miracle that was not fen/phen and Redux. World Wide Web (service provider) [http://www.lexis-nexis.com/universe/do...&\\_md5=9bb83a7be9e72e2a3246bf75bc9b52d0](http://www.lexis-nexis.com/universe/do...&_md5=9bb83a7be9e72e2a3246bf75bc9b52d0).

18. Weintraub M, et. al. 1992. "Long-term weight control: the National Heart, Lung, and Blood Institute funded multimodal intervention study". Clin. Pharmacol. Ther. 51: 581-646.

19. Zollo, A. Jr., *Medical Secrets*. Philadelphia; Hanley & Belfus 1991; page 489.