

3. Tratamiento farmacológico de la obesidad

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF OBESITY

José María Narváez Martín

Especialista en medicina familiar y comunitaria en el Sistema Canario de Salud.

RESUMEN

La evidencia de obesidad en humanos se puede encontrar en el arte rupestre desde la edad paleolítica. Hace dos mil quinientos años, Hipócrates advirtió que la muerte súbita es más común en aquellos que son naturalmente gordos que en los magros.

La prevalencia en los países desarrollados es alta; las tasas y la incidencia en los países en desarrollo hacen de la obesidad un problema de salud global importante. Social y económicamente, la obesidad tiene repercusiones en la salud pública y los sistemas públicos sanitarios.

Es necesario una actitud proactiva en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad crónica, para lo que se desarrollan programas de atención integral desde atención primaria y especializada que garanticen la continuidad asistencial.

La Obesidad es definida por la OMS como la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. La disfunción del tejido adiposo, explica en parte la etiopatogenia de las enfermedades metabólicas y cardiovasculares asociadas a obesidad. Su conocimiento impulsa la investigación de nuevos fármacos.

El rápido aumento en la prevalencia de la obesidad en los últimos 30 años es principalmente el resultado de influencias culturales y ambientales. La baja actividad física y la adopción de un estilo de vida sedentario, la dieta de alta densidad energética, el aumento del tamaño de las porciones, así como los trastornos alimentarios, se consideran factores de riesgo importantes para el desarrollo de la obesidad. Estos factores conductuales y ambientales conducen a alteraciones en la estructura del tejido adiposo (hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos, inflamación) y la secreción (por ejemplo, de adipocinas) de éstos.

Disponemos de pocos medicamentos en el arsenal terapéutico. Actualmente se obtienen datos de sus beneficios a largo plazo en la reducción y mantenimiento del peso en los enfermos obesos y sus comorbilidades.

Se entiende como inercia terapéutica el no reducir o eliminar los factores de riesgo cardiovascular conocidos en pacientes con enfermedad demostrada, lo cual implica empeorar el pronóstico. De esta tarea son responsables tanto el médico como el paciente.

Objetivos: Este artículo analiza: ¿Porqué debemos tratar la obesidad? ¿cómo y cuáles son las herramientas que disponemos?, los factores etiopatogénicos, ¿cuándo es el momento de iniciar las distintas actuaciones, y en concreto de utilizar los fármacos?, la utilidad de los fármacos, y finalmente ¿dónde podemos llegar a realizarlas?. Se verán estrategias y abordajes terapéuticos. Es una propuesta para activar Programas Asistenciales y Unidades Especializadas en Obesidad.

Palabras clave: Obesidad tratamiento farmacológico; inercia tratamiento obesidad; programa asistencial obesidad; fármacos obesidad; ejercicio dieta obesidad; estrategias abordajes obesidad.

ABSTRACT

Evidence of obesity in humans can be found in rock art from the Paleolithic age. Two thousand five hundred years ago, Hippocrates warned that sudden death is more common in those who are naturally fat than in the lean.

Prevalence in developed countries is high; rates and incidence in developing countries make obesity a major global health problem. Social and economic impacts of obesity on public health and public health systems.

A proactive approach is needed in the diagnosis and treatment of this chronic disease, for which comprehensive care programmes are developed from primary and specialized care to ensure continuity of care.

Obesity is defined by the WHO as abnormal or excessive accumulation of fat that can be harmful to health. The dysfunction of adipose tissue partly explains the etiopathogenesis of metabolic and cardiovascular diseases associated with obesity. Their knowledge drives the research of new drugs.

The rapid increase in obesity prevalence over the past 30 years is mainly a result of cultural and environmental influences. Low physical activity and sedentary lifestyle, high energy density diet, portion size increase, as well as eating disorders are considered important risk factors for the development of obesity. These behavioral and environmental factors lead to alterations in the structure of adipose tissue (hypertrophy and hyperplasia of adipocytes, inflammation) and secretion (for example, of adipokines) of these.

We have few drugs in our therapeutic arsenal. Data are now available on its long-term benefits in reducing and maintaining weight in obese patients and their co-morbidities. It is understood as therapeutic inertia not to reduce or eliminate known cardiovascular risk factors in patients with proven disease, which means worsening of the prognosis. This task is the responsibility of both the doctor and the patient.

It is understood as therapeutic inertia not to reduce or eliminate known cardiovascular risk factors in patients with proven disease, which means worsening of the prognosis. This task is the responsibility of both the doctor and the patient.

Objectives: *This article analyzes: Why should we treat obesity? how and what are the tools that we have? the etiopathogenic factors, when is it time to start the different actions, and in particular to use the drugs? the usefulness of drugs, and finally where can we get to them?. Strategies and therapeutic approaches will be discussed. It is a proposal to activate Health Care Programs and Units Specialized in Obesity.*

Keywords: *Obesity drug treatment; inertia obesity treatment; program of care obesity; drugs obesity; exercise diet obesity; strategies approaches obesity.*

INTRODUCCIÓN

Objetivo principal y específicos

El objetivo principal es el desarrollo de una estrategia que permita vencer a la inercia en el tratamiento farmacológico de la obesidad. Las nuevas moléculas disponibles para reducir peso nos permiten dentro de un programa de evaluación, diagnóstico y tratamiento temprano del paciente obeso y sus comorbilidades, poner en marcha una asistencia integral en nuestros servicios sanitarios.

Específicamente destacar la necesidad de una buena coordinación entre niveles asistenciales para el tratamiento de la obesidad como propone el Documento de Consenso SEDDO-SEMERGEN y mejorar su seguimiento en Atención Primaria.

El estudio de los factores etiopatogénicos de la obesidad, ambientales o genéticos, nos sirve para el desarrollo de las estrategias de control de la enfermedad. El objetivo es disminuir el sobrepeso y obesidad mediante la prevención. Evitar el desarrollo natural de la obesidad con su identificación temprana y por la acción sobre los grupos de mayor riesgo, de forma preventiva.

Es necesario buscar la implicación de la industria alimentaria (etiquetado y calidad en composición nutricional), de los medios de comunicación (información y formación regulada y científica), del poder normativo de las autoridades (reglamentos para la industria, incentivos económicos para el abastecimiento de algunos alimentos), de la administración local (ordenamiento urbanístico), cambios en centros

de enseñanzas (comedores escolares, restricción en expendedoras de bollería y bebidas azucaradas), lugares de trabajo (eliminar ascensores y medios mecánicos, proporcionar áreas de descanso) y de las sociedades científicas. Estas deben liderar la lucha contra la obesidad, advertir de sus consecuencias y fomentar estrategias de prevención.

Los expertos de la *Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)* indican que aunque el 93% de los médicos consideran la obesidad como una enfermedad crónica, solo el 44% de los obesos son correctamente diagnosticados y apenas el 24% son citados para seguimiento. Por factores, como la culpabilización de los enfermos por sus hábitos poco saludables, la falta de recursos económicos, ya que el tratamiento farmacológico no está incluido en la financiación pública y porque no todos los pacientes cumplen las indicaciones de las autoridades sanitarias.

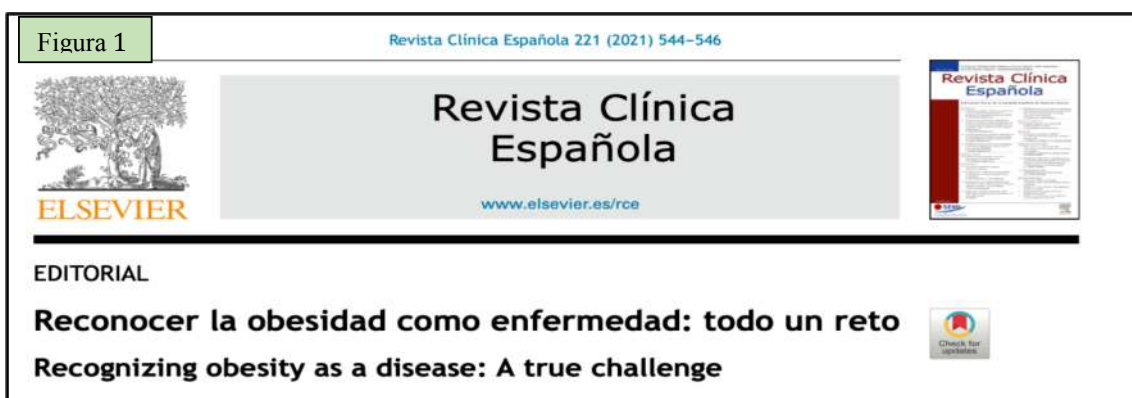
CAPÍTULO 1: ¿POR QUÉ TRATAR LA OBESIDAD?

Porque es una enfermedad crónica

La *Organización Mundial de la Salud (OMS)* ha declarado la obesidad y el sobrepeso con carácter de *sindemia global*. Así es por confluir dos o más epidemias o brotes de enfermedades en una población (obesidad y desnutrición) que interaccionan, se retroalimentan y están condicionadas por circunstancias sociales, políticas y económicas durante un periodo y lugar determinado. Aquí hay que considerar el cambio climático

Para la OMS la obesidad es una enfermedad crónica, caracterizada por el aumento de la grasa corporal, que conlleva mayor riesgo para la salud. Ya en 1760, el médico inglés Malcolm Flemmyng escribió que la obesidad puede llamarse una enfermedad, porque obstruye el libre ejercicio de las funciones animales y puede acortar la vida, figura 1.

La obesidad aumenta el riesgo de sufrir enfermedades como la diabetes, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares o la insuficiencia venosa que reducen la esperanza y la calidad de vida de las personas. El aumento de peso daña el sistema osteomuscular, provocando artropatías, reduciendo la actividad física y la capacidad funcional en los que la padecen. Si reducimos el exceso de peso mejoran dichas comorbilidades. La mortalidad y la morbilidad asociadas a la obesidad son conocidas por la profesión médica desde hace más de 2000 años.



“La obesidad es una enfermedad multifactorial, en cuya etiopatogenia y evolución influyen múltiples situaciones que interaccionan entre sí. Afecta a prácticamente todas las esferas de la salud de las personas, y la expresión de comorbilidades es muy variada”(1).

Sin embargo, ni la sociedad ni el sistema sanitario le dan suficiente importancia. Datos del estudio ACTION-IO (Concienciación, Cuidado y Tratamiento en el Manejo de la Obesidad, una Observación Internacional) en España muestran que solo el 59% de las personas obesas reconocen que la obesidad es una enfermedad crónica y el 80% cree que la responsabilidad del tratamiento es únicamente suya y por esta razón tardan una media de seis años en consultar con su médico.

Porque es una importante carga económica



En la actualidad, el informe “The heavy burden of obesity: The Economics Of Preventions” (OCDE, 2019), presenta datos de la prevalencia de sobrepeso y obesidad de 52 países. Al menos uno de cada cuatro europeos son obesos. España ocupa el puesto 22 en el ranking mundial, con una prevalencia del 23,8% en mayores de 15 años, ocupando la 9ª posición entre los países de la Unión Europea.

“La pesada carga de la obesidad”

“La obesidad adulta se asocia con una reducción sorprendente en la esperanza de vida. Se ha sugerido que el aumento constante de la esperanza de vida observado durante los últimos dos siglos puede terminar debido a la creciente prevalencia de la obesidad” (2).

Porque disponemos de un buen sistema sanitario

La obesidad es una enfermedad de alta prevalencia en las consultas de Atención Primaria, aumenta la morbimortalidad, el gasto sanitario y disminuye la calidad de vida de los pacientes. “La elevada prevalencia de obesidad en nuestro medio nos lleva a la necesidad de implementar estrategias de coordinación en la asistencia clínica entre Atención Primaria y las Unidades Especializadas Hospitalarias. En un modelo asistencial transversal, el médico de Atención Primaria constituye el eje conductor de todo el abordaje terapéutico relacionado con la obesidad. Junto a él, el especialista en Endocrinología y Nutrición y otros profesionales sanitarios ayudan a definir una Unidad funcional centrada en la obesidad” (3).

Porque conocemos la etiopatogenia de la obesidad

La causa de la obesidad es compleja y multifactorial. En el nivel más simple, la obesidad se desarrolla como resultado de un período de desequilibrio energético crónico, y se mantiene mediante una ingesta de energía elevada continua mayor a la suficiente para las necesidades energéticas adquiridas por el estado obeso. Las interacciones complejas entre factores biológicos (genéticos y epigenéticos), conductuales, sociales y ambientales (estrés crónico) están involucradas en la regulación del equilibrio energético y las reservas de grasa.

Los conceptos de la fisiopatología de la obesidad se remontan a finales del siglo XVIII cuando Antoine Lavoisier estableció que la vida era sinónimo de oxidación. Años después, Atwater y Rosa aplicaron las leyes de la termodinámica a los seres humanos, y durante el siglo XX, se descubre que los tumores hipotalámicos y los tumores de la glándula pituitaria podrían causar obesidad.

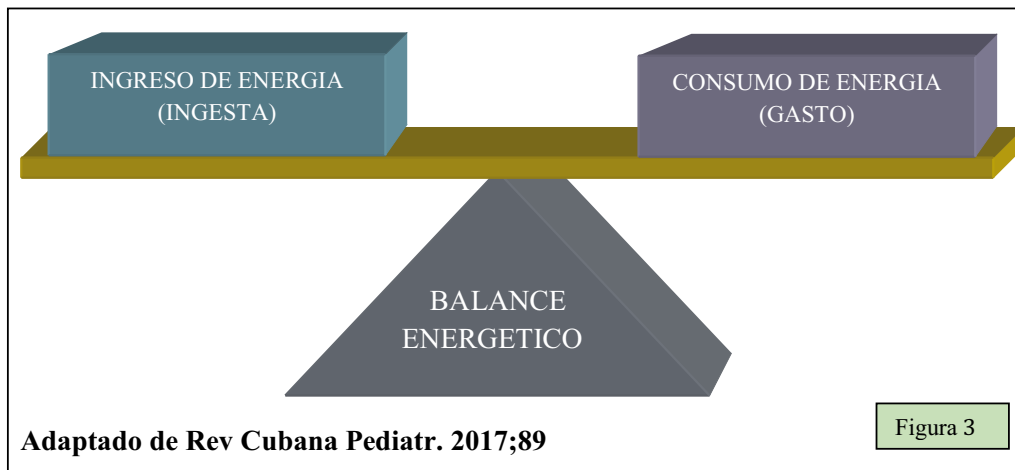
Factores epidemiológicos de la Obesidad

Cuadro 3. Los elementos clásicos incluyen la edad (sarcopenia y mayor masa grasa en mayores de 65 años), el sexo (niveles de hormonas anabólicas y estrógenos después de la menopausia), la genética (variantes genéticas involucradas), el sedentarismo, la conducta nutricional, algunos medicamentos (antidiabéticos, anticonceptivos, antihistamínicos y psicotrópicos), disfunción hipotalámico-hipofisaria y otras enfermedades endocrinas. Elaboración propia.

Demográficos	Socioculturales	Biológicos	Conductuales	Actividad Física
Edad	Nivel de educación	Paridad	Ingesta de alimentos	Sedentarismo
Sexo	Ingresos	Genética	Taquismo	Puesto laboral
femenino	Costumbres	Epigenéticos	Ingesta de alcohol	Ocio
Raza	Estrés crónico	Enfermedades endocrinas		
Residencia				

Homeostasis energética y ponderal

El ingreso de energía se obtiene por la ingesta de alimentos. El gasto energético está determinado por el mante-



nimiento de las funciones básicas del organismo, el metabolismo basal. También consume energía la termogénesis para mantener la temperatura corporal y el gasto en la actividad física, que es muy importante. *“El balance energético es la diferencia que existe entre el ingreso de energía (ingesta de alimento) y su egreso (gasto), para mantener un nivel constante de energía almacenada, principalmente en forma de adiposidad”* (4), figura 3.

No están claros los mecanismos de regulación del balance energético y qué factores provocan el incremento de reserva energética con acúmulo de la adiposidad en los tejidos. Además de la alimentación hipercalórica y el sedentarismo, se encuentran factores predisponentes sociales, culturales y familiares, así como otras causas fisiológicas que pueden favorecer el aumento de peso en determinadas etapas del desarrollo y en situaciones especiales. *“Aunque los factores y patologías genéticas se pueden evidenciar en un bajo porcentaje de los sujetos obesos, la predisposición genética a la obesidad se puede expresar a través de algunas características metabólicas, como un bajo gasto energético de reposo, mala oxidación de grasas o un bajo nivel de actividad física espontánea”* (5).

Tasa Metabólica Basal (TMB)

Indica la cantidad de calorías que el cuerpo gasta para las funciones metabólicas básicas, como mantener los órganos vitales en funcionamiento.

La TMB se calcula en estado inactivo y en ayunas, la TMB debe calcularse después de un periodo de ayunas de 12 horas.

Resultando las Kilocalorías en 24 horas que el cuerpo gasta en reposo.

¿Qué factores influyen en la Tasa Metabólica Basal?

Todas las variables mencionadas anteriormente tienen una influencia sobre el cálculo metabólico basal, las únicas variables en las ecuaciones que se pueden cambiar son el peso corporal y el porcentaje de grasa corporal. La masa muscular también influye en el índice metabólico basal, aunque no aparece en las ecuaciones normalmente. Se usaría, por ejemplo, al comparar dos personas de la misma altura, edad, peso y sexo con distinta masa muscular. Estas



TMB

Ecuaciones para calcular el Metabolismo basal: La fórmula de Mifflin-St. Jeor es la más común para calcular el metabolismo basal

E = edad

G = porcentaje de grasa corporal (solo se usa en la fórmula de Katch-McArdle)

A = altura en centímetros

P = peso en kilos

- Fórmula Mifflin-St. Jeor para hombres: $TMB = 10P + 6,25A - 5E + 5$
- Fórmula Mifflin-St. Jeor para mujeres: $TMB = 10P + 6,25A - 5E - 161$
- Ecuación de Harris-Benedict revisada para hombres: $TMB = 13,397P + 4,799A - 5,677E + 88,362$
- Ecuación de Harris-Benedict revisada para mujeres: $TMB = 9,247P + 3,098A - 4,330E + 447,593$
- Fórmula de Katch-McArdle: $TMB = 370 + 21,6(1 - G)P$

tendrán el mismo valor de metabolismo basal, pero sabemos que la persona con mayor masa muscular tendrá que consumir más calorías para mantener la homeostasis, ya que más músculo requiere también más energía.

Puede verse como perder peso también reduce la TMB. Esto significa que cuanto más peso pierdes, menos energía (calorías) necesitas para mantener la homeostasis corporal, lo cual tiene implicaciones sobre qué estrategias tomar para bajar de peso. Con este índice se puede calcular la cantidad mínima de calorías necesarias para mantener el peso, y sabrás que si consumes más de una cantidad, ganarás peso.

Con el cálculo del metabolismo basal no se tienen en cuenta, algo importante, los niveles de actividad física, ya que la ecuación debe llevarse a cabo en descanso y en ayunas. Incluso pequeñas actividades básicas aumentan la cantidad de energía que el cuerpo necesita para la homeostasis.

“Cuando bajas de peso, la tasa del metabolismo basal se reduce. Esto significa que si quieres seguir bajando de peso, deberás consumir menos calorías. Por ejemplo: Una persona de sexo femenino de 35 años que pesa 75 kg y mide 169 cm tiene una TMB de 1515 calorías al día. Si esta persona perdiese 10 kg, su TMB bajaría a 1419 calorías al día. En caso de querer seguir bajando de peso, debería seguir reduciendo la ingesta diaria de calorías para mantener el ritmo de pérdida de peso”(5).

Una investigación del American Journal of Clinical Nutrition también demostró que la edad y el sexo tienen poca influencia sobre la TMB, mientras que la masa corporal magra es un mejor indicador.

Regulación ponderal

Si el balance energético es positivo y se mantiene en el tiempo se produce el aumento de la masa adiposa y, con ello la obesidad. Los cambios que se producen en las características biológicas del tejido adiposo implican alteraciones en sus funciones normales fisiológicas. El acúmulo de la grasa en los tejidos, la hipertrofia y cambio de la función secretora de los adipocitos, junto con la infiltración del tejido adiposo

por células inflamatorias (macrófagos) determinan una influencia del tejido adiposo en otros órganos que los altera metabólicamente. Los obesos que mantienen un tejido adiposo funcional normal no presentan las alteraciones metabólicas.

“La modulación de las características biológicas del tejido adiposo permitiría tener un menor riesgo cardiovascular asociado a obesidad” (6).

El cálculo del índice de masa corporal (IMC), definido como el peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados es generalmente aceptado para calcular el bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad. El sobrepeso se define como un IMC de 25 a 29,9 kg/m², obesidad como IMC de >30 kg/m². La obesidad severa se define como un IMC >40 kg/m² (o ≥35 kg/m² en presencia de comorbilidades). La clasificación actual de la obesidad propuesta por la OMS, está basada en el IMC, por la buena correlación que tiene este índice con la grasa corporal y el riesgo de salud poblacional.

Actualmente se conocen diferentes características biológicas que pueden condicionar que un tejido adiposo sea inerte desde el punto de vista metabólico y cardiovascular, o que provoque alteraciones del metabolismo de lípidos, de glucosa, y además de alteraciones vasculares, entre otras patologías. *“Se piensa que gran parte de la asociación que existe entre obesidad y enfermedad metabólica y cardiovascular depende del buen o mal funcionamiento del tejido adiposo”* (6). La disfunción del tejido adiposo juega un papel en la génesis de muchas enfermedades relacionadas con la obesidad. Esta incluye deficiencias en el almacenamiento de los adipocitos y la liberación de ácidos grasos, sobreproducción o subproducción de "adipoquinas" y citoquinas, conversión hormonal y los efectos mecánicos adversos de una mayor masa tisular.

La obesidad, un estado inflamatorio

La obesidad se considera un estado inflamatorio crónico de intensidad variable. Las consecuencias de éste estado

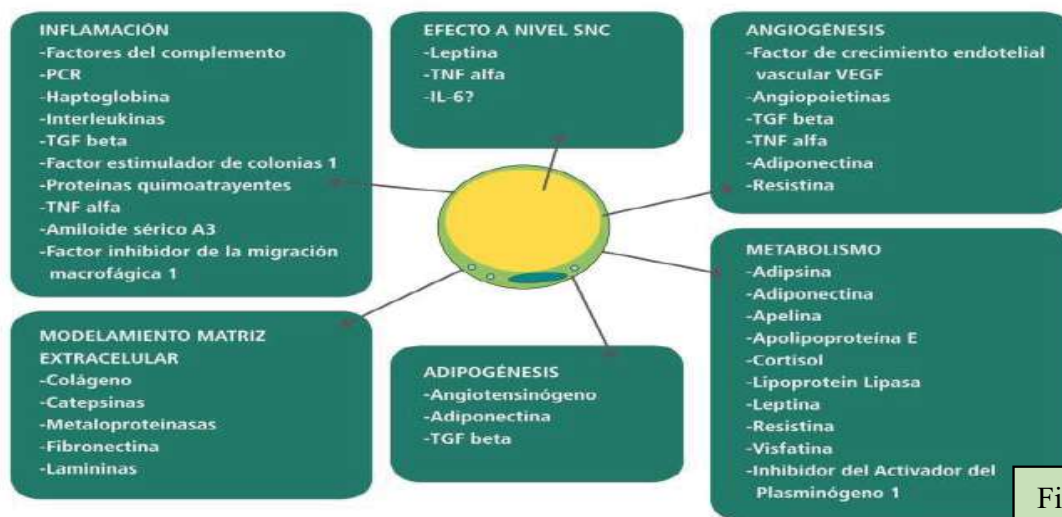


Figura 4

Efectos de quinas secretadas por el tejido adiposo (6). <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0716864012702900-gr2.jpg>

inflamatorio exacerbado en condiciones de exceso se da a diferentes niveles.

Los triglicéridos sintetizados como consecuencia del exceso de energía, se depositan en el citoplasma del adipocito.

A nivel sistémico, se manifiesta por un aumento de los mediadores inflamatorios plasmáticos como la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) o de los leucocitos circulantes (cambios cuanti y cualitativos), por ejemplo.

A nivel intracelular en células asociadas al metabolismo, como son las células adiposas, hepáticas, musculoesqueléticas y betapancreáticas, se manifiesta por una activación del principal modulador de la respuesta inflamatoria celular: el factor de transcripción NF- κ B. Cuando este factor ingresa al núcleo, permite la expresión de diferentes moléculas proinflamatorias.

A nivel de órganos: Páncreas, endotelio y el propio tejido adiposo. *“A pesar de que en condiciones normales el tejido adiposo contiene algunas células inflamatorias, el tejido de los individuos obesos muestra una proporción muy aumentada de éstas. En modelos murinos con deleciones génicas específicas, se ha visto que aquellos ratones obesos que no aumentan la infiltración de macrófagos no presentan las alteraciones metabólicas propias de la obesidad. De manera análoga, los ratones delgados que ven aumentada la cantidad de macrófagos en el tejido adiposo, presentan las alteraciones metabólicas propias de los obesos. De esta manera, la presencia de los macrófagos sería de vital importancia en la asociación de obesidad y enfermedad metabólica y cardiovascular”* (6).

Las hormonas intestinales comunican información desde el tracto gastrointestinal a los centros reguladores del apetito dentro del SNC a través del llamado "eje intestino-cerebro", figura 5. *“La obesidad se asocia con cambios en la composición de la microbiota intestinal. Los productos de los microbios intestinales pueden inducir efectos metabólicos beneficiosos a través de la mejora de la actividad mitocondrial, la prevención de la endotoxemia metabólica y la activación de la gluconeogénesis intestinal a través de diferentes vías de expresión génica y regulación hormonal”* (7).

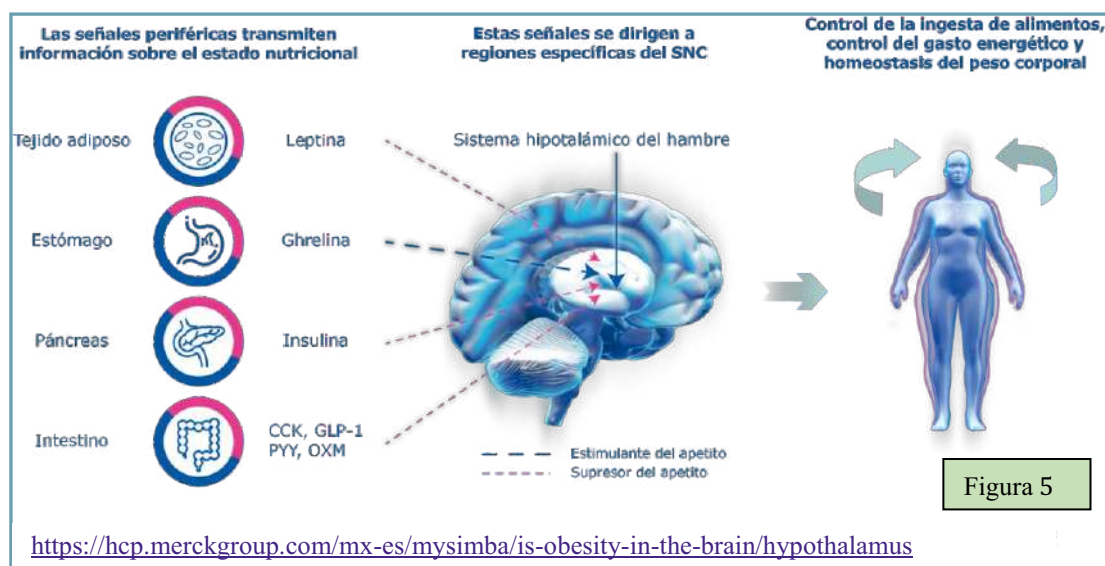
La patología de la obesidad está relacionada con la distribución de la grasa corporal. La acumulación de grasa en la parte superior del cuerpo / visceral o ectópica es un predictor mucho mejor de resistencia a la insulina, dislipidemia y demás que la grasa total. Los humanos con la capacidad de responder al exceso de ingesta de energía mediante el reclutamiento de nuevos adipocitos subcutáneos sanos están mejor protegidos de las consecuencias metabólicas de la obesidad. Aquellos sin esta capacidad almacenarán el exceso de grasa en depósitos ectópicos, incluyendo hígado, grasa visceral y músculo. El hallazgo de que las células grasas subcutáneas sean más grandes se asocia con una mayor acumulación de grasa visceral durante la sobrealimentación, porque no pueden almacenar más grasa.

Control del apetito

La regulación del apetito es un proceso complejo. Las recientes investigaciones demuestran que podemos actuar sobre muchos de los factores como son el control de la ingesta calórica, el del índice glucémico de los alimentos, la composición de los mismos (recetas), los hábitos y el estilo de vida de las personas y especialmente en la práctica de ejercicio físico. Las teorías propuestas para explicar la regulación de las sensaciones de hambre y saciedad, se basan en los efectos de la glucosa o de la insulina. *“Los pacientes que tienen sensación de hambre y algunas conductas ligadas con los picoteos y compulsiones no encuadradas en definiciones psiquiátricas de trastornos del comportamiento alimentario (trastorno por atracón, bulimia) pueden beneficiarse igualmente del tratamiento farmacológico”* (8).

“El conocimiento del sistema de regulación de la alimentación nos permite vislumbrar la complejidad de su naturaleza y a considerar que el origen de las patologías asociadas a las alteraciones de la alimentación, como obesidad y anorexia, sea más bien por desequilibrios neurológicos, que por desórdenes metabólicos” (9).

El proceso de la alimentación se inicia por el apetito que a su vez engloba tres conceptos: hambre, satisfacción y saciedad. El hambre induce a la ingesta de alimentos; la





<https://www.sandragalve.com/controla-el-hambre-escogiendo-bien-el-desayuno/>

satisfacción es un estado de plenitud que obliga a dejar de comer, y la saciedad es la sensación de plenitud existente hasta el inicio de la próxima señal de hambre, generalmente determinada, por la hipoglucemia. Este ciclo está regulado por la presencia de hormonas neuronales e intestinales, entre otros elementos. Pero también factores ambientales, tales como los horarios de las comidas y la apariencia de los alimentos implica a los sentidos.

“Las anomalías o el descontrol de las ingesta de alimentos puede modificar la homeostasis energética y por lo tanto provocar un aumento del peso corporal... consecuencia del aumento de las reservas en forma de triglicéridos” (10). El sistema nervioso central (SNC) recibe información del estatus energético en el que se encuentra el organismo y reacciona con señales hacia los diversos órganos y sistemas periféricos para lograr un balance energético óptimo a corto y a largo plazo.

El hipotálamo integra un número de señales periféricas que modulan la ingesta de alimentos y el gasto energético, hormonas, tales como el péptido YY, polipéptido pancreático, péptido similar al glucagón-1, oxintomodulina, y la grelina.

El sistema, en el corto plazo, regula el apetito o inicio y finalización de comidas individuales. El sistema a largo plazo regula el balance energético del organismo a través de la liberación de factores de adiposidad como la leptina o la insulina (figura 5).

La ingesta de alimentos es el inicio de un proceso complejo de señales cerebrales en respuesta a estímulos externos, el proceso de alimentación se inicia por el deseo de alcanzar la meta alimenticia, mediante las siguientes fases:

1. Fase de inicio: Origina cambios en la corteza cerebral, permite la selección de un programa motor para la búsqueda de nutrientes.
2. Fase de consumo: Secreción de saliva, ácido clorhídrico, insulina y otras respuestas reguladoras.
3. Fase de término: Señales de llenado gástrico y saciedad.

“La interacción entre la ingesta y gasto de energía involucra mecanismos fisiológicos complejos es así que el cuerpo almacena energía como una comprensión del balance energético en un determinado periodo” (9).

CAPÍTULO 2: ¿CÓMO TRATAR LA OBESIDAD?

Los tratamientos para la obesidad se remontan también a Hipócrates, quien recomendó cambios en el estilo de vida a pacientes obesos. Dos mil años más tarde, William Banting escribió uno de los primeros libros de dieta "populares".

“Los resultados sugieren que el exceso de peso se puede perder, pero es probable que se recupere con el tiempo, para la mayoría de los participantes” (10).

Mantener la pérdida de peso es un reto importante para el tratamiento de la obesidad. *“El aumento de la actividad física fue el correlato positivo más consistente del mantenimiento de la pérdida de peso”* (11).

“Se debe elaborar un protocolo único para la evaluación y el tratamiento de la obesidad, que establezca los criterios de derivación entre los entornos de atención primaria y especializada, y se debe facilitar la comunicación entre los profesionales. Las actividades de formación continua y el desarrollo coordinado de las líneas de investigación deben ser una constante” (12).

Este año 2022 el Día Mundial de la Obesidad, que tiene como objetivo informar a la sociedad sobre este problema de salud, tuvo como lema: ‘Todo el mundo tiene que actuar’, que desarrolla las estrategias necesarias para llevar a nivel institucional, social e individual una mejora en su prevención, diagnóstico y tratamiento precoz y así evitar las complicaciones de la obesidad.

Los medicamentos aprobados para el tratamiento de la obesidad a largo plazo, cuando se usan como complemento de la intervención en el estilo de vida, conducen a una mayor probabilidad de lograr una pérdida de peso clínicamente significativa a 1 año en relación con el placebo. *“Al suspender la medicación en pacientes que no responden con una pérdida de peso de al menos el 5%, los médicos pueden disminuir la exposición de sus pacientes a los riesgos y costos del tratamiento farmacológico cuando hay pocas perspectivas de beneficio a largo plazo”* (9).

Programa Asistencial de la Obesidad

Ante la complejidad de la obesidad, se proponen unas indicaciones para su abordaje integral que pueden realizar-

Cuadro 3

Criterios SEEDO para definir la obesidad en grados según el IMC en adultos

Categoría	Valores límite del IMC (kg/m ²)
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25,0-26,9
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27,0-29,9
Obesidad de tipo I (leve)	30,0-34,9
Obesidad de tipo II (moderada)	35,0-39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40,0-49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	≥ 50,0

A. Caixàs et al. / Med Clin (Barc). 2020;155(6):267.e1-267.e11

se durante varias visitas, adaptándose a las características de cada Equipo de Atención Primaria.

El cribado

Los Sistemas Nacionales de Salud y la Organización Mundial de la Salud han adoptado el índice de masa corporal (IMC) como criterio para definir la obesidad. Esto eliminó la necesidad de tablas de altura / peso específicas por sexo en adultos. El cribado debe realizarse en todos los pacientes atendidos en Atención Primaria mediante la medida periódica del peso y la talla, y el IMC: peso corporal (kg)/talla al cuadrado (metros), ver cuadro 3.

El cálculo del índice de masa corporal (IMC), definido como el peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados es generalmente aceptado para calcular el bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad. El sobrepeso se define como un IMC de 25 a 29,9 kg/m², obesidad como IMC de >30 kg/m². La obesidad severa se define como un IMC >40 kg/m² (o ≥35 kg/m² en presencia de comorbilidades).

La primera consulta

La historia clínica debe dirigirse a detectar posibles causas de obesidad secundaria, así como el uso de tratamientos farmacológicos que la favorecen, cuadro 4.

El IMC se correlaciona con el porcentaje de grasa corporal, si bien esta queda sobreestimada en los individuos con importante masa muscular (p. ej. en culturistas), e infraestimada en aquellos con pérdida de masa muscular (p. ej. en personas de edad avanzada). En los individuos con un IMC entre 25 y 35 kg/m² debe medirse también la circunferencia abdominal y distinguir así entre la obesidad central y la periférica, lo que aporta un valor en la estimación del riesgo cardiovascular. Su medición es discutible ante un paciente con un IMC ≥ 35 kg/m², que ya tiene un alto riesgo secundario por su adiposidad. La circunferencia abdominal debe medirse con una cinta métrica flexible, en el plano horizontal y al final de una espiración forzada, a nivel del borde superior de la cresta iliaca. Se considera un perímetro de cintura elevado si ≥ 88 cm en mujeres y ≥ 102 cm en hombres occidentales.

Fármacos asociados a la obesidad		Cuadro 4
Grupos	Fármacos	
Psicofármacos		
Antipsicóticos	Clorpromazina, clozapina, olanzapina, perfenazina, tioridazina, trifluoperazina, aripiprazol, risperidona, flufenazina, haloperidol, pimozida	
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina, imipramina, nortriptilina, clomipramina, doxepina, trimipramina, desipramina, maprotilina*	
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Paroxetina, mirtazapina, citalopram	
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	Selegilina, isocarboxacida, fenelzina	
Estabilizadores del ánimo / anticonvulsivantes	Litio, valproato, carbamacepina, gabapentina	
Antihistamínicos	Ciproheptadina y otros	
Antihipertensivos	Alfaadrenérgicos: prazosina, terazosina Betaadrenérgicos: propranolol, metoprolol Otros: alfametildopa, clonidina	
Antidiabéticos	Insulina Sulfonilureas: glibenclamida, glipizida, gliclazida	
Anticonceptivos	Tiazolidinedionas: pioglitazona	
Corticoides	Particularmente inyectables de depósito Todos	

* Heterocíclico.

A. Caixàs et al. / Med Clin (Barc). 2020;155(6):267.e1-267.e11

Es importante preguntar por la presencia de antecedentes psicopatológicos, ansiedad, depresión, o trastornos del comportamiento alimentario. Así como, interrogar sobre los antecedentes familiares de obesidad, la edad de inicio y la evolución de la misma. En la mujer, conocer si se produjeron aumentos de peso posteriores a los embarazos.

Interrogar por el consumo de alcohol, y por el hábito tabáquico, pues su cese está relacionado con el aumento ponderal. Registraremos limitaciones profesionales, en el lugar de trabajo, familiares o interpersonales que contribuyan a la obesidad.

Preguntaremos por la presencia de comorbilidades asociadas a la obesidad: hipertensión, dislipemia, alteraciones del metabolismo glucídico y DM2, síndrome de apnea-hipoapnea del sueño, patología osteoarticular, hígado graso o incontinencia urinaria. Podemos evaluar el impacto de la obesidad sobre la calidad de vida por la administración del cuestionario Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IW-QOL-Lite).

Es importante profundizar en los hábitos alimentarios: La distribución horaria y frecuencia de las comidas, la variedad y cantidad de alimentos (registros dietéticos), las preferencias y frecuencia de consumo de los distintos grupos: Frutas, verduras, carnes y grasas especialmente animales; saber del hábito de deglución rápida, la comida entre horas, el lugar donde se come (p. ej. viendo la televisión). Antes de iniciar un cambio de hábitos dietéticos debemos conocer cuales son los del paciente, por ejemplo con registros de la ingesta diaria de alimentos. De esta forma se valora las cantidades consumidas, la frecuencia de consumo de grupos de alimentos y los malos hábitos en la alimentación.

Por último, haremos un registro de la actividad física, del tipo y tiempo dedicado, incluyendo las tareas diarias (domésticas, de trabajo, desplazamientos, ocio, etc.) al ejercicio programado. Cuantificaremos horas semanales e intensidad de ejercicio.

Exploración física

Además de registrar los datos antropométricos básicos ya mencionados, no podemos obviar la búsqueda de rasgos de obesidad secundaria, como por ejemplo la presencia de estrías rojo vinosas (hipercortisolismo), acantosis nigricans (resistencia a la insulina), debilidad muscular proximal (hipercortisolismo, hipotiroidismo), acné e hirsutismo (síndrome del ovario poliquístico). Exploraremos la asociación con hidrosadenitis, intertrigo, signos de insuficiencia cardiaca, varices con trastornos tróficos o úlceras en extremidades inferiores. Y para no sobreestimar la presión arterial, deberemos utilizar manguitos con una anchura adecuada: de 14 a 15 cm en la obesidad moderada y de 16 a 18 cm en individuos muy obesos.

Pruebas complementarias

El estudio analítico debería contemplar la determinación de glucosa plasmática en ayunas, hemoglobina glicada, perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos), ácido úri-

co, función tiroidea (TSH, T4 libre), función renal (creatinina, estimación del filtrado glomerular y microalbuminuria), proteínas (totales y albúmina), enzimas hepáticas (GOT, GPT, GGT), metabolismo fosfocálcico si se sospecha alteración (calcio, fosfato, 25-OH vitamina D, PTH), y hemograma con estudio de anemia, si precisa.

Debemos tener un registro electrocardiográfico bianual, aunque la periodicidad va a depender de la edad y de las comorbilidades. El 90% de los pacientes con obesidad grave presentan un síndrome de apnea-hipoapnea (SAHO) del sueño, sospechar en roncoadores, hipersomnias diurnas, tener un perímetro cervical aumentado o hipertensión arterial de difícil control. El resto de exploraciones complementarias irán condicionadas por nuestra sospecha clínica y la posibilidad de conseguir su realización derivando a la Unidad de Especializada Hospitalaria.

Consultas de seguimiento

Desde la Unidad Especializada el abordaje es multidisciplinario y dirigido a conseguir cambiar los hábitos alimentarios y a realizar el ejercicio físico diario.

A los 3 a 6 meses se enlentece la pérdida ponderal, por lo que para continuar con la pérdida de peso necesitaremos una mayor restricción calórica, un aumento del gasto energético (p. ej., aumentando los niveles de actividad física) y nos planteamos los tratamientos farmacológicos.

Como hemos establecido, la obesidad es una enfermedad crónica, y su seguimiento deberá mantenerse de por vida, con la periodicidad que permita cada entorno sanitario ajustada a las necesidades de cada paciente en un programa de salud.

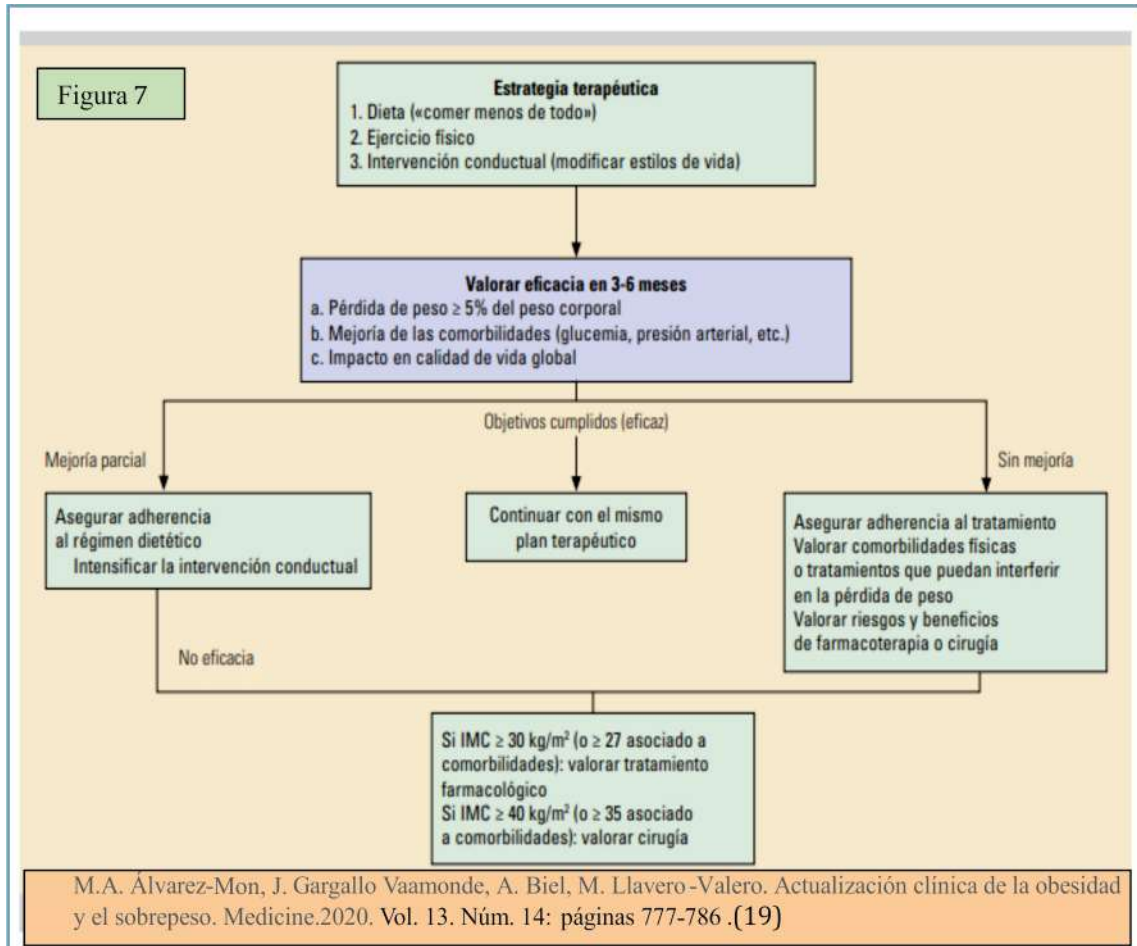
El ejercicio físico es fundamental para el tratamiento de la obesidad, mejora la pérdida de peso, la pérdida de grasa abdominal, mantiene el peso perdido, aumenta la masa libre de grasa, induce la sensación de bienestar y mejora los factores de riesgo cardiovasculares. En general, el papel del ejercicio físico en el control ponderal es más importante en el mantenimiento del peso perdido que en la fase inicial, de pérdida activa, donde el patrón alimentario es esencial.

Hay que fomentar la reducción del sedentarismo, y en este sentido, cualquier incremento de la actividad física será de ayuda. El objetivo debe ser conseguir un mínimo de 150 minutos semanales, distribuidos en 30 minutos diarios, 5 días a la semana, sin que pasen más de 48 h sin actividad física, a ser posible.

Abordaje asistencial y estrategia terapéutica

“El pilar fundamental en el abordaje de la obesidad en Atención Primaria es la modificación de los estilos de vida poco saludables, asociados a una dieta inadecuada y al poco tiempo dedicado a la actividad física” (8).

Una pérdida del 5-10% del peso en 6 meses es realista y aporta claros beneficios para la salud del paciente. En aquellos con IMC ≥ 35 kg/m² podemos ser más exigentes, con objetivos cercanos al 20% o superior. El objetivo prin-



El principal objetivo debe ser la pérdida de peso y prevenir su recuperación (recaída), así como tratar las comorbilidades con la mejora de la salud y evitar su desarrollo.

Un plan de alimentario y de ejercicio físico personalizado serán el primer escalón de tratamiento de la obesidad, ver cuadro 5.

Establecimiento de un plan de actuación con definición de criterios de intervención terapéutica

IMC (kg/m ²)	Intervención
25-26,9	No justificada si el peso es estable, la distribución de la grasa es periférica y no hay enfermedades asociadas. Justificada si hay FRCV y/o distribución central de la grasa Objetivo: Pérdida del 5-10% del peso corporal
27-29,9	Alimentación hipocalórica Fomentar la actividad física Cambios estilo de vida Controles periódicos Evaluar asociación de fármacos si hay comorbilidades
30-34,9	Alimentación hipocalórica Fomentar la actividad física Cambios estilo de vida Controles periódicos Evaluar asociación de fármacos
35-39,9	Actuación terapéutica inicial similar al grupo anterior Plantear la posibilidad de cirugía bariátrica si hay comorbilidades
≥ 40	Actuación terapéutica inicial similar al grupo anterior. Plantear cirugía bariátrica también en ausencia de complicaciones

A. Caixàs et al. / Med Clin (Barc). 2020;155(6):267.e1-267.e11 Cuadro 5

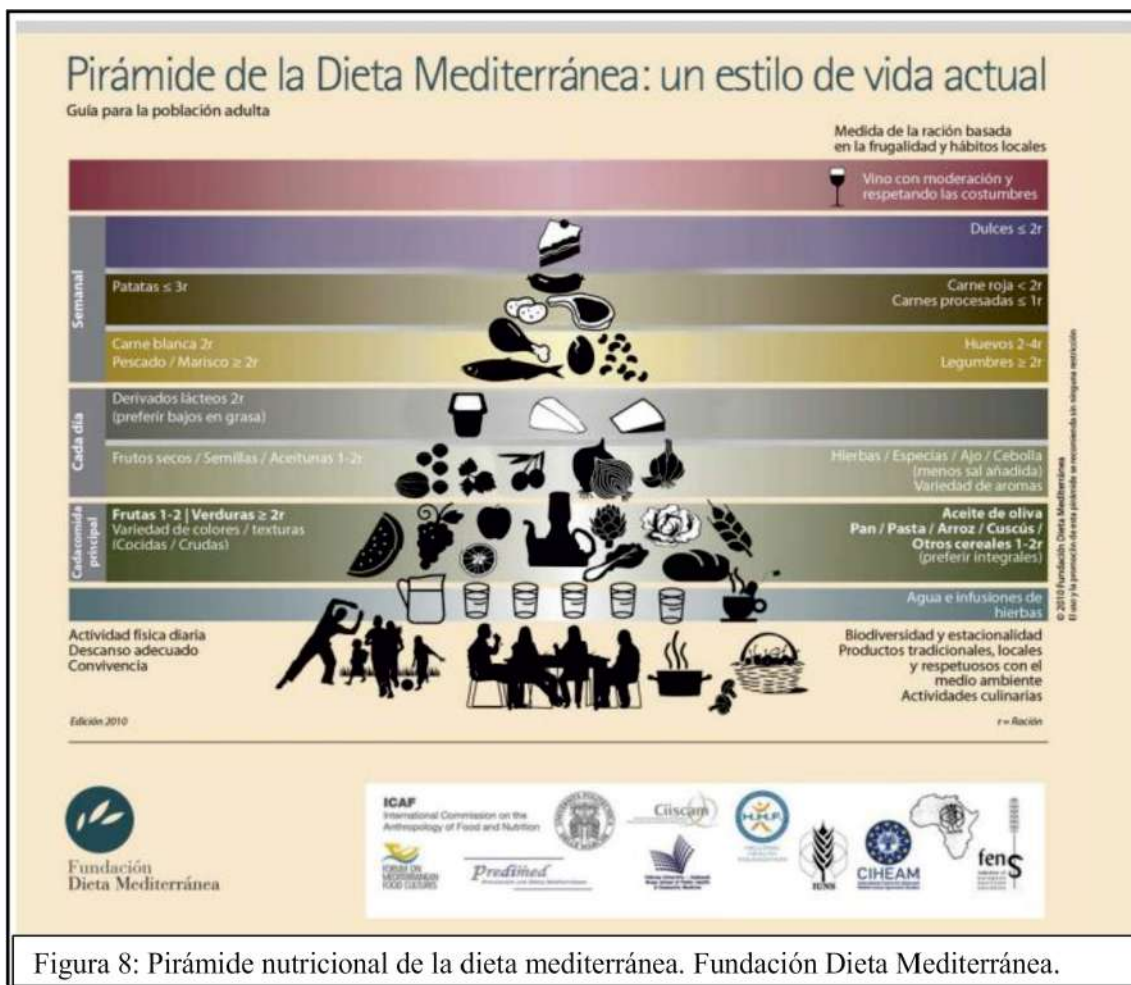


Figura 8: Pirámide nutricional de la dieta mediterránea. Fundación Dieta Mediterránea.

Abordaje dietético

Antes de iniciar un cambio de hábitos dietéticos debemos conocer cuál es la alimentación del paciente, por ejemplo con registros de la ingesta diaria de alimentos. De esta forma se valora las cantidades consumidas, la frecuencia de consumo de grupos de alimentos y los malos hábitos en la alimentación. Se recomienda mayormente la dieta mediterránea en los adultos, figura 8.

“Los programas de intervención intensiva sobre el estilo de vida con dieta mediterránea, como la propuesta en el reciente estudio Predimed-Plus en una cohorte de 6.874 adultos con sobrepeso y obesidad con seguimiento de 6 años, demuestran que ya se obtienen beneficios cardiovasculares de forma precoz tras los primeros 12 meses de seguimiento” (8).

Interesa tener alimentos saludables disponibles en el hogar, realizar desayuno, aumentar el consumo de verduras, legumbres, hortalizas, cereales y frutas –cinco piezas al día-, como aconsejan las Guías. Y disminuir alimentos dulces y grasos en las comidas.

Para la restricción de los hidratos de carbono, junto con la disminución de los azúcares simples, debe limitarse los de alta carga glucémica, como el pan, las patatas, el arroz, la pasta y los cereales refinados. Estos alimentos deben sustituirse por un mayor consumo diario de frutas, verduras, legumbres, hortalizas, cereales integrales y, en poca cantidad de frutos secos (nuez, pistacho y almendra).

La restricción energética no debe estar por debajo de 1.000-1.200 kcal/día en mujeres y 1.200- 1.600 kcal/día en hombres. El cálculo del gasto energético dependerá del sexo del individuo, la edad, el IMC y la actividad física realizada. En la práctica clínica puede utilizarse la siguiente fórmula: 20-25 kcal × kg × día, a lo que restamos 500 kcal del gasto total. Es importante ser organizado con las ingestas, tener un horario, intentar no comer durante la noche, evitar alimentos precocinados, con azúcares añadidos, evitar los refrescos, el consumo de bebidas alcohólicas, y las “comidas rápidas”.

Una dieta hipocalórica equilibrada combinada con ejercicio físico y cambios en el estilo de vida son imprescindibles para conseguir reducir el peso a largo plazo y siempre hay que realizarla bajo supervisión médica. Es necesario insistir en una alimentación variada, saludable y equilibrada, en el uso de la dieta mediterránea y en realizar el ejercicio físico regular. Además, el plan alimentario debe adaptarse a la patología de base del paciente con obesidad y a sus otras comorbilidades.

Para los seres humanos comer es una forma de placer, por lo que no funciona un plan de alimentación muy restrictivo y prohibitivo. La peor estrategia ante un paciente con obesidad es quitarle todo lo que le gusta desde un principio. Debemos conseguir enseñar a reducir las calorías y que comprenda que puede disfrutar de la comida en algunas ocasiones, pero no puede ser en la mayoría de los días. Hay que explicar el plan de alimentación de forma

individualizada a cada paciente, y completar su educación nutricional hasta que pueda organizar su dieta de forma autónoma. *“El mayor logro es convencer al paciente con obesidad de que su enfermedad es un proceso crónico y que la única manera de afrontarla es modificar su alimentación durante el resto de su vida, hacia una dieta saludable y equilibrada”* (8).

Plan de ejercicios

Sabemos que el sedentarismo favorece la obesidad, es la principal causa de exceso ponderal, y el confinamiento obligado de la pandemia por COVID es una prueba de ello. Una encuesta de la *Sociedad Española de Obesidad* (SEEDO) reveló que casi la mitad de los ciudadanos españoles que tuvieron que estar recluidos varias semanas incrementaron su peso medio entre uno y tres kilos.

El ejercicio físico en la persona obesa debe programarse siempre de forma individualizada, teniendo en cuenta las condiciones de cada paciente. Se iniciará de forma progresiva, a través de las actividades diarias, o mediante una fase de entrenamiento, alcanzando de forma escalonada los objetivos diarios. Ante las limitaciones que el paciente con obesidad presenta para la realización de esfuerzo físico, la motivación es fundamental, y para ello precisamos del desarrollo de un programa estimulante y atractivo con una fase inicial y otra de implementación. *“En la fase inicial, durante las primeras 4 semanas pautaremos ejercicios suaves, como caminar rápido a lo largo de 30 min, al menos 3 días por semana y aumentando ligeramente en intensidad a lo largo de cada semana. En la fase de implementación, aumentaremos la intensidad y la duración de los ejercicios, alcanzando una hora por sesión”* (8).

Deben realizarse ejercicios de actividad moderada o intensa como caminar rápidamente, nadar, bicicleta, gimnasia aeróbica o deportes. Se consiguen mejores resultados con la combinación de ejercicios aeróbicos (caminar, correr, nadar, bailar, bicicleta, etc.) y ejercicios de fuerza de grandes grupos musculares. Tenemos que encontrar las actividades más motivantes para el paciente, y adaptarlas a las diferentes edades, circunstancias y condiciones de peso.

Terapia conductual

Las modificaciones del comportamiento han sido una parte importante de los programas de pérdida de peso durante más de medio siglo. El ensayo Look AHEAD y el Programa de Prevención de la Diabetes, respaldan la eficacia de estos enfoques. Estos estudios son el estándar de oro y son notables por la frecuencia de los controles, la importancia en la terapia individualizada y el énfasis a largo plazo en mantener la pérdida de peso. Pero aplicarlo en atención primaria sería actualmente muy complicado.

Los pacientes que participaron en sesiones grupales cada dos semanas durante 1 año después de la reducción de peso mantuvieron 13 kg de su pérdida al final del tratamiento.

Tratamiento farmacológico

El descubrimiento de la leptina en 1994 (un péptido producido en el tejido adiposo) marca el comienzo de la "era

molecular" para la obesidad. Las personas deficientes en este péptido se hacen obesas. La terapia de reemplazo con leptina evita la obesidad de estos individuos. Sin embargo, el tratamiento con leptina no es útil en el paciente obeso típico sin déficit de leptina.

La decisión de iniciar el tratamiento farmacológico en personas consideradas con obesidad debe tomarse tras considerar sus riesgos y beneficios, también los objetivos del tratamiento farmacológico deben ser claros. En la obesidad, cuando la modificación del estilo de vida no es suficiente, se puede acompañar de la ayuda proporcionada por el tratamiento farmacológico.

“La mayoría de los estudios de seguimiento de tratamiento de alta calidad de individuos con obesidad no tienen éxito en el mantenimiento de la pérdida de peso a lo largo del tiempo” (13).

“Una serie de medicamentos están aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento del sobrepeso o la obesidad. Es esencial que los medicamentos se usen junto con una alimentación saludable, actividad física y modificación del comportamiento, ya que el uso de medicamentos sin tales cambios generalmente es ineficaz” (14).

Al comenzar con fármacos contra la obesidad, emplearemos varios mensajes importantes con los pacientes. En primer lugar, que no todos los medicamentos funcionan igual en todos los pacientes; que las respuestas individuales varían. En segundo lugar, durante la fase de mantenimiento del tratamiento, puede presentarse un periodo con nula pérdida de peso. Que no significa que el medicamento haya "dejado" de funcionar. Significa que debemos implantar otras estrategias para conseguir la pérdida de peso adicional como aumentar las restricciones de calorías. Por último, si suspendemos la terapia farmacológica, puede producirse una recaída en la ganancia de peso por los pacientes obesos.

En las comorbilidades, la guía de práctica clínica de la *Sociedad Española de Endocrino* recomienda en 2015 considerar el peso corporal al utilizar medicamentos para otras enfermedades crónicas, de modo que los pacientes eviten los medicamentos que promueven el aumento de peso. La guía recomienda medicamentos que sean neutrales en cuanto al peso o que ayuden a la pérdida de peso, que se revisen los medicamentos en cada visita y se compartan las decisiones de utilizarlo con los pacientes.

Las terapias farmacológicas tienen en cuenta las comorbilidades del paciente, las contraindicaciones, las preferencias, la cobertura, el precio y los posibles efectos adversos.

“Las terapias “farmacológicas” se remontan al menos al siglo 10 cuando Hisdai ibn Shaprut curó a “Sancho el Gordo” de la obesidad usando theriac, una mezcla de más de 64 ingredientes” (15). A principios del siglo XX, los médicos usaban medicamentos para tratar la obesidad (por ejemplo, extracto de tiroides, dinitrofenol y anfetamina), muchas veces con resultados desafortunados.

Los avances en la ciencia relacionada con el mantenimiento de una cantidad adecuada de grasa corporal han

dado nueva información sobre posibles tratamientos para la obesidad. Esta comprensión de la regulación de la ingesta de alimentos y el peso corporal proporciona la base para el desarrollo de futuros fármacos.

Tenemos que fomentar el abandono del tabaco. Las personas con obesidad que fuman tienen una reducción sustancialmente mayor en la esperanza de vida en comparación con aquellos que fuman que no tienen obesidad o los no fumadores con obesidad.

Para el estudio Awareness, Care and Treatment in Obesity Management, *“existen conceptos erróneos con respecto a la obesidad compartidos por médicos y pacientes por igual, específicamente que la obesidad no es una enfermedad, que los pacientes tienen la responsabilidad principal de su problema y de su tratamiento, que la prevención es más importante que el tratamiento, y que los riesgos del tratamiento deben ser bajos”* (15).

Existen datos que producen preocupaciones serias sobre cómo se usan los medicamentos dietéticos recetados para perder peso y que no cumplen con el criterio de IMC; familiares y amigos aconsejan productos dietéticos sin receta, por ejemplo.

“Los medicamentos efectivos para tratar la obesidad han tardado en surgir, pero aún se están realizando esfuerzos para desarrollar medicamentos novedosos, efectivos y transformadores que tendrían el efecto en el tratamiento de la obesidad que las estatinas tenían para el colesterol alto o las tiazidas para la hipertensión” (15). En muchas ocasiones existe una recuperación de peso en todos los pacientes cuando interrumpen los tratamientos contra la obesidad.

Al tomar decisiones de tratamiento, los médicos deben considerar la distribución de la grasa corporal y los riesgos individuales para la salud, además del IMC. Debido a que todos los tratamientos tienen una variabilidad considerable en su resultado, es importante saber cuándo suspender el tratamiento, así como cuándo comenzar. Las estrategias quirúrgicas han demostrado una mayor pérdida de peso (hasta un 20%) y el cambio dura más que en otras opciones de tratamiento.

Actualmente dos medicamentos para la diabetes (liraglutida y empaglifocina) además producen pérdida de peso y son cardioprotectores. Estos dos fármacos reducen la muer-

te cardiovascular en mayor medida que las estatinas. También la dapaglifocina reduce peso y es nefroprotector en pacientes con obesidad y diabetes.

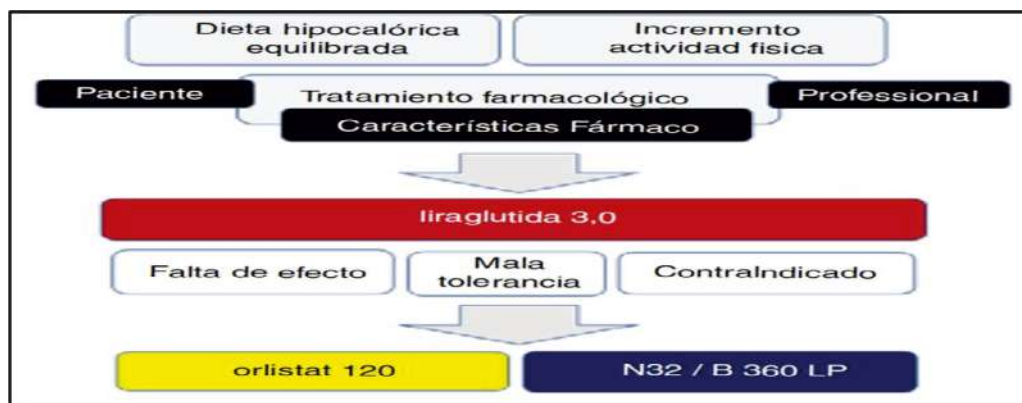
Fármacos disponibles en España

Junto a Orlistat, disponible desde 1998 en España, disponemos también de liraglutida 3,0, la semaglutida y una combinación de bupropión 90 mg con naltrexona 8 mg de liberación prolongada. No se aconseja el uso de las tres opciones en mujeres embarazadas y en menores de 18 años. Recientemente, las Sociedades Española y Portuguesa para el Estudio de la Obesidad han publicado un consenso sobre el tratamiento farmacológico en el que proponen un algoritmo de actuación.

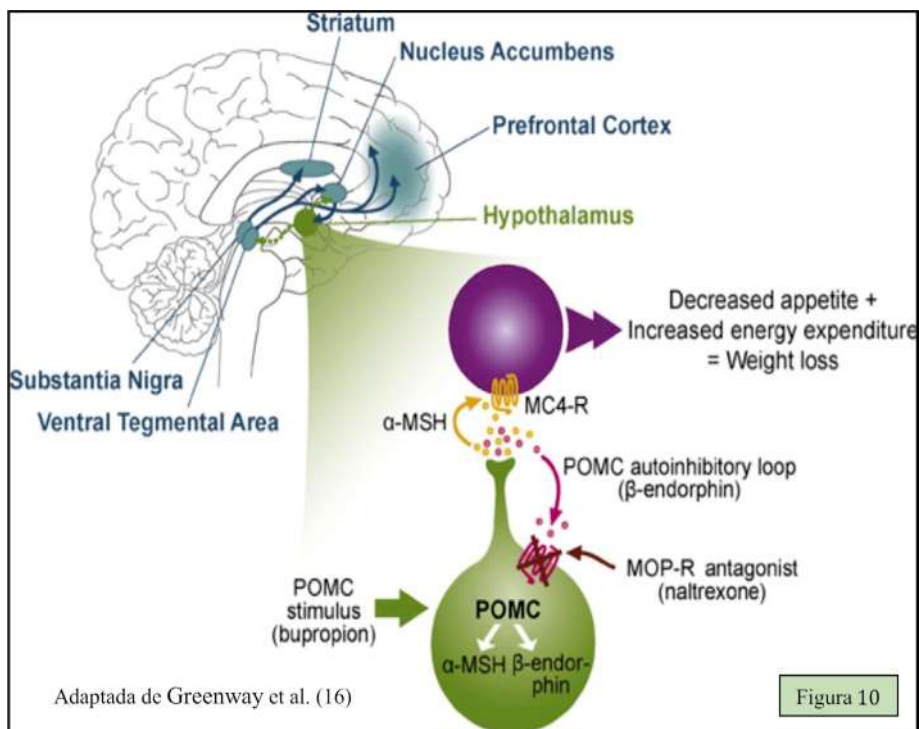
Orlistat

Orlistat es un inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática, que al inhibir la hidrólisis de los triglicéridos procedentes de la dieta consigue reducir la absorción un 30% de la grasa ingerida. Se recomienda la toma de una cápsula de 120 mg antes, durante o hasta 1 h después del desayuno, la comida y la cena. Podría obviarse una toma si la ingesta tiene un bajo contenido en grasa (fruta, lácteos desnatados.). Los principales efectos secundarios están en relación con la eliminación fecal de materia grasa, por lo que hasta un 50% de los pacientes aumentan el número de deposiciones, con esteatorrea, meteorismo, urgencia fecal y dolor abdominal. Por ello está contraindicado en pacientes con enfermedades intestinales malabsortivas como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn. Las complicaciones más graves se relacionan con la nefropatía por oxalatos y el fallo hepático. Su uso prolongado puede asociarse a la malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), y sería necesaria su suplementación en este caso. Se ha descrito la interacción farmacológica con ciclosporina, levotiroxina sódica o anticonvulsionantes (reduciendo su acción), y la potenciación de los efectos de la warfarina. Comparado con placebo, orlistat consigue una pérdida ponderal entre 2,5 kg (a dosis de 60 mg cada 8 h) y 3,4 kg (a dosis de 120 mg cada 8 h).

Orlistat ha demostrado beneficios con respecto a la glucemia, lípidos y presión arterial. Hay ensayos de larga duración con orlistat que demuestra su perfil de seguridad.



Algoritmo de tratamiento farmacológico. B: bupropión; LP: liberación prolongada; N: naltrexona. A. Caixàs et al. / Med Clin (Barc). 2020;155(6):267.e1–267.e11



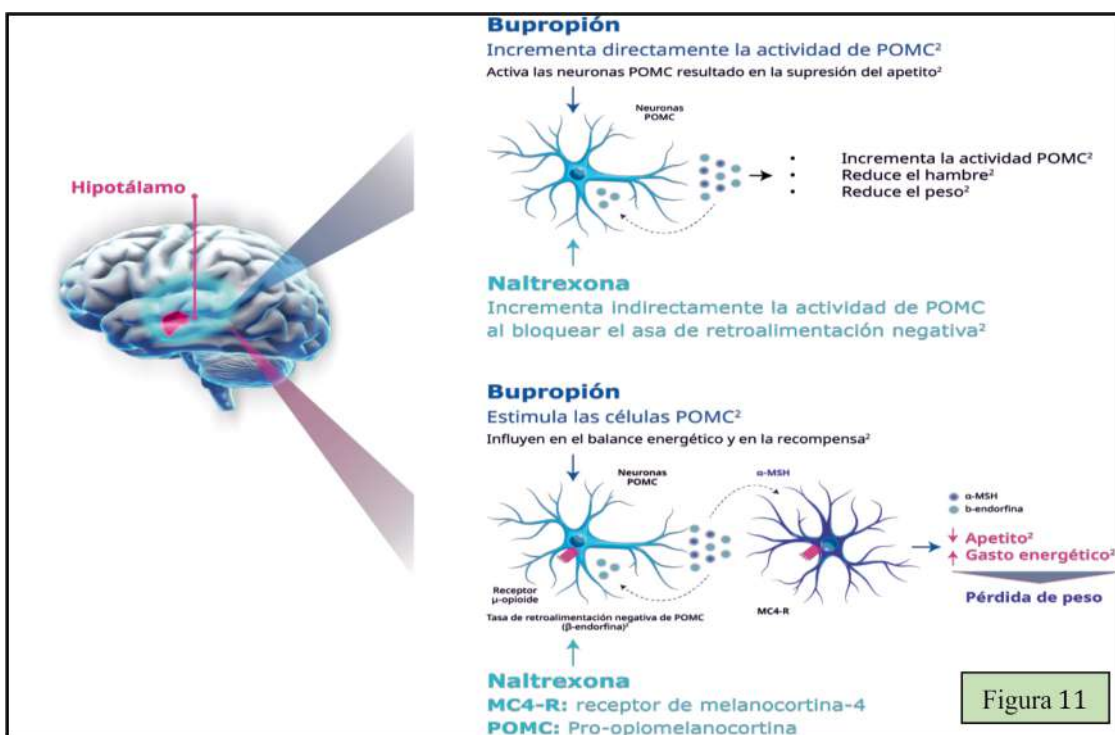
Debido a su limitada tolerabilidad, y a la seguridad y beneficios establecidos de otros agentes disponibles, como la liraglutida y la semaglutida, ya no se considera al Orlistat comofarmacoterapia de primera línea. Además, no está financiado por el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Combinación de naltrexona y bupropión de liberación prolongada (NB)

Indicada como complemento de una dieta hipocalórica y mayor actividad física para el control del peso crónico en adultos.

La NB es una terapia combinada utilizada en la obesidad. La naltrexona y el bupropión tienen acciones en regiones del cerebro que influyen en la ingesta de alimentos, el antojo y otros aspectos del comportamiento alimentario que afectan el peso corporal. En la figura 10 se revisan las acciones individuales en los sistemas hipotalámicos y de recompensa cerebrales, y en la figura 11 se describe la evidencia actual in vitro, in vivo y clínica de cómo NB influye en la ingesta de alimentos y produce pérdida de peso.

“La naltrexona es un antagonista opioide utilizado en la intoxicación aguda por opiáceos, mientras que el bupropión es un antidepresivo inhibidor de la recaptación de dopamina y



<https://hcp.merckgroup.com/mx-es/mysimba/mysimba-at-the-heart-of-obesity/unique-mechanism-of-action.html>

noradrenalina utilizado en la deshabituación tabáquica” (16). De forma conjunta actúan sobre el sistema hipotalámico de la melanocortina y de áreas de recompensa del cerebro, favoreciendo la saciedad y la disminución de la sensación de placer asociada a la ingesta (Estudio COR-II). NB influye en la ingesta de alimentos, el deseo de comer y otros aspectos de la conducta alimentaria que afectan el peso corporal.

La dosis máxima diaria recomendada es de 2 comprimidos 2 veces al día, para una dosis total de 32 mg de naltrexona y 360 mg de bupropión.

Los efectos adversos más frecuentes se han descrito a nivel gastrointestinal (náuseas, estreñimiento y vómitos) y neurológico (cefalea, mareos y sequedad de boca), junto con la elevación de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial. Los efectos adversos graves se relacionan con depresión y desarrollo de una fase maniaca. No debe utilizarse en pacientes con hipertensión arterial no controlada, que reciban tratamiento con benzodiazepinas, derivados mórficos o inhibidores de la monoaminooxidasa, con insuficiencia hepática o renal, con trastorno bipolar o historia de trastorno de la conducta alimentaria (bulimia o anorexia nerviosa), con antecedentes de convulsiones o con neoplasia conocida del sistema nervioso central. Lo usaremos con precaución en mayores de 65 años y no está recomendado en mayores de 75 años. Comparada con placebo, la combinación diaria de 32 mg de naltrexona y 360 mg de bupropión de liberación prolongada consigue una pérdida ponderal del 5,4-8,1% (entre el 33-46% de pacientes pierden > 5% del peso inicial).

“La combinación de bupropión-naltrexona (liberación sostenida) produce una pérdida de peso similar a la del orlistat, pero tiene más efectos secundarios y contraindicaciones. Por la incertidumbre acerca de sus efectos cardiovasculares, se prefiere la semaglutida, liraglutida u orlistat en lugar de bupropión-naltrexona” (13).

Agonistas del receptor GLP-1

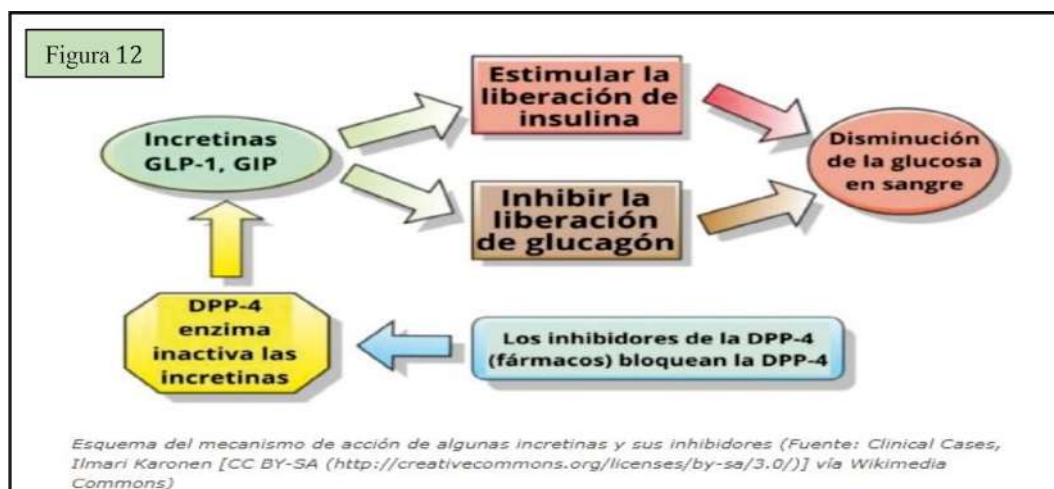
Los péptidos de incretina (péptido similar al glucagón 1 [GLP-1] y polipéptido insulínótropico dependiente de glucosa, también llamado polipéptido inhibidor gástrico [GIP]) son péptidos gastrointestinales que estimulan la secreción de insulina dependiente de glucosa. GLP-1 también inhibe la liberación de glucagón y el vaciamiento gástrico. Los

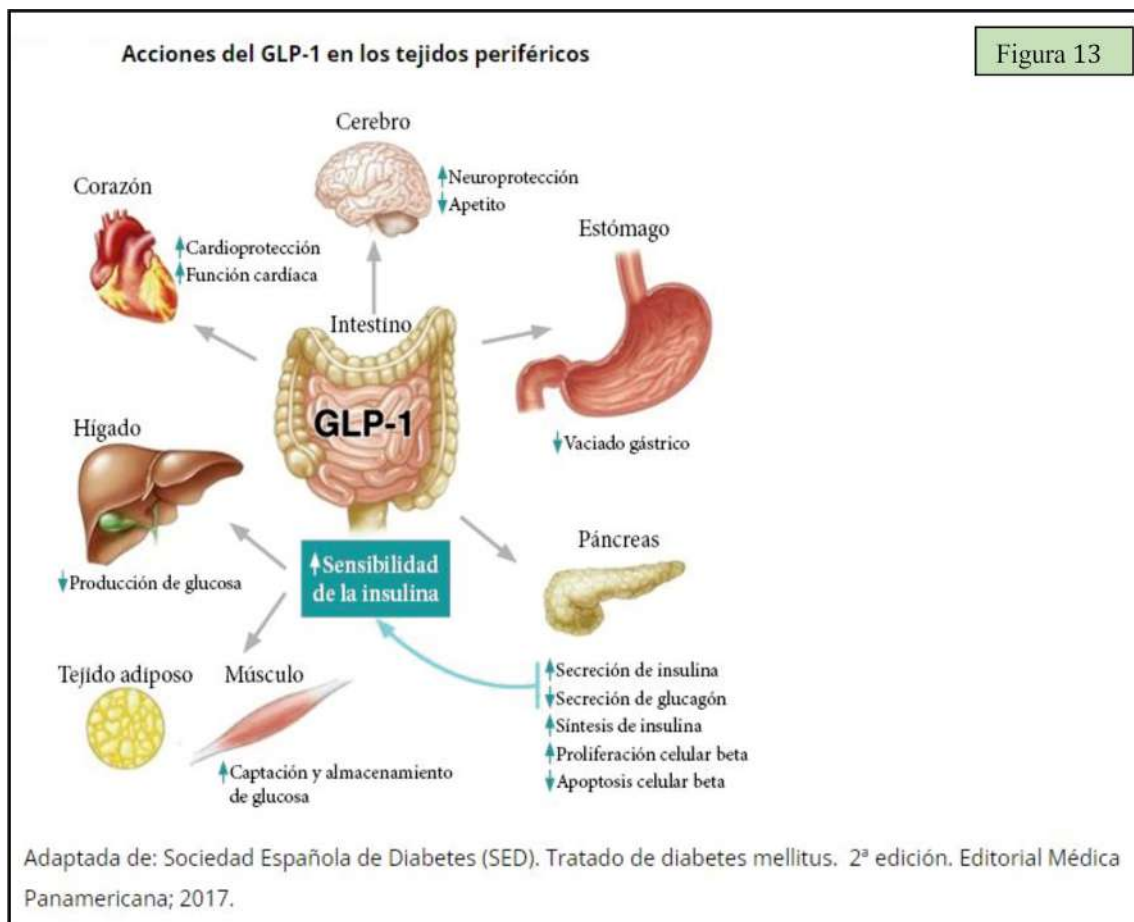
agonistas del receptor GLP-1 se unen al receptor GLP-1 y estimulan la liberación de insulina dependiente de glucosa de los islotes pancreáticos. Los agonistas del receptor GLP-1 fueron aprobados inicialmente para el tratamiento de la diabetes. Figura 12.

Uno de los mecanismos por los cuales los agonistas del receptor GLP-1 mejoran la glucemia en la diabetes se debe a su capacidad para inducir la pérdida de peso. Intentan evitar la degradación de las incretinas una vez secretadas y existen estrategias terapéuticas para obviar este deterioro de la respuesta a las incretinas: los arGLP-1, resistentes a la degradación por DPP-4 y los iDPP-4.

Entre los diferentes efectos del GLP-1 que regulan la homeostasia de la glucosa el enlentecimiento del vaciado gástrico inducido ayuda a reducir la hiperglucemia posprandial, y también incrementa la sensación de saciedad, con una disminución del apetito y de la consiguiente ingesta alimentaria. Es posible que el GLP-1 pueda, además, aumentar directamente la sensación de saciedad por un efecto sobre centros del sistema nervioso central. Otros beneficios lo relacionan con una mayor supervivencia de las células beta, observado en estudios preclínicos y en estudios experimentales en animals: Se observó que el GLP-1 podría inhibir la apoptosis de las células beta y estimular la proliferación y diferenciación de las células beta-pancreáticas. Estos efectos serían debidos a la activación del receptor del GLP-1 (GLP-1R), que se expresa en las células beta, el riñón, el hígado, el miocardio, adipocitos, intestino e hipotálamo. Alguna evidencia sugiere además que este efecto sobre el GLP-1R podría ser cardioprotector, figura 13.

“La unión del GLP-1 a su receptor en las células beta del páncreas activa la producción de AMPc mediada por la adenilato-ciclasa en dichas células. Se produce una inhibición directa de los canales de potasio ATP dependientes, lo que despolariza la membrana de las células. Posteriormente incrementan los niveles de calcio intracelular, lo que es el resultado del influjo de calcio extracelular dependiente de GLP-1 a través de canales de calcio voltaje-dependientes, de la activación de canales catiónicos no selectivos y por la movilización de las reservas de calcio intracelulares. También incrementa la síntesis mitocondrial de ATP, lo que favorece la despolarización. Más tarde los canales de potasio volta-





je-dependientes se cierran, previniendo la repolarización de las células beta y, finalmente, ocurre la exocitosis de los gránulos de almacenamiento de insulina" (17).

Liraglutida 3,0 mg (Saxenda)

Liraglutida es un agonista del receptor de GLP-1 que precisa la administración diaria por vía subcutánea. Se dispone de amplia experiencia en su uso para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2) aunque a dosis menores (hasta 1,8 mg/día). Los mecanismos implicados en la reducción de peso seguramente están relacionados con una serie de efectos a nivel del tracto gastrointestinal y a nivel central. El GLP-1 activo disminuye el apetito, reduce la ingesta de energía y retrasa el vaciamiento gástrico.

En pacientes con DM2, y particularmente en aquellos con enfermedad cardiovascular se utiliza también debido a su reducción demostrada de eventos cardiovasculares. 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. En caso de intolerancia a las dosis más elevadas (2,4 o 3,0 mg) pautaremos la mayor dosis tolerada. Puede administrarse en cualquier momento del día, con independencia de las comidas, tanto en el abdomen como en el muslo o en la parte superior del brazo.

El principal efecto secundario son las náuseas y los vómitos, que son leves-moderados en la mayoría de los casos, ocurren de forma transitoria en las primeras semanas y ra-

ramente llevan a la suspensión del fármaco. También puede ocasionar diarrea, estreñimiento y cefalea. En casos de vómitos repetidos en los que no se suspende la administración ni se asegura la reposición de líquidos, se han descrito episodios de insuficiencia renal aguda. No existen datos suficientes en la actualidad para confirmar la asociación del uso de liraglutida con pancreatitis y cáncer de páncreas, si bien se desaconseja su uso en pacientes con dicho antecedente, así como en aquellos con historia personal o familiar de carcinoma medular de tiroides, neoplasia endocrina múltiple (MEN-2), embarazadas, menores de 18 años y mayores de 75 años. Puede utilizarse en pacientes con filtrado glomerular estimado ≥ 30 ml/min. Hay que tener especial precaución en pacientes con antecedentes de colelitiasis, gastroparesia o enfermedad inflamatoria intestinal.

Comparada con placebo, liraglutida a dosis de 3,0 mg diarios consigue, tras 56 semanas, una pérdida de peso que llega al $8,0 \pm 6,7\%$ ($8,4 \pm 7,3$ kg) del peso inicial (el 63% de los pacientes pierde $> 5\%$ del peso inicial), a lo que debe añadirse ~ los beneficios cardiometabólicos ya demostrados³⁹.

Semaglutina (Ozempic, Rybelsus)

La semaglutida, otro agonista de GLP-1 aprobado para el tratamiento de la obesidad en diabéticos mal controlados y no en monoterapia, se administra como una inyección subcutánea una vez a la semana o vía oral en comprimidos de toma diaria. Es eficaz en la reducción de peso, en la mejora de la glucemia y de los lípidos. También ha de-

mostrado beneficios cardiovasculares, excepto en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca.

La semaglutida está contraindicada durante el embarazo y en pacientes con antecedentes personales de pancreatitis o antecedentes personales o familiares de cáncer medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple 2A o 2B. Además, para los pacientes que toman semaglutida concurrente con insulina o un secretagogo de insulina (por ejemplo, una sulfonilurea), puede ser necesario reducir la dosis de insulina o de la sulfonilurea para evitar la hipoglucemia. Se han notificado casos raros de angioedema y anafilaxia con semaglutida. Los pacientes con retinopatía diabética deben ser monitoreados para detectar complicaciones.

Los pacientes tratados con inyecciones de semaglutida a la dosis plena (2,4 mg semanales) logran la máxima pérdida de peso. Para los pacientes que no pueden tolerar esta dosis, se pueden usar dosis más bajas siempre que se logre una pérdida de peso del $\geq 5\%$.

Eficacia: se ha demostrado que la semaglutida subcutánea una vez a la semana induce la pérdida de peso en individuos considerados con obesidad, con o sin diabetes.

- En STEP 1, un ensayo controlado aleatorio que incluyó a 1961 adultos sin diabetes y un IMC de $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (o ≥ 27 con comorbilidad relacionada con el peso ≥ 1), a 68 semanas de tratamiento con semaglutida subcutánea una vez a la semana de 2,4 mg o placebo, más intervención en el estilo de vida. La pérdida de peso media fue mayor en el grupo de semaglutida en comparación con placebo. Más participantes en el grupo de semaglutida interrumpieron el tratamiento debido a los efectos secundarios gastrointestinales en comparación con los del grupo de placebo (4,5 frente a 0,8 por ciento).
- La duración más corta del tratamiento se asocia con la recuperación de peso. En el ensayo STEP 4, los participantes

después de 20 semanas de terapia inicial y que continuaron con semaglutida continuaron perdiendo peso, mientras que los que cambiaron a placebo recuperaron peso durante las siguientes 48 semanas.

- En STEP 8, un ensayo controlado aleatorizado que incluyó a 338 adultos con un IMC de $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (o ≥ 27 con comorbilidad relacionada con el peso ≥ 1), los participantes fueron asignados al azar a semaglutida subcutánea una vez a la semana 2,4 mg (o placebo), o a 3,0 mg de liraglutida subcutánea una vez al día (o placebo); todos los grupos recibieron asesoramiento sobre la modificación del estilo de vida. A las 68 semanas, los participantes en el grupo de semaglutida perdieron más peso que el grupo de liraglutida. Ambos grupos de tratamiento activo perdieron más peso que los grupos de placebo.

Efectos cardiovasculares: Se ha demostrado que la semaglutida reduce los eventos importantes de enfermedades cardiovasculares en adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida o enfermedad renal crónica, aunque la dosis de semaglutida utilizada fue menor que la dosis recomendada para perder peso (0,5 y 1,0 frente a 2,4 mg). Los resultados cardiovasculares con semaglutida se están investigando en personas con obesidad que no tienen diabetes.

Efectos adversos: al igual que con otros agonistas del receptor GLP-1, los efectos adversos son comunes; los principales efectos adversos son gastrointestinales, incluyendo náuseas, diarrea y vómitos. En el ensayo STEP 1, estos efectos adversos fueron generalmente de leves a moderados y, para la mayoría de los pacientes, mejoraron con el tiempo.

Continuaremos en un paciente con la dosis máxima tolerada si se logra la pérdida de peso objetivo, aunque no

Cuadro 6	ORLISTAT	NALTREOXONA/ BUPROPIÓN	LIRAGLUTIDA 3.0 mg	FENTERMINA/ TOPIRAMATO 3.75 mg/23 mg & 15 mg/92 mg
MECANISMO DE ACCIÓN	Eliminación de energía	Supresión del apetito	Supresión del apetito/efectos metabólicos	Supresión del apetito
PÉRDIDA DE PESO (1 AÑO)	3.89% Placebo: 1.27%	5.4%/8.1%* Placebo: 1.3%/4.9%*	7.4% Placebo 3.0%	5.1%/10.9% [†] Placebo 1.6%
EFFECTOS EN MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR	Mejoría en FRCV: TA y Lípidos	No establecido	Los datos del Victoza® CVOT LEADER se han añadido al fármaco	No establecido
POSOLÓGÍA	3 veces al día, oral	Dos veces al día, oral	Una vez al día, subcutánea	Una vez al día, oral
EFFECTOS ADVERSOS MÁS COMUNES (>5%)	Dolor abdominal	Nausea, estreñimiento, cefalea, vómitos, mareo, insomnio, sequedad de boca, diarrea	Nausea, hipoglucemia, diarrea, estreñimiento, vómitos, cefalea, dispepsia, fatiga, mareo, dolor abdominal	Parestesias, mareos, disgeusia, insomnio, estreñimiento, boca seca

*Data from the phase 3 Contrave obesity research I and II studies, respectively.

[†]Data are for 3.75 mg/23 mg and 15 mg/92 mg doses of phentermine/topiramate respectively.

FDA approved drugs. Available from <https://www.fda.gov/drugs>. Accessed May 2020; EMA approved drugs. Available from <http://www.ema.europa.eu/>. Accessed May 2020

hay datos sobre la eficacia de dosis inferiores a la dosis recomendada en pacientes sin diabetes.

Es preferible el tratamiento con semaglutida en lugar de liraglutida; la administración de semaglutida es una vez a la semana en lugar de una vez al día, y la semaglutida tiene una mayor eficacia para la pérdida de peso que la liraglutida.

Fentermina-topiramato

La combinación de fentermina-topiramato (liberación prolongada) es una opción disponible en EEUU para hombres o mujeres posmenopáusicas con obesidad sin hipertensión no controlada ni enfermedad coronaria, particularmente aquellos que no toleran el Orlistat o los GLP-1. La eficacia para la pérdida de peso parece ser mayor que para el Orlistat, pero puede tener más efectos secundarios, por ejemplo, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento relacionado con la dosis en la incidencia de eventos adversos psiquiátricos (depresión, ansiedad) y cognitivos (por ejemplo, alteración en la atención). Puede ser una opción aceptable para un paciente con una comorbilidad relacionada con la obesidad, como la apnea del sueño, y que no tiene ninguna enfermedad cardiovascular. La presencia de topiramato en esta combinación puede aumentar el riesgo de malformaciones fetales y, por lo tanto, debe usarse con precaución en mujeres en edad fértil. Fentermina/Topiramato no está disponible en España.

Monitorizar los fármacos utilizados

Después de iniciar la terapia farmacológica, monitoreamos la pérdida de peso, la presión arterial y la frecuencia cardíaca cada seis semanas. Si los pacientes no pierden del 4 al 5 por

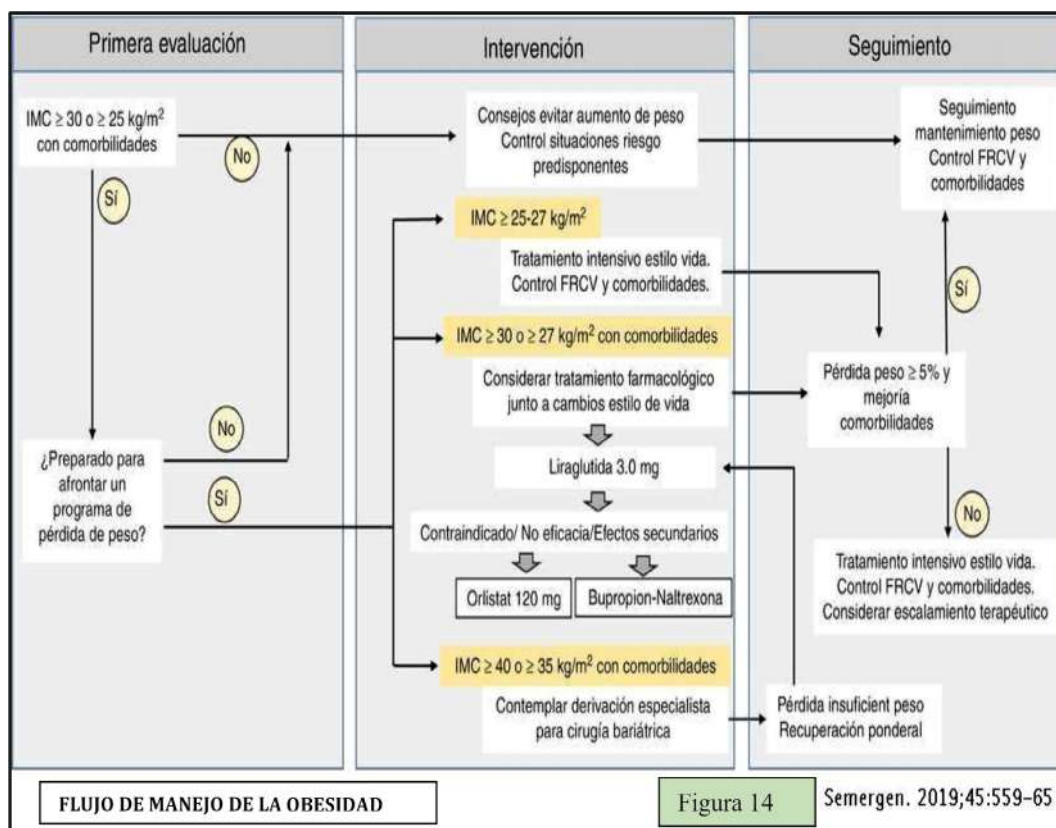
cientos del peso corporal después de 12 semanas de terapia (a la dosis máxima tolerada), el medicamento debe reducirse y suspenderse. Aunque no está claro si aquellos que no responden a un medicamento responderán a otro (o a un medicamento combinado), este enfoque se puede probar si el paciente y el médico creen que los beneficios superan los riesgos.

La pérdida de peso puede causar hipoglucemia en pacientes que toman medicamentos para la diabetes, especialmente insulina o secretagogos de insulina (por ejemplo, sulfonilureas, meglitinidas), y en tales pacientes, el autocontrol de la glucosa en sangre debe realizarse con más frecuencia por seguridad. Al menos diariamente en personas con diabetes tipo 2 tratadas con insulina o secretagogos de insulina durante el inicio. Es aconsejable reducir las dosis de sulfonilureas o meglitinidas durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y ajustarla en función de los valores de glucosa en sangre.

“La obesidad constituye la segunda causa de muerte prevenible en nuestro medio (después del tabaco). Presenta altas tasas de resistencia al tratamiento, por lo que es preciso realizar un abordaje multidisciplinar” (19).

Limitaciones del tratamiento farmacológico

La principal limitación para el uso de cualquiera de las opciones de tratamiento disponibles es que no son susceptibles de financiación por el sistema público de salud. Con ello se reduce su accesibilidad a los estratos socioeconómicos más desfavorecidos, donde la prevalencia de obesidad es más elevada. Los efectos secundarios de los 3 fármacos son con frecuencia transitorios y no suponen una causa importante de abandono del tratamiento.



Otros aspectos que limitan la adherencia al tratamiento a largo plazo es la necesidad de tomar 4 comprimidos/día de naltrexona/bupropión, la esteatorrea de orlistat o la administración subcutánea diaria de liraglutida.

¿Cuánto tiempo puede utilizarse el tratamiento farmacológico en la obesidad?

Para contestar a esta pregunta debemos hacer el ejercicio de sustituir «obesidad» por cualquier otra patología cardiometabólica, por ejemplo «hipertensión», «diabetes» o «dislipemia». Se considera que si el tratamiento es bien tolerado y la pérdida ponderal supera el 5% del peso inicial tras los primeros 3 meses de tratamiento, el tratamiento debe continuarse. Y como enfermedad crónica, el tratamiento debe considerarse también crónico, o al menos hasta que el paciente deje de cumplir los criterios para su indicación.

Es muy posible recuperar el peso perdido de los pacientes cuando interrumpen los tratamientos contra la obesidad. Hay que programar cuándo suspenderlos, así como cuándo comenzar.

Nuevos fármacos: Futuro inmediato

“A medida que la base de conocimientos que sustenta la obesidad continúa expandiéndose, las opciones para tratar a los pacientes con obesidad también deben expandirse, ofreciendo esperanza para la conquista futura de este problema. Una nueva estrategia fascinante es la combinación de péptidos que actúan sobre los receptores en la vía gastrointestinal en una sola molécula que actúa sobre dos o más receptores, llamados coagonistas y triagonistas. Utilizando el péptido-1 similar al glucagón, el glucagón y el péptido glucosa-insulina como fondo para estas moléculas, se ha demostrado que los péptidos mejoran la pérdida de peso y la disminución de la glucosa, abriendo un nuevo horizonte fascinante” (15).

Agonistas de los receptores GLP-1 y GIP de doble acción



La tirzepatida.

Beneficios generales para la salud de Tirzepatide

- Reduce los niveles de azúcar en la sangre
- Promueve la pérdida de peso
- Mejora la salud del hígado
- Reduce el riesgo de enfermedad cardíaca

¿Qué es Tirzepatide?

La tirzepatida es un polipéptido insulínico (GIP) dependiente de glucosa dual y agonista del receptor (AR) del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). Ayuda a tratar afec-

ciones médicas como la diabetes tipo 2, la obesidad y la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Este compuesto se administra en el tejido subcutáneo, una vez a la semana.

¿Cómo funciona Tirzepatide?

Figura 16: La tirzepatida funciona activando los receptores GLP-1 y GIP en el cuerpo. Esto desencadena la liberación de insulina del páncreas que bloquea el glucagón. Como resultado, los niveles de azúcar en la sangre se pueden controlar de manera efectiva, especialmente después de una comida. Además, la tirzepatida afecta a ciertas sustancias químicas en el cerebro, lo que a su vez disminuye la ingesta de alimentos, aumenta el gasto de energía y previene la deposición de grasa ectópica (acumulación anormal de grasa en partes del cuerpo que normalmente contiene pequeñas cantidades de grasa). Estos efectos resultan en reducciones de peso significativas. Como ejemplos:

En un ensayo abierto que incluyó a más de 1800 pacientes con diabetes, la tirzepatida una vez a la semana (dosis variables) se comparó con semaglutida 1 mg. A las 40 semanas, la reducción del peso corporal con todas las dosis de tirzepatida fue mayor en comparación con la semaglutida (5, 10 y 15 mg de tirzepatida; -7,6, -9,3 y -11,2 kg, respectivamente: 1 mg de semaglutida; -5,7 kg). Cabe destacar que ningún participante recibió semaglutida de 2,4 mg una vez por semana, que es la dosis recomendada para el tratamiento de la obesidad. En los estudios, los efectos adversos informados con mayor frecuencia de la tirzepatida fueron náuseas, diarrea y estreñimiento, y estos fueron generalmente más frecuentes a dosis aumentadas.

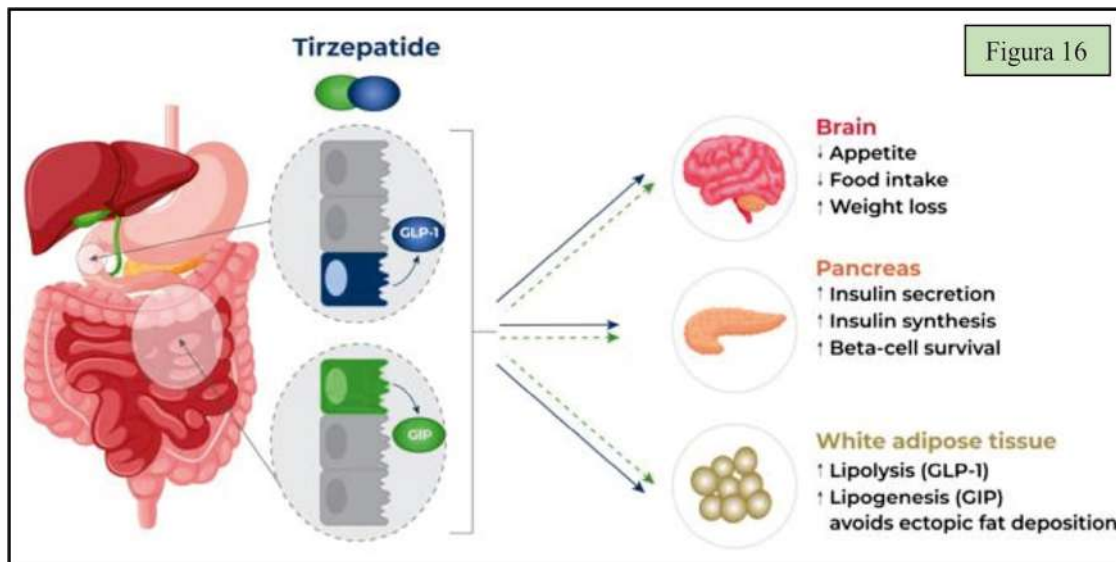
“En el ensayo SURMOUNT-1 de 72 semanas en participantes con obesidad, 5 mg, 10 mg o 15 mg de tirzepatide una vez a la semana proporcionaron reducciones sustanciales y sostenidas en el peso corporal” (20).

La Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) recomienda perder $\geq 5\%$ del peso a la mayoría de las personas con DM2 y sobrepeso u obesidad por las posibles mejoras en el control de la diabetes. El tratamiento con tirzepatida 5, 10 y 15 mg se asoció con mayor reducción del peso respecto al momento inicial en adultos con DT2 en comparación con el placebo, semaglutida 1 mg, la insulina degludec en dosis óptimas y la insulina glargina en dosis óptimas (ESTUDIOS SURPASS).

Tirzepatide no está aprobado para el tratamiento de la diabetes o la obesidad en Europa.

En investigación

Un coagonista triple GLP-1/GCGR y GIP está actualmente en desarrollo con resultados prometedores iniciales tanto en la obesidad como en la hepatoesteatosis. Además, estudios preliminares de nuevos multiagonistas hormonales de incretinas existentes, incluyendo GLP-1-estrógeno, GLP-1-triyodotironina y glucagón-dexametasona, indican que pueden proporcionar el beneficio metabólico de cada hormona individual sin los efectos adversos frecuentes en la suplementación hormonal.



Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022.

Tratamientos no recomendados

Las siguientes terapias están mal fundamentadas o con datos limitados, y algunas preocupan por sus efectos adversos.

Lorcaserina: En febrero de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) solicitó al fabricante de lorcaserina que retirara voluntariamente la lorcaserina del mercado de los Estados Unidos debido a los datos de los ensayos clínicos que mostraban una mayor incidencia de cáncer. En un ensayo aleatorizado que incluyó a 12,000 pacientes seguidos durante cinco años, más pacientes que tomaron lorcaserina desarrollaron neoplasias malignas (incluidos los cánceres colorrectal, pancreático y de pulmón) en comparación con los que tomaron placebo (7,7 frente al 7,1 por ciento de los pacientes).

Suplementos dietéticos: Los médicos deben advertir a los pacientes contra el uso de suplementos dietéticos para bajar de peso y deben monitorear a quienes eligen usarlos. Los suplementos dietéticos de venta libre son ampliamente utilizados por personas que intentan perder peso, pero la evidencia que respalda su eficacia y seguridad es limitada.

Las pruebas de laboratorio de la FDA han revelado la presencia de sibutramina, fenproporex, fluoxetina, bumetanida, furosemida, fenitoína, cetilistat y fenolftaleína en los productos para bajar de peso que se venden sin receta. Además, un estudio de dos preparaciones para bajar de peso que contenían naranja amarga (*Citrus aurantium*), una fuente botánica de sinefrina, mostró un aumento no relacionado con la dosis en la frecuencia cardíaca y la presión arterial; se postuló que los efectos cardiovasculares se relacionaban con la cafeína y otros estimulantes en las formulaciones multicomponente. El té verde, la *Garcinia cambogia* (ácido hidroxycítrico), el ácido linoleico conjugado y el quitosano fueron ineficaces para perder peso y su uso debe desaconsejarse.

Las preparaciones de goma guar derivadas del frijol racimo de la India se han promovido como agentes para reducir el peso. El presunto mecanismo de acción es un aumento de la viscosidad del contenido gástrico, lo que lleva a una

sensación de plenitud posprandial. Sin embargo, en un metanálisis de 20 ensayos clínicos, la goma guar no fue eficaz para perder peso y provocó efectos adversos como dolor abdominal, flatulencia y diarrea.

Enfoque y recomendaciones

Enfoque general para el manejo de individuos con obesidad: Todos los pacientes considerados con sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] ≥ 25 kg/m²) o con obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) debe recibir consejo sobre la dieta, el estilo de vida y los objetivos para la pérdida de peso.

Para el manejo de enfermedades crónicas; evitar los medicamentos que causan aumento de peso: para los pacientes con comorbilidades específicas (por ejemplo, depresión, diabetes), preferimos un enfoque centrado en el peso, intentando seleccionar los medicamentos que pueden producir pérdida de peso, en lugar de aumento de peso.

Los candidatos para la terapia farmacológica incluyen a aquellos individuos con un IMC ≥ 30 kg/m², o un IMC de 27 a 29,9 kg/m² con comorbilidades, que no han cumplido con los objetivos de pérdida de peso (pérdida de al menos el 5 por ciento del peso corporal total a los tres a seis meses) con una intervención integral de estilo de vida. La decisión de iniciar la terapia farmacológica debe ser individualizada y tomada solo después de la evaluación de riesgos y beneficios.

Se prefieren los agentes con menos efectos secundarios. Y los agentes individuales a la terapia combinada.

Los fármacos agonistas GLP-1 son actualmente los preferidos: Depende de las comorbilidades del paciente, pero también debe tener en cuenta las preferencias de éste, los efectos adversos, y la financiación o el coste. Es preferido el tratamiento con semaglutida en lugar de liraglutida; la administración de semaglutida es una vez a la semana en lugar de una vez al día, y la semaglutida tiene una mayor eficacia que la liraglutida.

Si la respuesta es inadecuada con un agonista GLP-1 o no se tolera, se considera el tratamiento con Orlistat en lugar de otros agentes, aunque los efectos secundarios a limitan su uso.

La cirugía bariátrica es una opción alternativa para aquellos que cumplen con los criterios quirúrgicos.

“La terapia de remediación cognitiva se ha modificado y aplicado al tratamiento de la obesidad (TRC-O) con resultados preliminares de un ensayo controlado aleatorio que demuestra una pérdida de peso significativa y mejoras en la función ejecutiva. El objetivo de este estudio fue realizar un análisis de datos secundarios del ensayo CRT-O para evaluar si CRT-O reduce los hábitos poco saludables que contribuyen a la obesidad a través de mejoras en la función ejecutiva” (18).

“Preguntamos acerca de los efectos adversos en cada visita. En el paciente que toma liraglutida o semaglutida debemos detectar síntomas de pancreatitis aguda y enfermedad de la vesícula biliar” (13).

CAPÍTULO 3: ¿CUÁNDO COMENZAR O SUSPENDER EL TRATAMIENTO?

A pesar del progreso en la comprensión de la obesidad, los avances en el manejo clínico de la enfermedad luchan contra varios vientos en contra:

Primero, la obesidad es una condición estigmatizada. El público en general y los profesionales de la salud a menudo responden negativamente a las personas con sobrepeso, lo que puede afectar negativamente el tratamiento.

En segundo lugar, el deseo de los efectos cosméticos de la pérdida de peso a menudo supera el deseo de los beneficios para la salud asociados con la reducción de peso. Esto bien puede explicar el hecho de que hay más mujeres que buscan ayuda para controlar la obesidad que los hombres, a pesar de que los problemas de salud relacionados con la obesidad son similares entre ambos sexos.

Aunque una modesta pérdida de peso del 5% al 10% ha demostrado beneficios para la salud, a menudo no proporciona el beneficio cosmético que los pacientes están buscando. Esto resulta en un desajuste entre los objetivos del paciente para la pérdida de peso y lo que la dieta y el ejercicio pueden lograr de manera realista. Lo mismo es cierto con los enfoques quirúrgicos para la pérdida de peso; los pacientes a menudo valoran la apariencia de pérdida de peso mucho más que los beneficios para la salud.

Este estigma de la obesidad como un problema cosmético frente a un problema de salud también afecta la forma en que la *Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA)* revisa los medicamentos que controlan la pérdida de peso. La FDA mantiene los medicamentos antiobesidad a un nivel de revisión más alto que otros medicamentos, lo que requiere que los riesgos de estos medicamentos sean muy bajos en comparación con los medicamentos de otras clases.

Comenzar con el tratamiento farmacológico

Los fármacos son un complemento en el tratamiento de la obesidad. La actividad física es muy importante, tanto los medicamentos como la dieta disminuyen también el agua corporal y la masa muscular, el ejercicio permite desarrollar la musculatura y que las reducciones del peso se produzcan principalmente a expensas de la grasa. Por eso es importante el ejercitar los grandes grupos musculares.

“Los cambios en el estilo de vida siguen siendo los pilares del tratamiento del exceso de peso. Debemos plantearnos tratamiento farmacológico cuando hay dificultades para alcanzar objetivos de pérdida de peso” (8).

El tratamiento farmacológico debe indicarse en sujetos «motivados para perder peso», con participación activa del paciente en el control de su enfermedad. Del mismo modo, se recomienda suspender la medicación si transcurridos 3 meses no se alcanza una pérdida de peso > 5%.

“Además, el mantenimiento de la pérdida de peso no se logra si una intervención sólo interrumpe temporalmente estos hábitos, ya que los viejos patrones de comportamiento se reanudarán una vez finalizada la intervención” (18).

Podemos esperar ver una ganancia de peso en todos los pacientes cuando interrumpen los tratamientos contra la obesidad. Por eso hay que considerar la distribución de la grasa corporal y los riesgos individuales para la salud, además del IMC. Debido a que todos los tratamientos varían en su resultado, es necesario saber cuándo suspenderlos, así como cuándo comenzar. Las estrategias quirúrgicas han demostrado una mayor pérdida de peso que dura más que otras opciones de tratamiento.

En función del IMC

Existe un nuevo fármaco capaz de producir una pérdida de más del 20% de peso en pacientes obesos. Aprobado

Cuadro 7

Opciones de tratamiento	IMC (kg/m ²)				
	25-26,9	27-29,9	30-34,9	35-39,9	>40
Dieta, ejercicio y modificación del estilo de vida	+	+	+	+	+
Tratamiento farmacológico		Con comorbilidad	+	+	+
Cirugía				Con comorbilidad	+

A. Caixàs et al. / Med Clin (Barc). 2020;155(6):267.e1–267.e11

por la FDA, la Tizepatida ha despertado el interés por este tipo de tratamiento. Pero el uso de fármacos contra la obesidad no es nuevo. Si bien la base de cualquier tratamiento es una dieta baja en calorías junto al ejercicio físico, existen fármacos que ayudan a tratar la obesidad.

Estos fármacos para tratar la obesidad están indicados en pacientes con un IMC ≥ 30 kg/m² si no se ha conseguido una pérdida de peso $> 5\%$ al cabo de 3-6 meses de un programa estructurado de cambios en el estilo de vida. También se usan en los pacientes con un IMC ≥ 27 kg/m² que ya presenten comorbilidades mayores asociadas con la obesidad. Ver indicaciones en el cuadro 8.

En función de la complejidad

La terapia farmacológica estaría también indicada en individuos si existe alguna comorbilidad mayor: DM tipo II, HTA, dislipemia, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad respiratoria, cáncer de endometrio, mama, próstata, colon; y se puede utilizar con IMC inferiores, IMC > 25 según la *Organización Mundial de la Salud* o > 27 según la *American Association of Clinical Endocrinologists*. Siempre los fármacos se deben utilizar como coadyuvante de un plan dietético y la práctica regular de ejercicio físico. No está indicado su uso si es sólo para fines estéticos.

Su efecto debe evaluarse a los 3-6 meses, se considerará efectivo si se ha conseguido una pérdida $\geq 10\%$ del peso inicial y se valorará la prolongación de su uso hasta un año, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios que pueda suponer. Si la pérdida ponderal es $< 5\%$ a los 3-6 meses, se considerará como fracaso terapéutico y se suspenderá. Una pérdida ponderal entre el 5-10% es aceptable, se reevaluará a los 3 meses y si no se mantiene o disminuye se suspenderá. No debe esperarse una pérdida ponderal $> 15\%$ del

peso inicial. Actualmente se aprueba el uso continuo de los fármacos para evitar la recaída.

Nunca es tarde

La teoría de los genes ahorradores (*"Thrifty genes"*) establece que durante la evolución del ser humano se fueron seleccionando, en forma natural, ciertas variantes genéticas que permitían lograr un mayor almacenamiento de energía en el tejido adiposo y un bajo gasto energético ante condiciones de vida caracterizadas por la escasez o dificultad en la obtención de los alimentos y/o exposición a largos periodos de hambruna.

Esta carga genética enfrentada a un estilo de vida sedentario y alta ingesta de calorías constituye el principal factor de riesgo de obesidad, especialmente en las culturas occidentales.

Los objetivos del programa de la obesidad son dos, la reducción de peso a largo plazo y la mejora de la salud general de los pacientes.

"Este cambio en dieta y ejercicio mediante iniciativas tanto individuales como grupales es el primer planteamiento que el médico de familia debe proponer e insistir tanto en la prevención como en el tratamiento de la obesidad a cualquier edad" (8).

La falta de actividad física es uno de los factores que favorece el sobrepeso, pero también resulta clave para perder peso o mantener un peso saludable. Un nuevo estudio revela que hasta un 42,6% de la población española es totalmente sedentaria. En la encuesta de la SEEDO el 36,6% tenían sobrepeso y un 17,2% obesidad. Los motivos a los que estas personas atribuían su exceso de peso están directamente relacionados en primer lugar con la falta de

Menos tiempo de vida

La obesidad infantil se asocia con mayor probabilidad de muerte y discapacidad prematuras en la edad adulta.

En la niñez pueden padecer:

- ▶ Problemas de autoestima y depresión
- ▶ Trastornos del sueño (apnea)
- ▶ Alteraciones ortopédicas
- ▶ Alteraciones menstruales (niñas)

A partir de los 25 años se puede desarrollar:

- ▶ Diabetes
- ▶ Enfermedades cardíacas
- ▶ Accidentes cardiovasculares
- ▶ Cáncer de mama, colon o del endometrio
- ▶ Trastornos del aparato locomotor



Alimentos que provocan sobrepeso:

- Bebidas carbonatadas y azucaradas**
- Margarina o manteca vegetal**
- Frituras,** ya que contienen carbohidratos refinados y grasas.
- Glutamato monosódico,** potenciador de sabor que triplica la cantidad de insulina que crea el páncreas.
- Aceltes parcialmente hidrogenados,** fuente de la mayor parte de las grasas trans, hallados en comida congelada.

Fuente: OPS, Inca, revista The Lancet

ejercicio, en segundo con los hábitos dietéticos, y en tercer lugar con la gestión emocional o personal.

En los ensayos clínicos a corto plazo, de 6 a 12 meses, que evalúan la terapia farmacológica, una pérdida de peso del 4 al 8 por ciento es posible cuando se realiza, al mismo tiempo, cambios en el estilo de vida.

La pérdida de peso reduce las comorbilidades. *“Cuanto más peso se pierda, mejor será el resultado. El fenotipo de “obesidad médicamente saludable” parece ser un estado transitorio que progresa con el tiempo a un fenotipo poco saludable, especialmente en niños y adolescentes. La pérdida de peso se logra mejor reduciendo la ingesta de energía y aumentando el gasto de energía. Los programas que son efectivos para la pérdida de peso incluyen programas de modificación del estilo de vida revisados y aprobados por pares, dietas, programas comerciales de pérdida de peso, programas de ejercicios, medicamentos y cirugía”* (15).

Suspender el tratamiento farmacológico

Lograr y mantener la pérdida de peso conseguida no es fácil debido a distintos factores, como son los cambios provocados por la pérdida de peso en el gasto energético y los distintos mediadores hormonales del apetito, que normalmente favorecen la ganancia de peso. *“Estamos a favor del uso de medicamentos contra la obesidad a largo plazo para el mantenimiento de la pérdida de peso si son bien tolerados y han producido una pérdida de peso clínicamente significativa (>5 por ciento)”* (13).

El éxito del programa puede medirse por el grado de pérdida de peso y la mejora medible o percibida en la función física, las comorbilidades y/o la sensación de bienestar. La pérdida de peso debe exceder los 2 kg durante el primer mes de terapia con medicamentos, caer más de 4 a 5 por ciento por debajo del valor basal entre tres y seis meses, y permanecer en este nivel para ser considerado efectivo. *“Una pérdida de peso del 5 al 10 por ciento puede reducir sustancialmente el desarrollo de diabetes en personas con prediabetes y reducir la presión arterial y los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con factores de riesgo cardiovascular”* (12).

Tenemos que fomentar el abandono del tabaco. Las personas con obesidad que fuman tienen una reducción sustancialmente mayor en la esperanza de vida en comparación con aquellos que fuman que no tienen obesidad o los no fumadores con obesidad.

Para los pacientes con comorbilidades específicas, es favorable un enfoque centrado en el peso para el manejo de

sus enfermedades crónicas, y si es posible, seleccionar los medicamentos para tratar las comorbilidades que puedan producir pérdida de peso, en lugar de aumento.

CAPÍTULO 4: ¿DÓNDE TRATAR LA OBESIDAD?

“La pérdida de peso se ha estudiado en millones de personas con resultados que sugieren consistentemente que la gravedad de todas las comorbilidades metabólicas comunes relacionadas con la obesidad se puede reducir en algunos” (21).

Sin embargo, la evidencia de que estos cambios se traducen en mejores resultados cardiovasculares ha sido difícil de alcanzar. El ensayo Look AHEAD, comparó la intervención intensiva en el estilo de vida con el apoyo y la educación en diabetes en pacientes con sobrepeso y obesos, no se logró reducir los eventos cardiovasculares durante casi 10 años de hacerles seguimiento.

“Los medicamentos agonistas de GLP-1, para el tratamiento de sobrepeso y obesidad sin diabetes han mejorado repetidamente los resultados cardiovasculares en poblaciones diabéticas” (21).

Estos datos se reflejan en las pautas de tratamiento producidas por la American Heart Association, American College of Cardiology, The Obesity Society and the Endocrine Society que recomiendan realizar una serie de intervenciones en el estilo de vida y una terapia individualizada con farmacoterapia o cirugía bariátrica con objetivo $\geq 10\%$ de pérdida de peso corporal.

“El análisis post-hoc demostró que los sujetos que perdieron $\geq 10\%$ de su peso corporal previo al estudio tuvo una reducción de $>20\%$ en el riesgo de eventos cardiovasculares” (21).

Unidad Funcional de la Obesidad

“El médico de Atención Primaria constituye el eje conductor de todo el abordaje terapéutico relacionado con la obesidad. Junto a ellos, el especialista en Endocrinología y Nutrición, con mayor formación específica para el abordaje de los casos más complejos de obesidad, y otros profesionales sanitarios como enfermería, nutricionistas, psicólogos y cirujanos, ayudan a definir una Unidad funcional centrada en la obesidad. De esta forma, solo posibilitando una mejor coordinación entre todos los niveles asistenciales, con una adecuada utilización de los recursos disponibles, conseguiremos mejorar la atención integral de esta enfermedad. Junto a los anteriores protagonistas, la Medicina de empresa juega un papel relevante, y en ocasiones poco reconocido, en la evaluación



Figura 18

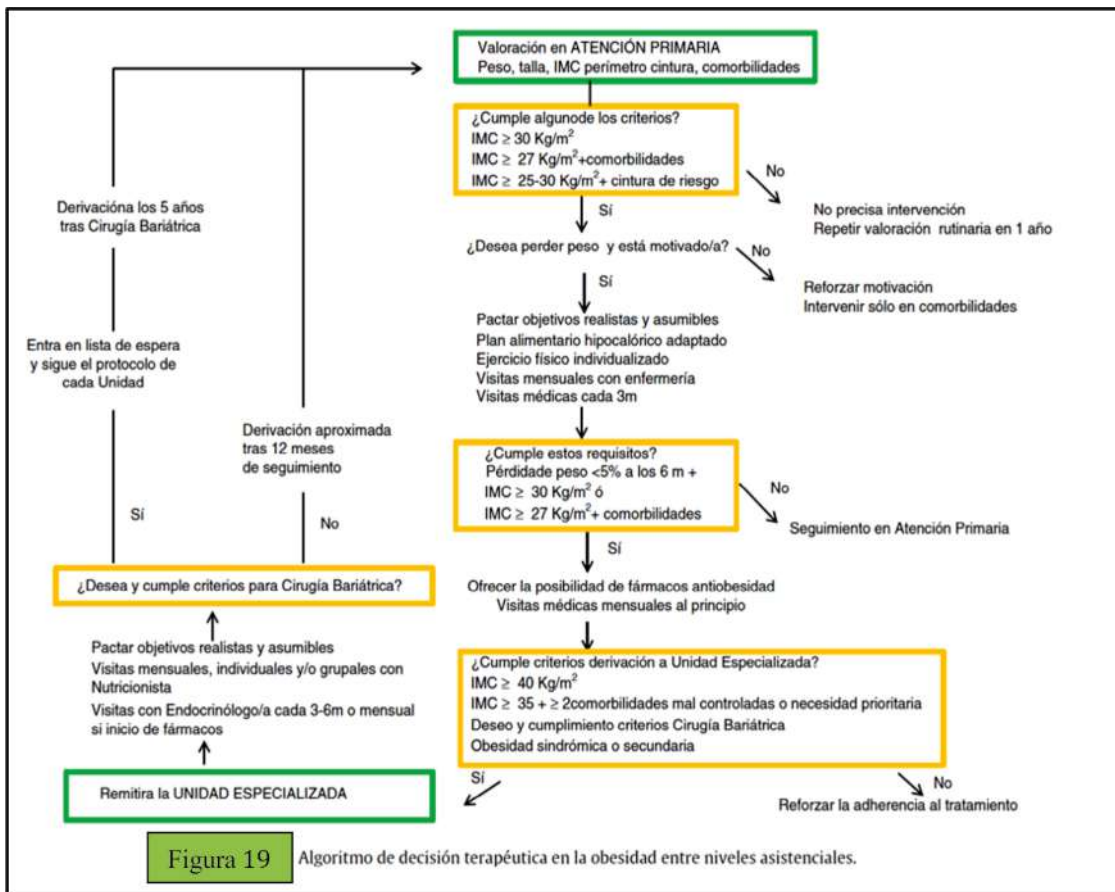


Figura 19 Algoritmo de decisión terapéutica en la obesidad entre niveles asistenciales.

A. Caixàs et al. / Med Clin (Barc). 2020;155(6):267.e1–267.e11

clínica de un importante segmento de la población con obesidad. Es necesaria, por tanto, la coordinación de los médicos de empresa con los de Atención Primaria para no demorar la intervención sobre los sujetos de riesgo identificados en las re-

visiones anuales. Y también es obligada, en esta lucha contra la obesidad, la participación de las administraciones locales, los centros educativos, la industria alimentaria y las sociedades científicas" (3).

Cuadro 8

Criterios de derivación de la Atención Primaria a la Unidad Especializada		
1	IMC ≥ 40 kg/m ²	Por tratarse de un caso extremo de la enfermedad e independientemente de la presencia de comorbilidades
2	IMC ≥ 35 kg/m ² + ≥ 2 patologías relacionadas con la obesidad mal controladas	DM2 (HbA1c ≥ 7,0% a pesar del tratamiento con iSGLT2 o arGLP-1) Síndrome de apnea/hipoapnea del sueño que no tolere CPAP Hipertensión (PA ≥ 140/90 mmHg) a pesar de la combinación de 3 o más fármacos Síndrome de ovario poliquístico que impida el deseo gestacional Osteoartrosis grave en articulaciones de carga en < 60 años
3	IMC ≥ 35 kg/m ² en el que la pérdida ponderal sea prioritaria	Entrada en lista de trasplante, prótesis de rodilla, infertilidad, etc.
4	Si el paciente desea y cumple criterios para cirugía bariátrica	Los criterios serían los del apartado 1 o 2 y ninguna contraindicación
5	Sospecha de obesidad secundaria	Enfermedad de Cushing, acromegalia
6	Sospecha de obesidad sindrómica	Obesidad desde la infancia, asociación con hipogonadismo, hiperfagia exagerada, facies característica

A. Caixàs et al. / Med Clin (Barc). 2020;155(6):267.e1–267.e11

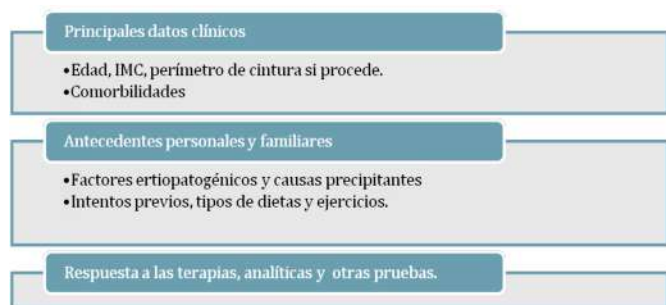
Para la coordinación de estos niveles debemos ponernos los siguientes objetivos: Elaborar protocolos de valoración y tratamiento de la obesidad en los distintos niveles de atención. Establecer los criterios de derivación entre Atención Primaria y Unidades Especializadas en obesidad. Facilitar la comunicación entre profesionales: Hay que implantar la historia clínica electrónica “unificada”, utilizar las estrategias en telemedicina, realizar actividades conjuntas de formación continuada. Y elaborar campos de investigación coordinados.

Cuándo y cómo derivar

“Establecer unos criterios de derivación compartidos y una comunicación fluida entre ambos niveles asistenciales es básico para consolidar el tratamiento transversal de esta enfermedad” (3). La derivación pueden verse condicionada por los recursos, el tipo de organización, la voluntad y el grado de comunicación de los diferentes niveles asistenciales en cada área sanitaria.

Debemos plantearnos la derivación cuando los pacientes estén motivados, tengan un IMC ≥ 35 kg/m², y en si a nivel de Atención Primaria no conseguimos cambiar la situación. En un paciente con trastorno de la conducta alimentaria, se procederá a su derivación a Salud Mental. “Los pacientes con un IMC entre 30 y 35 kg/m² en los que se considere que la obesidad condiciona el mal control de alguna comorbilidad serán remitidos a la especialidad correspondiente (p. ej., al servicio de Endocrinología y Nutrición si se trata de una DM2, o al servicio de Neumología ante un síndrome de apnea hipoapnea del sueño” (3).

La derivación de un paciente desde Atención Primaria a la Unidad Especializada debe realizarse con una breve historia, en la que conste:



Elaboración propia.

Las *Unidades Especializadas en Obesidad* deben evaluar las estrategias de tratamiento. Integradas por un equipo multidisciplinar, deben desarrollar la función clínica, la docente y de investigación. “Diferentes sociedades científicas, como la *European Association for the Study of Obesity (EASO)*, establecen criterios de calidad y acreditación de estas unidades (*Center of Excellence – European Association for the Study of Obesity*). De forma similar, la *SEEDO* apoya el desarrollo en todo centro hospitalario de estas unidades especializadas y multidisciplinarias” (3).

Para el seguimiento del paciente obeso se necesita la labor de endocrinólogos, nutricionistas, enfermería, psicólogos clínicos, psiquiatras, endoscopistas, cirujanos, neumólogos,

fisioterapeutas, educadores físicos y anestesiólogos. La figura del médico de familia debe relacionarse con la Unidad Especializada en Obesidad con el objetivo de facilitar el intercambio de información entre profesionales, optimizar los tratamientos prescritos y reforzar el manejo transversal de esta enfermedad. Las limitaciones del tratamiento conductual así como de las opciones farmacológicas actuales no deben impedir establecer objetivos de pérdida de peso individualizados, de acuerdo con el paciente.

“El concepto de «peso ideal» no siempre ayuda en este aspecto, ya que el paciente debe conocer su enfermedad y saber que cualquier pérdida ponderal será beneficiosa para su calidad de vida y su salud” (3).

Alta de la Unidad Especializada en Obesidad (UEO)

El objetivo de las *Unidades Especializadas en Obesidad* es devolver al paciente obeso al ámbito de la Atención Primaria, donde se mantendrá su seguimiento como enfermedad crónica.

En el caso de los pacientes no operados, tras 12 meses de seguimiento y, conseguir una pérdida ponderal del 5-10% , de estabilizar las comorbilidades asociadas a la obesidad y de haber agotado las posibilidades terapéuticas. En el supuesto de comorbilidades no estabilizadas, queda abierta la posibilidad de prolongación del seguimiento en la Unidad Especializada en Obesidad.

En los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, tras 5 años de seguimiento: Los pacientes intervenidos mediante una gastrectomía vertical o un bypass gástrico en Y de Roux pueden mantener un peso y un tratamiento sustitutivo estable y sin complicaciones. Los sometidos a técnicas puramente malabsortivas mantendrán el control en las Unidades Especializadas en Obesidad.

Al alta debe hacerse un informe dirigido a Atención Primaria para facilitar la continuidad asistencial. Se hará constar: el motivo por el que el paciente fue derivado, resumen de la historia clínica y los resultados de las principales pruebas realizadas, el diagnóstico clínico (incluyendo grado de obesidad inicial, el riesgo cardiovascular y la patología relacionada con la obesidad), los tratamientos realizados con la respuesta terapéutica, detallando la evolución del peso y de las patologías relacionadas.

Informe de alta UEO				
Motivo de derivar	Resumen de historia clínica	Resultados de Pruebas	Tratamientos	Respuestas

Elaboración propia.

Se recomienda adjuntar un plan de seguimiento para Atención Primaria, y las indicaciones sobre futuras consultas en la Unidad Especializada.

“La reducción de peso exitosa depende de continuar un programa de mantenimiento a largo plazo. La observación, la monitorización y el estímulo de los pacientes que han per-

didado peso con éxito deben continuarse por un periodo prolongado, en algunos casos, indefinido. Este programa de mantenimiento incluirá terapia dietética, actividad física y terapia conductual, y obliga a contactos frecuentes" (3). Además del uso de fármacos antiobesidad.

BIBLIOGRAFÍA

- J. GargalloVaamonde, M.A.Álvarez-Món. Obesidad y sobrepeso. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada* [Internet]. Acreditado. Volume 13, Issue 14, June 2020, Pages 767-776. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.07.010>
- Leigh Perreault, MD, Blandine Laferrère, MD. Sobrepeso y Obesidad en adultos: Consecuencias para la Salud. *UpToDate* [Internet]. Este tema se actualizó por última vez: 09 de octubre de 2020. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overweight-and-obesity-in-adults-health-consequences?search=SOBREPE-SO%20Y%20OBESIDAD&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Assumpta Caixàs, Mercè Villaró, Carmen Arraiza, Juan-Carlos Montalvá, Albert Lecube, José-Manuel Fernández-García et al. 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 Hospitalarias 2019. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020;155(6):267.e1-267.e11. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-avance-resumen-documento-consenso-sociedad-espanola-obesidad-S0025775320300385>
- Basain Valdés JM, Valdés Alonso MC, Pérez Martínez M, Marrero Rodríguez RM, Martínez Izquierdo A, Mesa Martín I. Influencia en el balance energético de los factores que regulan el control del apetito y la saciedad a corto plazo. *Rev Cubana Pediatr.* 2017;89. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php>
- Fernando Carrasco N.Dr., Ms, José Galgani F.PhD. Etiopatogenia de la obesidad. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. Volumen 23, Número 2, marzo 2012, Páginas 129-135. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-etiotpatogenia-obesidad-S0716864012702894>
- Marcela Reyes J. Dra. Características biológicas del tejido adiposo: el adipocito como célula endocrina. *Revista Médica Clínica Las Condes*, Volumen 23, Número 2, marzo de 2012, páginas 136-144. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864012702900?via%3Dihub>
- Carranza Quispe Luis E. Enfermería Investiga, Investigación, Vinculación, Docencia y Gestión. *Dialnet* [Internet]. Vol. 1 No. 3 2016 (Jul-Sep). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6194254>
- M.A. Rubio Herrera, J.M. Fernández-García, R. Corio Andújar, C. Santos Altozano, J.J. Urieta Carpi. Tratamiento farmacológico de la obesidad para médicos de Atención Primaria. *Elsevier* [Internet]. *Medicina de Familia, Semergen*. Vol. 45. Núm. 8. páginas 559-565 (Noviembre - Diciembre 2019). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-tratamiento-farmacologico-obesidad-medicos-atencion-S113835931930200X>
- Nordmo M, Danielsen YS, Nordmo M. El desafío de mantenerlo apagado, una revisión sistemática descriptiva de estudios de seguimiento de alta calidad de los tratamientos de la obesidad. *Obes Rev.* 2020 Enero; 21(1):e12949. doi: 10.1111/obr.12949. Epub 2019 Noviembre 1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31675146/>
- Yanovski, S. Z., & Yanovski, J. A. (2014). Tratamiento farmacológico a largo plazo para la obesidad: una revisión sistemática y clínica. *JAMA*, 311(1), 74-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281361>
- Paixão, C., Dias, C. M., Jorge, R., Carraça, E. V., Yannakoulia, M., de Zwaan, M., Soini, S., Hill, J. O., Teixeira, P. J., & Santos, I. (2020). Mantenimiento exitoso de la pérdida de peso: Una revisión sistemática de los registros de control de peso. *Obes Rev: Una revista oficial de la Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad*, 21(5), e13003. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/obr.13003>.
- Albert Lecube, Susana Monereo, Miguel Ángel Rubio, Purificación Martínez-de-Icaya, Amelia Martí, Javier Salvador, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, Volumen 64, Supplement 1, March 2017, Pages 15-22. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2530018017300410>
- Nordmo, M., Danielsen, Y. S., & Nordmo, M. (2020). El desafío de mantenerlo apagado, una revisión sistemática descriptiva de estudios de seguimiento de alta calidad de los tratamientos de la obesidad. *Revisión de obesidad: una revista oficial de la Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad*, 21(1), e12949. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31675146/>
- Leigh Perreault Leigh Dr. Obesidad en adultos: terapia farmacológica. *UpToDate* [Internet]. Este tema se actualizó por última vez: 05 de julio de 2022. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adultsdrugtherapy?csi=eb9afcf9-6ad8-4f56-af8b-49dcf3666994&source=contentShare>
- George A Bray, William E Heisel, Ashkan Afshin, Michael D Jensen, William H Dietz, Michael Long, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement, *Endocrine Reviews*, Volume 39, Número 2, abril de 2018, páginas 79-132. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/er.2017-00253>

16. Sonja K. Billes, Puspha Sinnayah, Michael A. Cowley. Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss. Investigación farmacológica. Volumen 84, junio de 2014, páginas 1-11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661814000449?via%3Dihub>
17. Parada Puig, Raquel. Incretinas. Lifeder. 29 de enero de 2020. Disponible en: <https://www.lifeder.com/incretinas/>
18. Vanessa Allom, Barbara Mullan, Evelyn Smith, Phillipa Hay and Jayanthi Raman. Breaking bad habits by improving executive function in individuals with obesity. BMC Public Health (2018) 18:50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29661241/>
19. M.A. Álvarez-Mon, J. Gargallo Vaamonde, A. Biel, M. Llaverro-Valero. Actualización clínica de la obesidad y el sobrepeso. Medicine.2020. Vol. 13. Núm. 14: páginas 777-786 . Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-actualizacion-clinica-obesidad-el-sobrepeso-articulo-S0304541220301840>
20. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35658024/>
21. Sean P. Heffron , Johnathon S. Parham, Jay Pendse, José O. Alemán. Treatment of obesity in mitigating metabolic risk. Circ Res. 2020 May 22; 126(11): 1646–1665. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315897. Disponible en: <https://hcp.merckgroup.com/content/dam/web/healthcare/biopharma/mysimba/pdfs/REF1.Heffron-2020.pdf>