

La pandemia de obesidad: últimos descubrimientos científicos y estrategias clínicas novedosas



Esta actividad educativa cuenta con la financiación de una beca educativa independiente de **Novo Nordisk**[®]

A large, semi-transparent stethoscope is positioned across the top half of the image. The background is a dark blue gradient with faint silhouettes of people and a white ECG line. The word "Obesity" is written in large, white, sans-serif font across the center.

Obesity

<http://medscape.org/clinicalupdate/obesity-pandemic>

Esta actividad formativa va dirigida a un público internacional de profesionales sanitarios de fuera de EE. UU., en particular a endocrinólogos, diabetólogos, especialistas en obesidad, cardiólogos, médicos de cabecera y otros profesionales de la salud que tratan a pacientes con sobrepeso y obesos.

El objetivo de esta actividad es analizar el reto mundial que representa la obesidad y conocer nuevos descubrimientos en la fisiología de la regulación del peso y opciones de tratamiento novedosas.

Tras completar esta actividad, los participantes serán capaces de:

- Explicar la epidemiología mundial y la carga de morbilidad asociadas a la obesidad
- Describir los mecanismos fisiológicos del consumo de alimentos y la saciedad e identificar los medios por los que los medicamentos contra la obesidad actúan sobre estas vías
- Describir la eficacia y la seguridad de los tratamientos farmacológicos contra la obesidad actuales y emergentes

Instructores y declaraciones de conflicto de intereses

WebMD Global exige que todas las personas que tengan control sobre el contenido de sus actividades educativas declaren cualquier relación económica relevante que se haya producido en los últimos 12 meses, que pudiera crear un conflicto de intereses.

Instructores:

Dr. Hans J. Hauner, director del Centro de Medicina Alimentaria Else Kröner Fresenius; presidente de Medicina Alimentaria, Departamento de Medicina, Universidad Técnica de Múnich, Múnich (Alemania)

El **Dr. Hans J. Hauner** ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:

Trabajó como asesor o consultor para: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Danone; Janssen-Cilag; Eli Lilly and Company

Trabajó como conferenciante o miembro de una agencia de conferenciantes para: Nestlé; Riemer; Unilever

Recibió becas de investigación clínica de: Certmedica Pharma; Riemer

Editores:

Anne M. Sendaydiego, doctora en farmacia

Directora científica, WebMD Global, LLC

Declaración de conflicto de intereses: La Dra. Anne M. Sendaydiego ha declarado que no tiene ninguna relación económica relevante.

Dr. Stephen G. Taylor

Redactor médico, WebMD Global, LLC

Declaración de conflicto de intereses: El Dr. Stephen G. Taylor ha declarado las siguientes relaciones económicas relevantes:

Posee acciones, opciones de compra de acciones u obligaciones de: GlaxoSmithKline

Revisor de contenido:

Dr. Nafeez Zawahir

Director clínico de CME

Declaración de conflicto de intereses: El Dr. Nafeez Zawahir ha declarado que no tiene ninguna relación económica relevante.

Epidemiología y carga de morbilidad de la obesidad

A pesar de que la obesidad puede evitarse, se ha calculado que en 2014 más de 600 millones de adultos del mundo entero serán obesos y que 1,9 millones de personas tendrán sobrepeso, lo que constituye aproximadamente el 30 % de la población mundial.^[1-3] El sobrepeso y la obesidad se producen como resultado de un desequilibrio entre el aporte y el gasto calórico por el que el excedente de calorías se almacena en forma de peso corporal. Los factores fisiológicos y genéticos son importantes. No obstante, los factores ambientales, como ingresos disponibles, vivienda, trabajo, viajes y ocio, también desempeñan un papel importante en el aumento de las tasas de obesidad. La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por un exceso de grasa corporal, que tiene efectos adversos en la salud, la esperanza de vida y la calidad de vida.^[4] En el **cuadro 1** se recogen estadísticas porcentuales nacionales de personas obesas, con sobrepeso y el total.^[4] En el mundo, hay más personas con sobrepeso que con peso insuficiente, y la mayoría de ellas viven en países en los que el exceso de peso causa más muertes que el peso insuficiente.^[1]

Cuadro 1. Tasas nacionales de sobrepeso y obesidad

País*	Obesidad en adultos (%)	Sobrepeso en adultos (%)	Total de personas obesas y con sobrepeso (%)
Brasil	17,4	33,6	51,0
Bulgaria	23,7	34,5	58,2
Canadá	18,4	34,1	52,5
Dinamarca	14,1	33,3	47,4
Inglaterra	24,8	37,1	61,9
Francia	15,0	32,6	47,6
Alemania	23,6	36,5	60,1
Italia	10,3	36,5	46,8
México	32,2	39,1	71,3
España	22,9	39,4	62,3
Estados Unidos	35,7	33,1	68,8

*Los datos sobre el índice de masa corporal proceden de muchas fuentes distintas y no se pueden comparar directamente. Algunos los refirieron los propios pacientes, que tienden a subestimar el IMC; otros los midieron objetivamente distintos profesionales de la salud.

Adaptado de la Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad (EASO).^[4]

Las clases de peso se definen mediante el índice de masa corporal (IMC). Un peso saludable se define, por lo general, con un IMC de entre 18,5 y 24,9 kg/m².^[2,4] El sobrepeso se define con un IMC de entre 25,0 y 29,9 kg/m² y la obesidad se define con un IMC de 30,0 kg/m² o más.^[1,2,4] La obesidad, a su vez, se puede subdividir en 3 categorías: obesidad de clase 1 (IMC de 30,0 a 34,9 kg/m²), obesidad de clase 2 (IMC de 35,0 a 39,9 kg/m²) y obesidad de clase 3 (IMC de 40,0 kg/m² o más).^[2,4] Dado que ciertas poblaciones tienen un porcentaje más alto de grasa corporal o una acumulación de grasa preferentemente visceral, se recomiendan umbrales más bajos de IMC para las personas de etnias africanas, africanas-caribeñas y asiáticas (IMC de entre 23,0 y 27,4 kg/m² para el sobrepeso y de más de 27,5 kg/m² para la obesidad).

El IMC se utiliza para calcular la adiposidad (exceso de tejido adiposo), pero no es una medida directa de la adiposidad.^[2,5] Otra manera de identificar a las personas con sobrepeso es medirles el perímetro abdominal (PA).^[4] Se sabe que la obesidad abdominal aumenta el riesgo de diabetes sacarina de tipo 2 (DT2), cardiovascularopatía (CVP) y muerte.^[4] Se recomienda medir el PA de los pacientes con sobrepeso cuyo IMC sea inferior a 35,0 kg/m².^[2] El término 'síndrome metabólico' se utiliza para describir una serie de factores de riesgo cardiovascular, que incluyen el PA, que es una medición directa de la masa adiposa visceral, como manifestación clínica principal.^[5] La 'adiposopatía' consiste en un aumento de tamaño o disfunción de las células adiposas y el tejido adiposo, que tiene consecuencias adversas, entre ellas enfermedades cardiometabólicas comunes como la DT2, la hipertensión arterial y la dislipemia.^[5] Las personas de etnias asiáticas tienen predisposición genética a tener síndrome metabólico, incluso si no tienen sobrepeso. Estas personas suelen tener menos adipocitos, pero estos son de mayor tamaño, lo que está asociado a una mayor adiposidad visceral, ácidos grasos elevados, aumento de la leptina y concentraciones más altas de proteína C-reactiva; esto deriva en resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular y justifica la recomendación de umbrales más bajos de IMC para esta población.^[5]

Los índices de obesidad elevan el riesgo de morbilidad por hipertensión, dislipemia, DT2, arteriopatía coronaria, accidente cerebrovascular, colecistopatía, artrosis, apnea del sueño y disnea, así como de diversos cánceres, entre ellos: mamario, endometrial, colorrectal, renal, esofágico, hepático y pancreático. La obesidad también está asociada con un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa y por una cardiovascular, así como con morbilidades psicológicas y psiquiátricas.^[2,4,6] A medida que el IMC aumenta por encima del peso corporal saludable, la esperanza de vida disminuye.^[4] Una persona con obesidad de clase 1 tiene una esperanza de vida entre 2 y 4 años menor y una persona con obesidad de clase 3 tiene una esperanza de vida entre 8 y 10 años menor, hechos comparables a los efectos adversos que tiene el tabaco sobre la esperanza de vida.^[4] La calidad de vida de la persona también se ve reducida significativamente, con aproximadamente 3 años de discapacidad asociada a un IMC de entre 30 y 35 kg/m² y un aumento en los índices de depresión y ansiedad.^[4]

El coste global de la obesidad es difícil de calcular. No obstante, recientemente se ha estimado que el coste mundial de la obesidad ronda los 2 billones de dólares, lo que equivale al 2,8 % del producto interior bruto mundial. El coste directo para los sistemas sanitarios de las economías occidentales se estima en un intervalo de entre el 2 % y el 7 % del gasto en salud, que podría ascender hasta el 20 %, en función de cómo se tengan en cuenta las comorbilidades asociadas.^[3]

Etiología y fisiopatología de la obesidad: trastorno multifactorial de la regulación

El aporte calórico está regulada tanto por señales neuronales como humorales, que se producen en el intestino, el páncreas y el tejido adiposo y envían información al sistema nervioso central (SNC), lo que causa una estimulación o supresión del apetito.^[7-9] Las hormonas intestinales que intervienen en la regulación de la alimentación incluyen la grelina, que aumenta el consumo de alimentos, y la colecistoquinina, el péptido YY, la oxintomodulina y el péptido 1 relacionado con el glucagón (GLP-1), que actúan sinérgicamente para suprimir el apetito.^[7,8] Entre los alimentos que se encuentran en el estómago y en el intestino delgado y la secreción de hormonas y la activación neuronal tienen lugar interacciones complejas, que hacen que se activen varias zonas del cerebro, en particular en el hipotálamo y el tronco encefálico (**Figura 1**).^[8] Los órganos periféricos transmiten información sobre el almacenamiento de energía (p. ej., la secreción de leptina es proporcional a la masa adiposa) e información relacionada con la comida (p. ej., secreción de insulina). Tanto la resistencia a la leptina como a la insulina pueden contribuir a un consumo excesivo de calorías en los pacientes obesos.^[7] Además, el consumo de alimentos se ve controlado por vías de placer (hedonistas) en el cerebro, que pueden cancelar los mecanismos homeostáticos y derivar en un consumo excesivo de alimentos.^[7]

El núcleo arqueado del hipotálamo contiene neuronas tanto orexígenas (estimulantes del apetito, que coexpresan el neuropéptido Y y el péptido relacionado con la proteína aguti) y anorexígenas (supresoras del apetito, que coexpresan la proopiomelanocortina y la transcripción regulada por la cocaína y la anfetamina) y actúa como un filtro para regular el control homeostático del consumo de alimentos.^[7-9] Ambos grupos de neuronas proyectan al núcleo paraventricular.^[8]

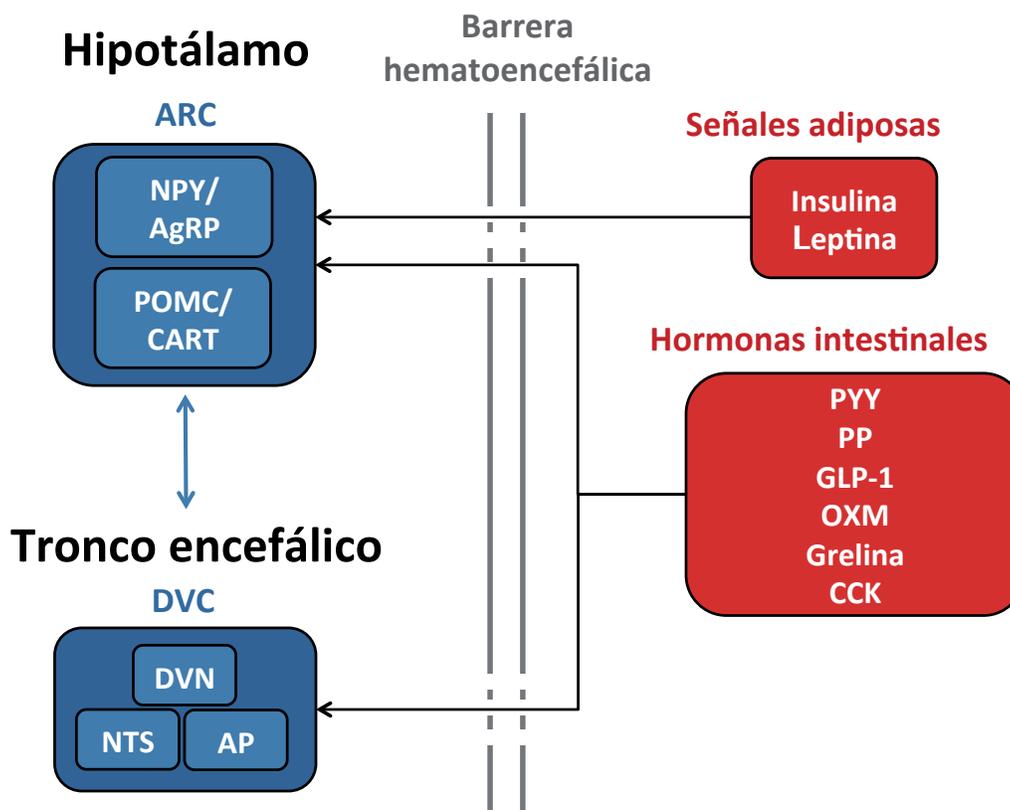


Figura 1. Principales vías de señalización neurohormonal que intervienen en la regulación del consumo de alimentos. AP = área postrema; ARC = núcleo arqueado; CCK = colecistoquinina; DVC = complejo dorsal vagal; DVN = núcleo dorsal motor del vago; GLP-1 = péptido-1 relacionado con el glucagón; NPY/AgRP = neuropéptido Y y péptido relacionado con la proteína aguti; NTS = núcleo del tracto solitario; OXM = oxintomodulina; POMC/CART = proopiomelanocortina y transcripción regulada por cocaína y anfetamina; PP = polipéptido pancreático PYY = péptido YY. Adaptado de Suzuki K., et ál.^[8]

Se cree que el consumo hedonista está controlado por circuitos corticolímbicos (p. ej., áreas dopaminérgicas como el núcleo estriado y el núcleo accumbens) y sus interacciones con centros corticales superiores en la corteza frontal. El consumo excesivo de alimentos se acentúa con alimentos provechosos/sabrosos y calóricos.^[10] Los receptores dopaminérgicos y opioides desempeñan un papel muy importante en el placer de la comida; se cree que la dopamina está más relacionada con el “deseo” de comer, mientras que la señalización opioide está relacionada con el “agrado” por la comida.^[10]

Algunos creen que la obesidad es una situación por la que el aumento de grasa corporal se transforma en el nuevo estado homeostático normal y el cuerpo defiende este nuevo estado aumentando el tamaño de las porciones y disminuyendo los intervalos entre comidas; los circuitos “hedonistas” corticolímbicos se activan para defender el sobrepeso/obesidad.^[10] De ser así, es poco probable que el consejo de cambiar de estilo de vida, comer menos y hacer más ejercicio funcione a largo plazo. Esto se ve reflejado en la realidad de que las dietas a corto plazo con frecuencia derivan en un aumento de peso a largo plazo y en que es difícil evitar la respuesta compensatoria.^[10,11] La genética (p. ej., la variabilidad en el número y el tamaño de las células adiposas; las personalidades más adictivas), el entorno (p. ej., tipos de alimentos disponibles y elección de alimentos; nivel de estudios; nivel de ingreso) y la percepción (la incapacidad de darse cuenta de que ellos o sus hijos tienen un peso por encima de lo saludable) son los factores que contribuyen a la prevalencia de la obesidad en la sociedad y las graves consecuencias para la salud asociadas con esta.^[1-4]

De todas las hormonas que intervienen en la alimentación homeostática, una de las más estudiadas es el GLP-1.^[7,12,13] El GLP-1 es una incretina que reduce la glucemia al estimular la secreción de insulina y suprimir la secreción de glucagón de forma

dependiente de la glucosa.^[12,14] El GLP-1 es el producto de la segregación de las células L del tubo gastrointestinal y se ve inducida por azúcares, aminoácidos y ácidos grasos de cadena larga.^[13] Sin embargo, la mayor concentración de células L se encuentra en el epitelio colónico, adonde es poco probable que lleguen esos nutrientes. Se cree que los ácidos grasos de cadena corta (derivados de la fermentación bacteriana [p. ej., acetato, propionato, butirato]) y la fibra no digerible y fermentable también aumentan la secreción de GLP-1.^[13]

Los resultados de la cirugía bariátrica respaldan la idea de que los nutrientes del intestino delgado distal aumentan la secreción de GLP-1. La desviación mediante cirugía de los nutrientes ingeridos causa aumentos drásticos en los niveles de GLP-1, lo que se correlaciona con disminuciones en el peso y el apetito.^[12] La cirugía bariátrica es, con diferencia, el tratamiento médico más eficaz para combatir la obesidad importante.^[10] El procedimiento de desviación gástrica en Y de Roux, muy utilizado, implica una pérdida media del 60 % del exceso de peso corporal en los obesos morbosos. A diferencia de lo que ocurre con la restricción calórica, los pacientes tienen menos hambre, menos ansias de alimentos calóricos y no presentan alteración en las hormonas tiroideas circulantes.^[10]

El GLP-1 tiene una semivida muy breve (de 1,5 a 5 minutos) debido a la degradación de la enzima dipetidil peptidasa-4.^[14] El GLP-1 estimula los receptores periféricos de GLP-1 situados en los aferentes vagales sensoriales que se proyectan al cerebro y activan las neuronas productoras de GLP-1 en el núcleo del tracto solitario. Estos se proyectan a áreas del cerebro que contienen receptores de GLP-1, como el área tegmentaria ventral, el núcleo accumbens y el hipotálamo. La densidad de receptores de GLP-1 es mayor en las neuronas anorexígenas que en las neuronas orexígenas (**Figura 2**).^[7] Los receptores de GLP-1 de la región del núcleo accumbens y del área tegmentaria ventral parecen ser los responsables del efecto inhibitor de la GLP-1 en el valor gratificante de la comida. El GLP-1 periférico también puede tener efectos directos en el SNC ya que sus receptores están presentes en el cuarto ventrículo, una zona donde los péptidos de la circulación periférica no se ven bloqueados por la barrera hematoencefálica.^[7]

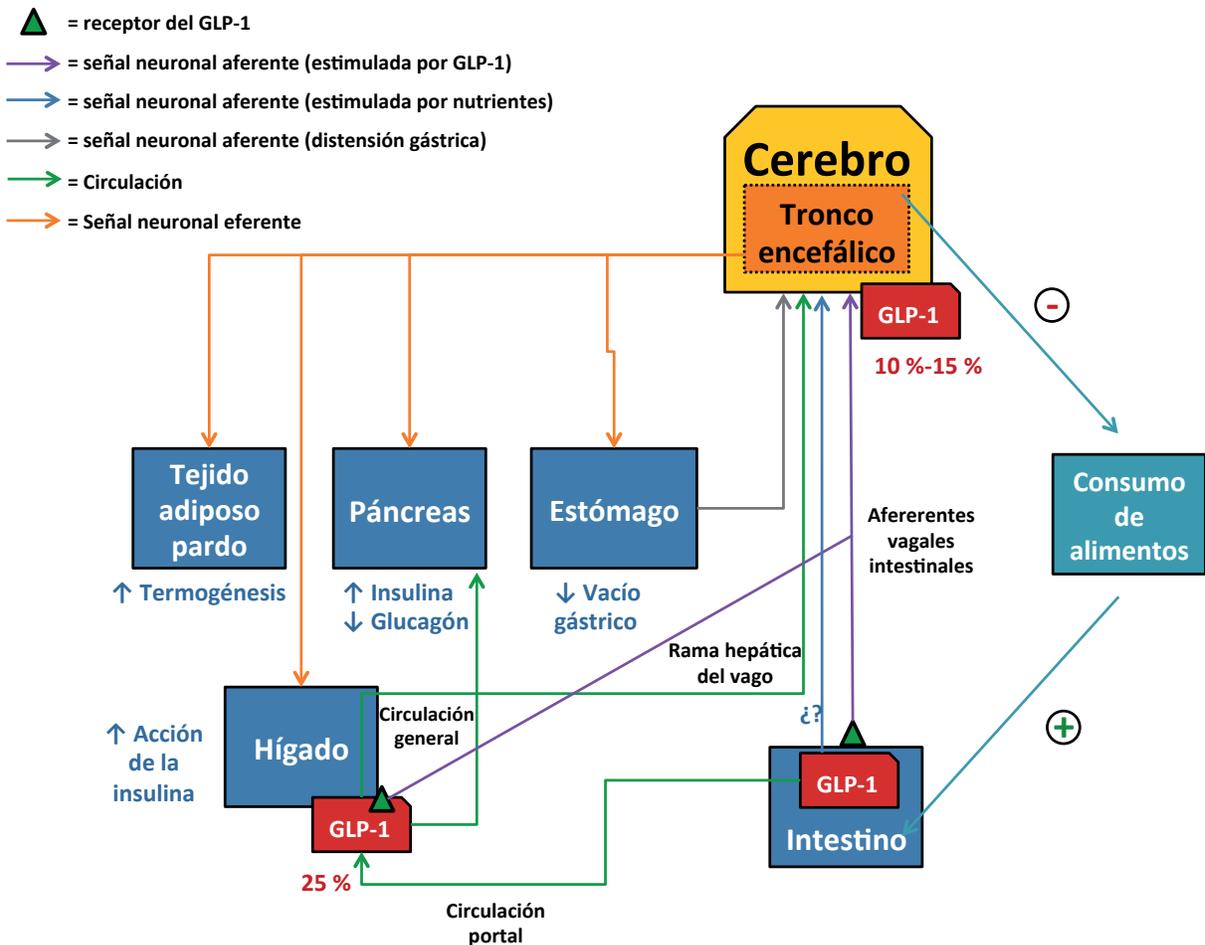


Figura 2. Efectos de la GLP-1 en el apetito y el peso corporal. SNE = sistema nervioso entérico; GLP-1 = péptido 1 relacionado con el glucagón. Adaptado de van Bloemendaal L., et al.^[7]

Opciones terapéuticas para la obesidad

Recientemente se han formulado múltiples pautas basadas en el consenso para ayudar a los médicos a tratar a los pacientes con sobrepeso y obesidad; estas incluyen las pautas del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), el Instituto Nacional del Corazón, el Pulmón y la Sangre de EE. UU. (US National Heart, Lung, and Blood Institute), la Sociedad Estadounidense de Médicos Bariátricos (American Society of Bariatric Physicians) y el Colegio Estadounidense de Cardiología/Asociación Cardiológica Estadounidense/Asociación contra la Obesidad (American College of Cardiology/American Heart Association/The Obesity Society).^[2,6,15,16] NICE y otras autoridades sanitarias hacen hincapié en que, a fin de evitar sentimientos negativos, se debe recalcar que 'obesidad' es un término clínico.^[2,11] No se debe culpar a los pacientes por su peso; es una enfermedad sobre la que se debe hablar mediante un diálogo abierto y respetuoso.^[2,11]

Muchos pacientes son reacios a modificar hábitos de larga data. Además, es esencial determinar si el paciente está listo para bajar de peso durante la evaluación inicial.^[11] Una vez que se plantea el tema del sobrepeso/obesidad, se deben tomar medidas para determinar la intensidad del tratamiento (**Cuadro 2**).^[2] El método para bajar de peso debe individualizarse teniendo en cuenta las preferencias personales, las circunstancias sociales, la edad, las morbilidades asociadas y el posible beneficio de bajar de peso. En el caso de los pacientes con morbilidades asociadas (p. ej., DT2, hipertensión, CVP, artrosis, dislipemia, apnea del sueño, etc.), estas deben tratarse sin esperar a que el paciente baje de peso.^[2,11,15]

Cuadro 2. Evaluación de los riesgos para la salud en adultos según el IMC y el PA

Clasificación del IMC (kg/m ²)	PA (cm)					
	Bajo		Alto		Muy alto	
	Hombres (<94 cm)	Mujeres (<80 cm)	Hombres (94 a 102 cm)	Mujeres (80 a 88 cm)	Hombres (>102 cm)	Mujeres (>88 cm)
Sobrepeso; 25-29,9	No hay aumento del riesgo		Mayor riesgo		Riesgo elevado	
Obesidad de clase 1: 30,0-34,9	Mayor riesgo		Riesgo elevado		Riesgo muy elevado	
Obesidad de clase 2: 34,9-39,9	Riesgo elevado o muy elevado					
Obesidad de clase 3; ≥40,0	Riesgo muy elevado					
<i>IMC = Índice de masa corporal; PA = perímetro abdominal</i>						
Adaptado del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE). ^[2]						

Una alternativa al enfoque centrado en el IMC es un modelo médico centrado en las complicaciones, que reconoce que el IMC inicial y la cantidad de kilos bajados son menos importantes que la presencia de complicaciones y su gravedad.^[17] Una pérdida de peso moderada, de entre un 5 % a un 10 % aproximadamente del peso corporal, tiene beneficios significativos y es suficiente para mejorar y prevenir la progresión de las complicaciones (p. ej., DT2).^[17,18] El primer paso es evaluar la presencia de complicaciones y su gravedad.^[18] El Sistema de Estadificación de la Enfermedad Cardiometabólica (Cardiometabolic Disease Staging System) se ha propuesto como guía.^[17] A los pacientes se les asigna una categoría de riesgo en función de parámetros como el PA, la presión arterial, la glucemia en ayunas, los triglicéridos y el colesterol, así como del valor de la prueba de tolerancia a la glucosa oral a las 2 horas.^[17,18] La intensidad del régimen para bajar de peso aumenta con el tiempo para tratar las complicaciones de la obesidad. Otro sistema sencillo de estadificación clínica y funcional que se ha desarrollado y que permite a los médicos describir la morbilidad y las limitaciones funcionales asociadas con el exceso de peso es el Sistema de Estadificación de la Obesidad de Edmonton (Edmonton Obesity Staging System, EOSS) (**Figura 3**).^[19] El EOSS ha demostrado que puede predecir de manera independiente el aumento de la mortalidad incluso después del ajuste por los métodos tradicionales de clasificación de la adiposidad.^[20] La mayor contribución incremental de este sistema de estadificación a los índices antropométricos y las ecuaciones del riesgo cardiovascular es la medición directa de la presencia y gravedad de comorbilidades subyacentes relacionadas con la obesidad, lo que permite una evaluación del riesgo más completa e individualizada.^[20]

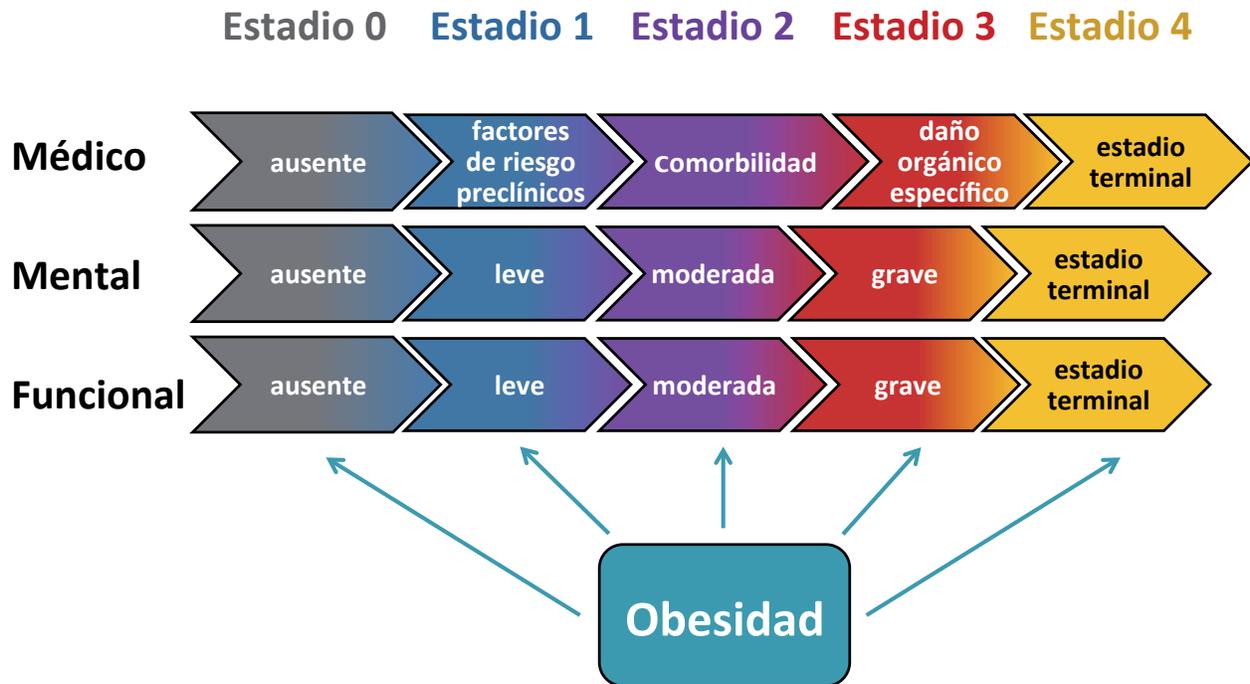


Figura 3. Representación esquemática del Sistema de Estadificación de la Obesidad de Edmonton. Adaptado de Sharma A.M., *et ál.*^[19]

El sobrepeso y la obesidad son enfermedades crónicas que requieren un seguimiento regular a largo plazo a cargo de un equipo multidisciplinario, a fin de asegurar la continuidad de la atención.^[2] El cumplimiento terapéutico por parte del paciente es el aspecto más importante a la hora de decidir qué dieta y ejercicio regular se debe indicar para la pérdida de peso inicial y posteriormente para mantener un peso más bajo.^[21,22]

Control del estilo de vida

Una dieta hipocalórica, ejercicio aeróbico y una dieta combinada con ejercicio aeróbico han demostrado lograr reducciones significativas (>5 %) en el peso corporal.^[21] Sin embargo, el sobrepeso y la obesidad continúan debido a la incapacidad de los pacientes para mantener la pérdida de peso a largo plazo. Como respuesta a una dieta hipocalórica, se producen cambios compensatorios en el metabolismo energético y en la regulación del apetito, lo que hace que a menudo el peso perdido se recupere. Además, los cambios compensatorios suelen persistir tras la pérdida de peso inducida por la dieta.^[11,21] A partir de una revisión sistemática de 20 ensayos aleatorizados, se dio con ciertos datos que sugieren que se consigue una mejor pérdida de peso a largo plazo cuando la dieta se combina con ejercicio aeróbico que si se hace dieta o ejercicio aeróbico solamente.^[11,21] Los investigadores llegaron a la conclusión de que puede esperarse que la combinación de dieta y ejercicio aeróbico ayude a mantener la pérdida de peso. Sin embargo, ningún modo de bajar peso representa una ventaja aparente para minimizar la recuperación del peso.^[11,21]

Suele ser difícil saber qué tipo de dieta se debe recomendar a los pacientes; hay mucho debate sobre los méritos de los distintos tipos de dieta.^[22] Por ejemplo, de un metanálisis de 48 ensayos aleatorizados (7.298 pacientes) se desprendió que la mayor pérdida de peso estuvo asociada con dietas bajas en hidratos de carbono (8,73 kg a los 6 meses), en comparación con las dietas bajas en grasas, que lograron una reducción de 7,99 kg de peso corporal a los 6 meses. Las diferencias en la pérdida de peso entra las dietas bajas en hidratos de carbono y bajas en grasas individuales fueron mínima y se produjo una pérdida de peso significativa con cualquier dieta baja en hidratos de carbono y baja en grasas.^[22]

El mantenimiento de la pérdida de peso requiere esfuerzos conductuales significativos y esto es un dato frustrante constante en los ensayos sobre la obesidad.^[23,24] Hacer una dieta baja en calorías (p. ej., 1.000 kcal/día) produce una pérdida de peso inicial significativa pero, con frecuencia se recupera más peso que cuando el peso se baja mediante una restricción más moderada del aporte calórico.^[23,24] Sin embargo, un metanálisis de 20 estudios con más de 3.000 participantes indicó que los medicamentos

para la obesidad, los sustitutos de la comida y las dietas con alto contenido de proteínas estuvieron asociados con un mejor mantenimiento de la pérdida de peso tras una dieta baja en calorías, mientras que no se observaron mejoras significativas con suplementos alimenticios y ejercicio.^[23]

La participación en servicios de control del peso en los que los pacientes pueden tener interacción social y festejar mutuamente los logros también ha demostrado ayudar a bajar de peso y mantener la pérdida de peso. En un ensayo controlado y aleatorizado con 8 grupos de tratamiento, que tuvo lugar en un centro de atención primaria de Inglaterra, 740 pacientes con comorbilidades se inscribieron en un programa de control del peso (programas comerciales, como Weight Watchers o Slimming World, o programas dirigidos por el médico de cabecera) de 12 semanas de duración.^[25] Los programas comerciales lograron resultados significativamente mejores en cuanto a la pérdida de peso (diferencia media de 2,3 [1,3-3,4] kg) y resultaron más económicos que los programas de atención primaria.^[25]

Además de elegir una dieta en particular, se debe alentar a los pacientes a que aumenten su nivel de actividad física debido a los beneficios cardiovasculares que puede aportar y para ayudar a mantener la pérdida de peso. Se recomienda un mínimo de 30 minutos de actividad física de intensidad moderada o más intensa 5 días a la semana o más (p. ej., caminatas, jardinería, ciclismo y programas de ejercicio supervisado).^[2] Los pacientes también deben reducir el tiempo de sedentarismo (p. ej., pasar menos tiempo viendo la televisión o jugando con equipos informáticos).^[2]

Farmacoterapia

El NICE recomienda el tratamiento farmacológico para las personas que no han logrado bajar el peso que tenían como objetivo o que han llegado a una meseta tras poner en marcha modificaciones en su estilo de vida.^[2] En Europa existe un solo tratamiento farmacológico (orlistat), si bien se espera que los recursos aumenten en, al menos, 2 fármacos en 2015.^[26] Se debe analizar a fondo con el paciente la decisión de comenzar un tratamiento farmacológico para ayudar a bajar de peso junto con una dieta hipocalórica y un régimen de ejercicio.^[2]

Los medicamentos para la obesidad, cuando se utilizan en combinación con cambios conductuales en cuanto a la dieta y el ejercicio, pueden permitir una mayor pérdida de peso, que a su vez tiene una mayor probabilidad de mantenerse a largo plazo si los pacientes pueden cumplir el régimen de tratamiento. A los pacientes que no logran bajar un 5 % o más de su peso corporal tras aproximadamente 12 semanas, se les debe suspender el tratamiento farmacológico, ya que hay pocas probabilidades de obtener un beneficio a largo plazo.^[27] No obstante, la falta de tratamientos farmacológicos significa que hay pocas opciones de tratamiento en Europa.

Cirugía bariátrica

Si no se puede usar un tratamiento farmacológico o si este no es satisfactorio, se puede considerar la cirugía bariátrica. La cirugía bariátrica está restringida a pacientes obesos morbosos (obesidad de clase 3; IMC >40 kg/m²) o a aquellos con un IMC de entre 35 kg/m² y 40 kg/m² y otras morbilidades asociadas (p. ej., DT2 o hipertensión).^[2]

Para que se pueda practicar la intervención quirúrgica, además de cumplir los criterios del IMC y morbilidades asociadas, el paciente debe tener un estado físico que le permita someterse a anestesia y cirugía y debe comprometerse a un seguimiento a largo plazo.^[2] La falta de recursos es un problema para la cirugía bariátrica. No obstante, se pueden usar medicamentos contra la obesidad en pacientes a quienes se les recomiende una intervención quirúrgica si el tiempo de espera para la cirugía es excesivo.^[2] Por ejemplo, se puede usar orlistat en pacientes con obesidad morbosa que no pueden someterse a cirugía bariátrica o están en lista de espera, pero también se puede usar como una alternativa más económica y práctica a la cirugía bariátrica, aunque el beneficio esperado puede ser mucho menor.^[2,24] En un entorno de práctica clínica habitual, a aquellos pacientes obesos morbosos con un IMC de más de 40 kg/m² se les indicó una dieta hipocalórica líquida (rica en micronutrientes, de 810 a 833 kcal/día) para lograr una pérdida de peso de 20 kg.^[24] Se reintrodujeron los alimentos gradualmente y se les ofreció orlistat (120 mg/comida) como ayuda para mantener la pérdida de peso.^[24] Muchos pacientes fueron reacios, pero aproximadamente el 50 % aceptó tomar orlistat, ya que tenían dificultades con el programa para mantener la pérdida de peso.^[24] Al cabo de 12 meses, la pérdida de peso media de los pacientes tratados con orlistat fue de 12,4 kg. Si bien este estudio es difícil de interpretar debido a su deficiente diseño comparado y a una tasa de abandono elevada, sugiere que una dieta muy hipocalórica junto con un medicamento contra la obesidad, como orlistat, puede lograr una pérdida de peso clínicamente importante al cabo de un año en individuos obesos.^[24,27]

La cirugía bariátrica es muy eficaz para lograr no solo que los pacientes bajen de peso, sino que también mantengan su nuevo peso más bajo. En un ensayo prospectivo comparativo a largo plazo en pacientes suecos, 2.010 pacientes obesos se sometieron a cirugía bariátrica y 2.037 pacientes obesos emparejados recibieron el tratamiento convencional.^[28] El peso corporal se había reducido significativamente con la cirugía bariátrica al cabo de 2 (23 %), 10 (17 %), 15 (16 %) y 20 años (18 %), mientras que el grupo de referencia había logrado poco cambio (reducciones del peso corporal de entre el 0 % y el 1 %). El grupo de cirugía bariátrica logró reducciones a largo plazo, tanto en hombres como en mujeres, en la mortalidad global y una disminución de las incidencias de DT2, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y solamente en las mujeres cáncer.^[28] La cirugía bariátrica también rompió el círculo vicioso negativo con respecto al ejercicio al que se enfrentan los pacientes obesos, dado que la obesidad favorece la inactividad, lo que a su vez agrava la obesidad del paciente. Esto se revirtió con la cirugía bariátrica, lo que permitió un aumento significativo en la calidad de vida relacionada con la salud.^[10,28]

La cirugía bariátrica implica riesgos y presenta una tasa de complicaciones perioperatoria del 7 %.^[29] No obstante, la mayor limitación para la cirugía bariátrica es la falta de recursos, dado que la mayoría de los pacientes tienen una capacidad insuficiente. Es, por tanto, de suma importancia seleccionar a los pacientes que se pueden beneficiar más. No se previeron resultados favorables de la cirugía con un IMC inicial alto, pero las complicaciones, como insulina elevada/glucosa elevada, se vincularon a intervenciones quirúrgicas bariátricas con un desenlace terapéutico favorable.^[28]

Fármacos para el tratamiento de la obesidad

Orlistat es el único fármaco contra la obesidad ampliamente comercializado fuera de Estados Unidos.^[30,31] En 2013, dos nuevos medicamentos, fentermina/topiramato y lorcaserina, que también se comercializan en Estados Unidos y en otras partes del mundo para el tratamiento de la obesidad, no lograron obtener la autorización de comercialización en Europa debido a dudas en cuanto a su inocuidad.^[32,33] La Agencia Europea de Medicamentos ha recomendado la aprobación de la comercialización de dos nuevos medicamentos (naltrexona de liberación prolongada (LP)/bupropión de liberación prolongada y liraglutida) para el control del peso en adultos con sobrepeso u obesidad.^[26,34] La autorización plena para la comercialización en Europa requiere la adopción de la recomendación por parte de la Comisión Europea.^[26,34]

Orlistat: medicamento actual contra la obesidad

Orlistat es un inhibidor de la lipasa pancreática no competitivo, que se une a la lipasa en la luz intestinal. Reduce la hidrólisis, el metabolismo y la absorción de la grasa alimentaria.^[30] Orlistat es el único medicamento aprobado por la EMA para el control del peso a principios de 2015.^[2,31] Se recomienda prescribir orlistat solamente como parte de un plan global de tratamiento de la obesidad en adultos con un IMC de más de 28 kg/m² con morbilidades asociadas o un IMC de más de 30 kg/m².^[2,31] Los pacientes deben hacer una dieta levemente hipocalórica con abundante contenido de frutas y hortalizas y aproximadamente un 30 % de calorías grasas.^[31] La grasa se excreta en las heces y, si orlistat se toma junto con una dieta rica en grasas, pueden ocurrir efectos secundarios gastrointestinales. El mecanismo de acción de orlistat es periférico y produce una pérdida de peso moderada.^[29] En un metanálisis (n = 6.196 pacientes) de ensayos aleatorizados controlados en pacientes que recibían orlistat (120 mg tres veces al día), se demostró una pérdida media de peso un 2,9 % mayor que con placebo.^[30] Sin embargo, los niveles de recuperación del peso con orlistat y con placebo fueron similares.^[30] Si bien los beneficios de la pérdida de peso de orlistat pueden ser menores en pacientes con DT2,^[30] el estudio XENical en la prevención de la diabetes en sujetos obesos (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects, XENDOS) demostró que, en comparación con los cambios en el estilo de vida solamente, añadir orlistat a los cambios en el estilo de vida logró una mayor reducción en la incidencia de la DT2 en 4 años en pacientes con obesidad (IMC $\geq 30,0$ kg/m²) y un deterioro en la tolerancia a la glucosa (tras 4 años de tratamiento, la incidencia acumulada de DT2 fue del 9,0 % con placebo y del 6,2 % con orlistat, lo que corresponde a una reducción del riesgo del 37,3 % [$P = 0,0032$]).^[35]

Naltrexona LP/bupropión LP: opinión positiva del CHMP

Recientemente se ha recomendado la aprobación de la combinación de naltrexona LP/bupropión LP para el control del peso en pacientes adultos con sobrepeso u obesidad (diciembre de 2014), junto con una dieta hipocalórica y una mayor actividad física.^[26] Probablemente se recete a pacientes con un IMC superior a 30 kg/m² o de 27-30 kg/m² y comorbilidades, como DT2, hipercolesterolemia e hipertensión.^[26]

El cerebro regula el aporte y el gasto calórico y estos tienden a la conservación del peso.^[29] El valor gratificante intrínseco de los alimentos fomenta el consumo excesivo de alimentos y con el tiempo da lugar al aumento del peso. La combinación de naltrexona/bupropión se desarrolló para que afectara a dos áreas clave del cerebro que regulan el consumo homeostático de alimentos y el gasto calórico, así como las vías de recompensa asociadas con la comida.^[26,29] La naltrexona es un antagonista

del opioide μ . Está aprobada para el tratamiento de la adicción al alcohol y los opioides. La naltrexona reduce la gratificación que producen los alimentos sabrosos y no produce náuseas, con las que se la suele asociar. La monoterapia con naltrexona es insuficiente para producir una pérdida de peso fiable.^[29] El bupropión es un antidepresivo aprobado para ayudar en la deshabituación tabáquica y para el tratamiento de episodios depresivos mayores.^[26,29] La pérdida de peso es un efecto secundario frecuente en los pacientes tratados por depresión. El uso de bupropión (300-400 mg/día) durante 6 meses logró una pérdida de peso de 3 % a 5 % en comparación con el placebo en los pacientes que cumplieron el régimen de tratamiento.^[29]

La combinación de naltrexona y bupropión tiene efectos sinérgicos para incidir en la pérdida de peso. Se suministra en forma de comprimidos orales de liberación prolongada. Si tras 16 semanas no se ha logrado una pérdida de peso de más del 5 %, la recomendación es suspender el tratamiento.^[26]

En varios estudios clínicos, los pacientes tratados con la combinación de naltrexona LP/bupropión LP lograron una pérdida de peso clínicamente significativa mayor que los pacientes tratados con placebo.^[26] El estudio de investigación de la obesidad Contrave (Contrave Obesity Research, (COR-I) fue un estudio aleatorizado (1:1:1), con doble enmascaramiento, controlado con placebo en el que 1.742 pacientes recibieron 32 mg de naltrexona más 360 mg de bupropión (grupo de 32 mg) o bien 16 mg de naltrexona más 360 mg de bupropión (grupo de 16 mg) o comprimidos idénticos de placebo, dos veces al día durante 56 semanas.^[36] En total, el 50 % de los pacientes finalizó el estudio. El peso corporal disminuyó en aproximadamente un 6 % (grupo de 32 mg), 5 % (grupo de 16 mg) y 1 % (grupo de placebo).^[36] Aproximadamente un 83 % de los pacientes con el tratamiento combinado refirió eventos adversos, en comparación con un 69 % del grupo de placebo. El grupo de naltrexona/bupropión refirió náuseas, cefalea, estreñimiento, mareos, vómitos, sequedad bucal y sofocos con más frecuencia que el grupo de placebo. Se refirieron complicaciones psiquiátricas con una incidencia similar en todos los grupos.^[36] En el ensayo con doble enmascaramiento controlado con placebo llamado COR-II, a 1.496 pacientes se les asignó aleatoriamente, en una proporción de 2:1, al tratamiento combinado de naltrexona LP (32 mg/día) más bupropión LP (360 mg/día) o placebo durante un período de hasta 56 semanas.^[37] Al cabo de 56 semanas, se había producido una pérdida de peso significativamente mayor con naltrexona LP/bupropión LP que con placebo (6,4 % frente a 1,2 %)(**Figura 4**), con mejorías en varios parámetros cardiometabólicos (p. ej., PA, lípidos, insulina y sensibilidad a la insulina).^[37] Aproximadamente el 50 % de los participantes de cada grupo finalizó el ensayo. De los pacientes que recibían la combinación de naltrexona/brupropión, la mayoría se retiró como consecuencia de un acontecimiento adverso. No obstante, de los pacientes que recibían placebo, la mayoría abandonaron porque no habían perdido suficiente peso y retiraron la autorización.^[37] Los acontecimientos adversos derivados del tratamiento más frecuentes fueron náuseas (principalmente durante el período de aumento gradual de la dosis en las primeras 3 a 4 semanas), cefalea y estreñimiento.^[37]

La naltrexona y el bupropión cuentan con más de 25 años de datos de seguridad clínica y el perfil de los efectos secundarios fue coherente con su perfil de seguridad.^[37] Los acontecimientos adversos fueron leves o moderados y tuvieron lugar en las primeras etapas del tratamiento, durante el aumento de la dosis. Los resultados provisionales de un ensayo de seguridad cardiovascular en curso fueron tranquilizadores y se continúa vigilando la seguridad cardiovascular a largo plazo.^[26]

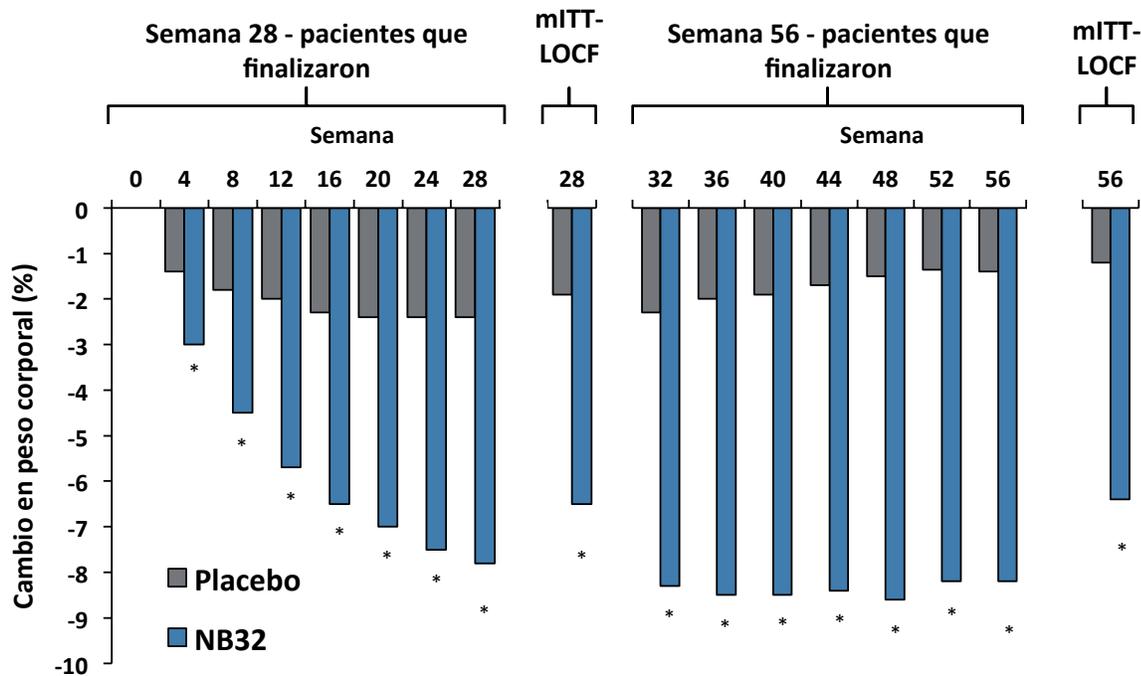


Figura 4. COR-II: pérdida de peso al cabo de 28 y 56 semanas con naltrexona LP/brupropión LP en pacientes que finalizaron el ensayo. LOCF = última observación proyectada; mITT = intención de tratar modificada; NB32 = naloxona de liberación prolongada (LP) 32 mg/día más bupropión LP 360 mg/día. * $P < 0,001$ frente a placebo. Adaptado de Apovian C.M., et al.^[37]

Liraglutida: opinión positiva del CHMP

La liraglutida es un agonista del receptor del GLP-1 (AR GLP-1) y análogo del GLP-1 que se utiliza en la actualidad para el tratamiento de la DT2; se administra por vía subcutánea una vez al día en dosis de 1,2 o 1,8 mg/día.^[38-40] La liraglutida tiene un efecto escaso salvo en presencia de hiperglucemia y el riesgo de hipoglucemia es muy bajo.^[40] La liraglutida a concentraciones más altas de 3,0 mg/día ha recibido recientemente la recomendación del Comité de Medicamentos de Uso Humano para su aprobación como tratamiento del control del peso crónico en adultos (enero de 2015).^[34]

El AR GLP-1 puede afectar a las vías que median la saciedad tanto periféricas como centrales.^[12] Los receptores del GLP-1 se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro, y hay indicios de que el GLP-1 y los AR GLP-1 pueden tener efectos centrales.^[12,41] Hay datos sólidos de que, tanto con el GLP-1 como con los antagonistas del GLP-1, el GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y el consumo de alimentos.^[12] Asimismo, hay datos que indican que las concentraciones circulantes de GLP-1 están reducidas en los pacientes obesos.^[12] Los AR GLP-1 incrementan la señalización de saciedad, ralentizan el vacío gástrico y disminuyen la motilidad intestinal, todo lo que contribuye a la pérdida de peso.^[12,40,41]

En un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, de 20 semanas de duración con una extensión de 2 años, se inscribieron 564 adultos obesos no diabéticos.^[38] A lo largo de todo el estudio, se aconsejó a los pacientes en cuanto a la dieta (aproximadamente 30 % de grasa, 20 % de proteína y 50 % de hidratos de carbono; un déficit de 500-kcal/día) y se les alentó a mantener o incrementar la actividad física. Tras un período inicial de 2 semanas, a los pacientes se les asignó aleatoriamente para la administración de una inyección subcutánea (con un inyector precargado) diaria de liraglutida (1,2; 1,8; 2,4 o 3,0 mg), que comenzaría con dosis de 0,6 mg/día y aumentaría en incrementos semanales de 0,6 mg (aumento gradual de la dosis), placebo u orlistat sin enmascaramiento (120 mg x 3).^[38,42]

Al cabo de un año, los pacientes tratados con 3,0 mg de liraglutida habían bajado, respectivamente, 5,8 kg y 3,8 kg más de peso que los que habían recibido placebo u orlistat. La pérdida de peso se mantuvo y se alcanzó una pérdida de peso de 7,8 kg desde la selección en un período de 2 años.^[38] La liraglutida también redujo significativamente el PA, así como la presión arterial sistólica y diastólica, si bien la frecuencia cardíaca fue ligeramente más elevada que con orlistat. Al final del año 2, a los pacientes tratados

con liraglutida les había disminuido la presión arterial sistólica media en 12,5 mm Hg.^[38] Fueron más los pacientes que refirieron episodios de náuseas y vómitos con 3,0 mg de liraglutida (53 %) que con placebo (8 %) u orlistat (7 %). Estos episodios fueron principalmente transitorios, de intensidad leve o moderada y tuvieron lugar durante el período de aumento gradual de la dosis. Hubo una asociación entre las náuseas/vómitos y la pérdida de peso con liraglutida.^[42] Después de 12 meses de tratamiento, la pérdida de peso de los pacientes tratados con 3,0 mg de liraglutida, que habían tenido al menos 1 episodio de náuseas/vómitos, fue de 9,2 kg, 2,9 kg más que los que no habían tenido ningún episodio. Sin embargo, las náuseas y los vómitos no son el único mecanismo detrás de la pérdida de peso inducida por liraglutida, ya que los pacientes que no tuvieron náuseas/vómitos igualmente bajaron una cantidad de peso significativamente mayor que los pacientes que recibieron placebo u orlistat (4,2 kg y 2,3 kg, respectivamente).^[42] Al final del estudio, la prediabetes se había reducido más de un 50 % con liraglutida y las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas y la hemoglobina glucosilada también habían disminuido. El colesterol de lipoproteínas de alta densidad aumentó significativamente y el de lipoproteínas de baja densidad fue similar al de los niveles de los pacientes tratados con orlistat.^[38]

Mantener la pérdida de peso a largo plazo supone un problema para el tratamiento contra la obesidad. El estudio aleatorizado de mantenimiento llamado SCALE^[39] fue un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, de 56 semanas de duración, que examinó la eficacia de la liraglutida para mantener la pérdida de peso lograda con una dieta hipocalórica (1.200-1.400 kcal/día).^[39] Los pacientes tenían que bajar más del 5 % de su peso corporal con una dieta hipocalórica durante el período inicial variable (de 4 a 12 semanas). Se les asignó un tratamiento con liraglutida (n=212) o placebo (n=210), se les indicó una dieta con un déficit de 500 kg/día y se les alentó a hacer ejercicio. La liraglutida se inició con una dosis de 0,6 mg/día, con incrementos semanales hasta llegar a una dosis final de 3,0 mg/día. Al final del período de doble enmascaramiento, los pacientes que recibían 3 mg/día de liraglutida habían bajado un 6,2 % más de peso tras la dieta hipocalórica, en comparación con una pérdida media de 0,2 % con el placebo (**Figura 5**).^[39] Los pacientes tratados con liraglutida lograron una pérdida de peso media absoluta de 6,0 kg en comparación con 0,1 kg en el caso de los pacientes que recibieron placebo. Un porcentaje mayor de pacientes tratados con liraglutida (81,4 %) mantuvo la reducción superior al 5 % del peso inicial lograda durante el período inicial con dieta hipocalórica que los que recibieron placebo (48,9 %). Los pacientes de ambos grupos comenzaron a recuperar peso durante el período de 12 semanas de seguimiento sin medicación, lo que pone de manifiesto que los regímenes para bajar de peso deben ser de larga duración para mantener la pérdida de peso.^[39] Se produjeron trastornos gastrointestinales con mayor frecuencia en el grupo tratado con liraglutida (74 %) que en el grupo que recibió placebo (45 %). La mayoría de los abandonos por eventos adversos (11/18) en el grupo de liraglutida se debieron a trastornos gastrointestinales, comenzando la mayoría en las primeras 4 semanas del estudio.^[39] Este estudio demuestra la eficacia de la liraglutida en una dosis de 3.0 mg/día, combinada con dieta y ejercicio, para mejorar y mantener una pérdida de peso clínicamente significativa. Además, la liraglutida mejoró varios factores de riesgo cardiovascular, entre ellos el PA, la glucosa plasmática en ayunas, la presión arterial sistólica y el nivel de proteína C-reactiva de alta sensibilidad.^[39]

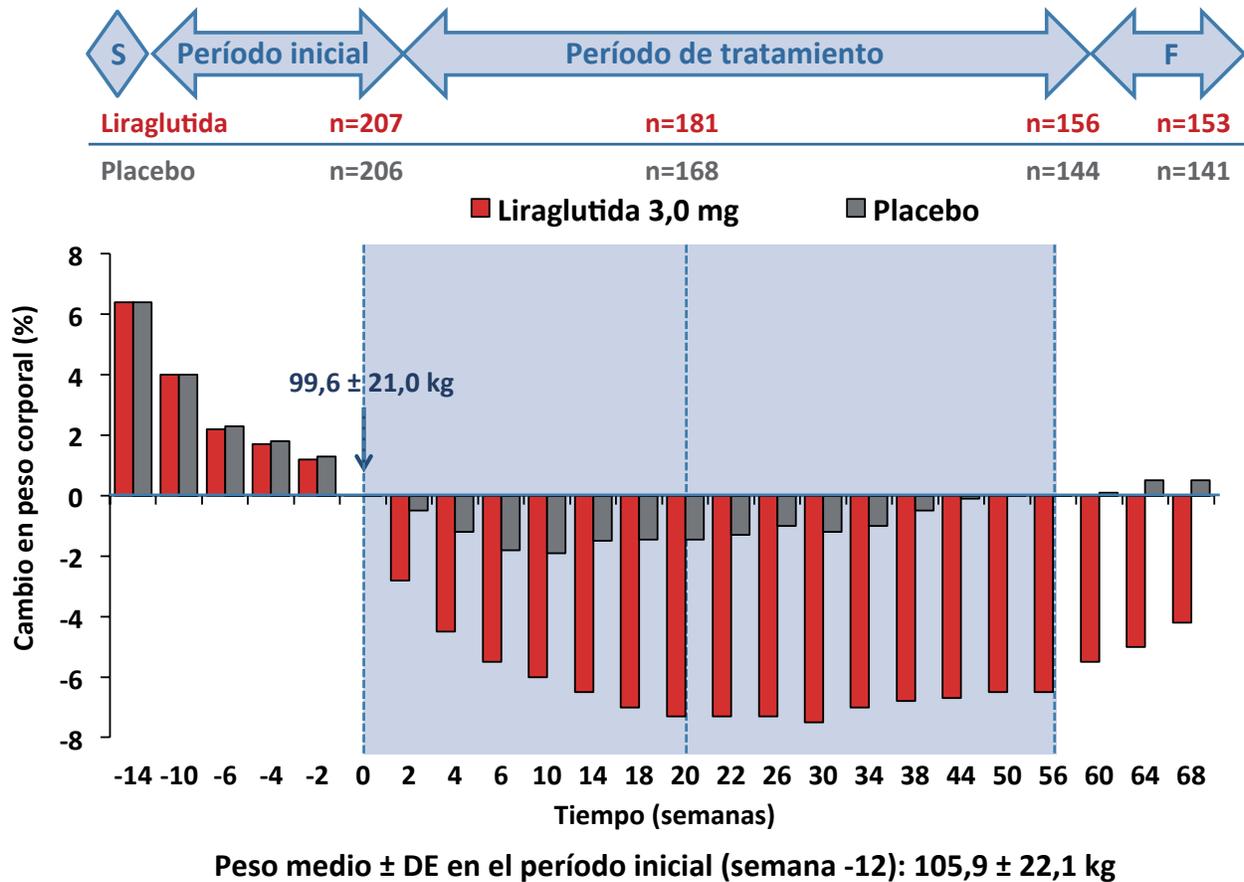


Figura 5. Efectos de la liraglutida en el peso corporal tras una dieta hipocalórica en adultos obesos. Los datos de peso corporal representan las medias observadas ± la desviación estándar (DE) de pacientes que acudieron a todas las visitas programadas. F = período de seguimiento; S = período de selección. Adaptado de Wadden T.A., et al.^[39]

Hay otros AR GLP-1 en desarrollo y la exanatida se considera el más avanzado en ensayos clínicos después de la liraglutida.^[43] En la actualidad, se están investigando otras posibilidades para estimular la liberación de GLP-1 de las células L del tubo digestivo, particularmente del colon. Las dietas con gran contenido de fibras reducen el apetito y hacen bajar de peso, pero el cumplimiento es deficiente debido a los efectos secundarios gastrointestinales. Las bacterias intestinales del colon producen ácidos grasos de cadena corta a partir de la fibra alimentaria y estimulan la liberación de GLP-1. En un estudio aleatorizado, controlado, de 24 semanas, con 60 pacientes adultos con sobrepeso, la administración de 10 g/día de inulina propionato de etilo redujo significativamente el aumento de peso.^[44] Este estudio, además, respalda la hipótesis de que los nutrientes y ácidos grasos de cadena corta aumentan la secreción de GLP-1 en el intestino delgado distal, lo que aumenta la saciedad y provoca la pérdida de peso.^[44] Al impedir que el propionato se absorba en el intestino delgado por unirse a la inulina, se activa la secreción de GLP-1 en el colon y aumenta la saciedad.^[44]

Fentermina/topiramato: se deniega la autorización de comercialización en Europa

La fentermina induce la liberación de norepinefrina en el hipotálamo y suprime el apetito. No se entiende totalmente cuál es el mecanismo de acción del topiramato, pero se cree que aumenta el uso de energía y reduce la eficiencia energética y el apetito.^[32] Los preocupantes efectos adversos a largo plazo de tipo cardiovascular, psiquiátrico (depresión y ansiedad) y cognitivo (problemas de memoria y atención) y los efectos nocivos para los fetos tuvieron como resultado que se denegara la autorización de comercialización.^[32]

Lorcaserina: se retira la autorización de comercialización en Europa

La lorcaserina es un agonista del receptor 2C de la serotonina, que aumenta la saciedad y reduce el consumo de alimentos.^[33] Las inquietudes sobre la posible vinculación con el cáncer con el uso a largo plazo, los trastornos psiquiátricos (depresión) y las valvulopatías llevaron a la opinión de que los beneficios no superaban los riesgos y la empresa retiró la solicitud.^[33]

Resumen

El sobrepeso y la obesidad continúan aumentando a pesar de la constante publicidad sobre las implicaciones para la salud a largo plazo y los costes tanto para el individuo como para la sociedad. La obesidad es una enfermedad crónica y bajar de peso y posteriormente mantener la reducción de peso resulta sumamente difícil, especialmente cuando la dieta y el ejercicio son el tratamiento de primera línea y el apoyo farmacológico es limitado. Para la obesidad morbosa, la cirugía bariátrica resulta eficaz pero es costosa y lamentablemente no se ofrece en todas partes debido a la falta de recursos.

La farmacoterapia se puede usar como complemento de un programa de intervención en el estilo de vida, que incluya componentes nutricionales, conductuales y de actividad física. En Europa, el único medicamento comercializado contra la obesidad es orlistat; este fármaco presenta problemas de tolerabilidad a una proporción sustancial de pacientes obesos. Es probable que la farmacoterapia para bajar de peso se amplíe en Europa en 2015 con 2 compuestos nuevos: la combinación de naltrexona LP/brupropión LP y la liraglutida. Ambos medicamentos eliminan el apetito y mejoran la capacidad del paciente de seguir una dieta hipocalórica, por lo que se logra una pérdida de peso significativamente mayor que la que se logra solo con la intervención en el estilo de vida.

Los tratamientos farmacológicos que no consigan que el paciente baje un 5 % o más del peso corporal tras 12 semanas a la dosis máxima debe interrumpirse y se debe utilizar otro medicamento, en el caso de que exista. Los medicamentos contra la obesidad ayudan a bajar de peso y evitan recuperarlo con el paso del tiempo. Los pacientes con complicaciones relacionadas con la obesidad son los que suelen beneficiarse más de la farmacoterapia y, por lo general, requieren tratamiento a largo plazo.

Bibliografía

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Updated January 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> Accessed February 6, 2015.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Obesity: identification, assessment and management of overweight and obesity in children, young people and adults (NICE clinical guideline 189). November 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg189> Accessed January 08, 2015.
3. The McKinsey Global Institute. Overcoming obesity: an initial economic analysis. Executive summary. November 2014. www.mckinsey.com/mgi Accessed January 8, 2015.
4. European Association for the Study of Obesity. Obesity perception and policy: multi-country review and survey of policymakers 2014. http://easo.org/wp-content/uploads/2014/05/C3_EASO_Survey_A4_Web-FINAL.pdf Accessed January 8, 2015.
5. Bays HE. Adiposopathy is "sick fat" a cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(25):2461-2473.
6. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102-S138.
7. van Bloemendaal L, ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol*. 2014;221(1):T1-16.
8. Suzuki K, Jayasena CN, Bloom SR. The gut hormones in appetite regulation. *J Obes*. 2011;2011:528401.

9. Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, Shillito JC, Bloom SR. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J*. 2010;57(5):359-72.
10. Guyenet SJ, Schwartz MW. Clinical review: Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):745-755.
11. Kushner RF. Clinical assessment and management of adult obesity. *Circulation*. 2012;126(24):2870-2877.
12. Holst JJ. Incretin hormones and the satiation signal. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(9):1161-1168.
13. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012;61(2):364-371.
14. Meloni AR, Deyoung MB, Lowe C, Parkes DG. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic beta-cells: mechanism and glucose dependence. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(1):15-27.
15. National Heart, Lung, and Blood Institute. Managing overweight and obesity in adults: systematic evidence review from the obesity expert panel. <http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/obesity-evidence-review> Accessed January 14, 2015.
16. Seger JC, Horn DB, Westman EC, et al. Obesity algorithm, presented by the American Society of Bariatric Physicians. <http://www.asbp.org/obesityalgorithm.html> Accessed January 14, 2015.
17. Garvey WT. New tools for weight-loss therapy enable a more robust medical model for obesity treatment: rationale for a complications-centric approach. *Endocr Pract*. 2013;19(5):864-874.
18. Daniel S, Soleymani T, Garvey WT. A complications-based clinical staging of obesity to guide treatment modality and intensity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(5):377-388.
19. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(3):289-295.
20. Padwal RS, Pajewski NM, Allison DB, Sharma AM. Using the Edmonton obesity staging system to predict mortality in a population-representative cohort of people with overweight and obesity. *CMAJ*. 2011;183(14):E1059-E1066.
21. Washburn RA, Szabo AN, Lambourne K, et al. Does the method of weight loss effect long-term changes in weight, body composition or chronic disease risk factors in overweight or obese adults? A systematic review. *PLoS One*. 2014;9(10):e109849.
22. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;312(9):923-933.
23. Johansson K, Neovius M, Hemmingsson E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(1):14-23.
24. Lean M, Brosnahan N, McLoone P, et al. Feasibility and indicative results from a 12-month low-energy liquid diet treatment and maintenance programme for severe obesity. *Br J Gen Pract*. 2013;63(607):e115-e124.
25. Jolly K, Lewis A, Beach J, et al. Comparison of range of commercial or primary care led weight reduction programmes with minimal intervention control for weight loss in obesity: lighten Up randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;343:d6500.
26. European Medicines Agency. Mysimba recommended for approval in weight management in adults. December 19, 2014. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/12/news_detail_002240.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 Accessed January 8, 2015.
27. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA*. 2014;311(1):74-86.
28. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219-234.

29. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res.* 2014;84:1-11.
30. Carter R, Mouralidarane A, Ray S, Soeda J, Oben J. Recent advancements in drug treatment of obesity. *Clin Med.* 2012;12(5):456-460.
31. European Medicines Agency. Orlistat summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000854/WC500024120.pdf Accessed January 08, 2015.
32. European Medicines Agency. Refusal of the marketing authorisation for Qsiva(phentermine/topiramate). February 21, 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002350/WC500139215.pdf Accessed January 8, 2015.
33. European Medicines Agency. Withdrawal of the marketing authorisation application for Belviq (lorcaserin). May 30, 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143811.pdf Accessed January 8, 2015.
34. European Medicines Agency. Saxenda recommended for approval in weight management in adults. January 23, 2015. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/01/news_detail_002255.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 Accessed February 6, 2015.
35. [Torgerson JS](#), [Hauptman J](#), [Boldrin MN](#), [Sjöström L](#). XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27(1):155-161.
36. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al; COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376(9741):595-605.
37. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(2):935-943.
38. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(6):843-854.
39. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(11):1443-1451.
40. Lund A, Knop FK, Vilsboll T. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: differences and similarities. *Eur J Intern Med.* 2014;25(5):407-414.
41. Hunter K, Holscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neurosci.* 2012;13:33.
42. Lean ME, Carraro R, Finer N, et al. Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(5):689-697.
43. Kim GW, Lin JE, Blomain ES, Waldman SA. Antiobesity pharmacotherapy: new drugs and emerging targets. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(1):53-66.
44. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut.* 2014 Dec 10. [Epub ahead of print]

Abreviaturas

AgRP	=	Péptido relacionado con la proteína aguti
CART	=	Transcripción regulada por la cocaína y la anfetamina
CHMP	=	Comité de Medicamentos de Uso Humano (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CVP	=	Cardiovasculopatía
DT2	=	Diabetes de tipo 2
EMA	=	Agencia Europea de Medicamentos
EOSS	=	Sistema de Estadificación de la Obesidad de Edmonton (Edmonton Obesity Staging System)
GLP-1	=	Péptido-1 relacionado con el glucagón
IMC	=	Índice de masa corporal
LP	=	Liberación prolongada
NICE	=	Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (Institute for Health and Care Excellence)
NPY	=	Neuropéptido Y
PA	=	Perímetro abdominal
POMC	=	Proopiomelanocortina
SNC	=	Sistema nervioso central

Cláusula de exención de responsabilidad

Este documento es solo para fines educativos. No se otorgará ningún crédito de Formación Médica Continuada (CME) por leer los contenidos de este documento. Para participar en esta actividad, acceda a: <http://medscape.org/clinicalupdate/obesity-pandemic>

Si tiene alguna duda relacionada con el contenido de esta actividad, póngase en contacto con el proveedor de esta actividad educativa en CME@webmd.net.

Para obtener asistencia técnica, póngase en contacto con CME@medscape.net

La actividad educativa presentada más arriba puede incluir situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que se describen en esas situaciones son ficticios y no se pretende establecer ni se debe inferir ninguna relación con pacientes reales.

El material aquí presentado no refleja necesariamente las opiniones de WebMD Global, LLC, o de las empresas que patrocinan los programas educativos en medscape.org. Estos materiales pueden comentar productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos para su uso en Europa y para usos no recogidos en la ficha técnica de productos aprobados. Antes de utilizar cualquiera de los productos terapéuticos que aquí se comentan, se debe consultar a un profesional de la salud cualificado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de tratar a pacientes o aplicar cualquiera de las terapias que se describen en esta actividad educativa.