

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



Vol. 26, No. 1, 1997 [ver índice]

## TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA OBESIDAD MORBIDA

Dr. Sergio Guzmán Bondik  
Profesor Titular  
Depto. de Cirugía Digestiva  
Pontificia Universidad Católica de Chile

La obesidad es una enfermedad crónica que requiere un tratamiento de por vida. El tratamiento de la obesidad ha sido orientado fundamentalmente a la búsqueda de estrategias dirigidas a la disminución de la ingesta alimentaria y al aumento del gasto energético. Para este efecto se han considerado cinco pilares como bases del tratamiento, que son dietoterapia, terapia conductual, ejercicio, fármacos y por último la cirugía, reservada a un grupo especial de pacientes con IMC mayor de 40 kg/m<sup>2</sup>.

Cuando los pacientes disminuyen de peso utilizando como tratamiento la dieta, manejo conductual y ejercicio, ya sea como monoterapia o en combinación, las recidivas son frecuentes. Los resultados del tratamiento a 5 años plazo señalan que al final de la terapia menos del 10% de los pacientes han mantenido el descenso de peso. Por esta razón ha sido necesario adicionar fármacos al tratamiento, con el objetivo de mejorar los resultados a largo plazo.

Es necesario recordar que se considera éxito de tratamiento en la obesidad una disminución de al menos un 10% del peso inicial en pacientes con IMC menor a 40 kg/m<sup>2</sup>. Existen estudios que indican que una disminución de peso mayor a un 10% del peso inicial es difícil de mantener a largo plazo, ya que una pérdida de peso agresiva tiene alta tasa de fracaso en el tiempo. Sería un error pretender que todo paciente obeso alcance un peso ideal.

### Uso de drogas en la obesidad

En primer lugar, cada paciente debe ser analizado en forma profunda antes de iniciar su tratamiento, lo que significa conocer en detalle su historia clínica, antecedentes mórbidos e historia alimentaria, además de un estudio de laboratorio que contemple parámetros bioquímicos, hematológicos, hormonales, cardiológicos, metabólicos y psicológicos. Esto nos permite tener un diagnóstico exacto de cada caso, con el objetivo de desarrollar un plan terapéutico integral e individual, basado en una intervención nutricional, ejercicio y modificaciones conductuales, que se verán apoyadas con un tratamiento farmacológico. El uso de drogas en forma aislada no está justificado. Se considera prudente que los fármacos deben ser indicados por profesionales médicos especialistas, cuando las medidas terapéuticas no farmacológicas hayan fracasado, en pacientes con IMC mayor a 27,8 kg/m<sup>2</sup>,

Por tratarse de una enfermedad crónica, deberían utilizarse principios similares a los usados en el tratamiento de la hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipidemia, empleando medicamentos seguros y eficaces, que puedan ser indicados a largo plazo, ya que la suspensión del tratamiento farmacológico en la mayoría de los pacientes se asocia a recuperación del peso perdido.

La droga ideal para bajar de peso sería aquella que aumenta el efecto de saciedad que produce el alimento en sí, que aumenta la termogénesis, que tenga una acción predecible en la disminución de peso, que mantenga la pérdida de peso obtenida y que tenga un perfil aceptable de efectos colaterales.

## Medicamentos anorexígenos

Los principales agentes anorexígenos y sus potenciales contraindicaciones se muestran en las Tablas 1 y 2.

<b>Tabla 1.</b>			
<b>Medicamentos anorexígenos</b>			
Nombre genérico		DEA esquema*	Dosis máximas diarias
Agentes noradrenérgicos	Benfetamina	III	150 mg
	Fendimetrazina	III	210 mg
	Dietilpropion	IV	75 mg
	Fentermina	IV	37,5 mg
	Mazindol	IV	3 mg
	Fenilpropanolamina	OTC	75 mg
Agentes serotoninérgicos	Fenfluramina	IV	120 mg
	Dexfenfluramina	IV	30 mg
	Fluoxetina		60 mg
	Efedrina/cafeína		60/600 mg

\* DEA: Drug Enforcement Agency (USA).

<b>Tabla 2</b>
<b>Potenciales contraindicaciones del uso de medicamentos anorexígenos</b>
- IMC < 27,8
- Edad < 18 años > 60 años
- Embarazo o lactancia (contraindicados absolutamente)
- Uso frecuente de otros agentes anorexígenos
- Hipertensión no controlada (sistólica >165 ó diastólica >100 mmHg)
- Enfermedad cardiaca no controlada
- Glaucoma no controlado
- Insuficiencia renal o hepática
- Historia de abuso de drogas
- Uso frecuente de fármacos antidepresivos (litio, fluoxetina,

inhibidores de MAO)
- Historia de enfermedad maníaco depresiva o depresión mayor
- Hipertensión pulmonar
- Anestesia general en las últimas 2 semanas

### **Anorexígenos catecolamínicos.**

La anfetamina, que fue el primer agente noradrenérgico, interactúa en los ejes de neurotransmisores de la norepinefrina, epinefrina y dopamina. Tiene serias desventajas por su potencial riesgo de abuso, al igual que la metanfetamina y fenmetrazina, por lo cual ellos no están indicados en el tratamiento de la obesidad. A través de manipulación química de la cadena lateral del anillo estructural de la anfetamina se han originado drogas que estimulan la descarga de norepinefrina, con bajo riesgo de estimulación del sistema nervioso central y abuso, pero que han mantenido su poder anorexígeno. Dietilpropión y fentermina son derivados de la B -fenetilamina. Mazindol, un componente tricíclico, bloquea la recaptación de norepinefrina. Las drogas noradrenérgicas producen pérdida de peso por disminución de la ingesta alimentaria vía estimulación hipotalámica.

Los agentes noradrenérgicos han sido usados por más de 20 años. El consenso de revisiones sobre su acción a corto y largo plazo es que provocan significativas, aunque pequeñas, pérdidas de peso en relación a placebo. Todos los agentes noradrenérgicos tienen un perfil similar de efectos tales como insomnio, sequedad bucal y nerviosismo, que ceden generalmente a la segunda semana. Su uso conjunto con inhibidores de MAO está contraindicado, ya que puede inducir crisis hipertensivas y exacerbar el glaucoma. Especial precaución se debe tener en pacientes hipertensos, aunque se podrían utilizar si la presión arterial está controlada con medicación. Se sugiere no usar en pacientes coronarios o con arritmia cardíaca.

Fenilpropanolamina es un agente noradrenérgico alfa 1, clasificado por la FDA como posiblemente efectivo en el tratamiento para bajar de peso y que se vende sin receta retenida ni receta cheque, a diferencia de los otros agentes noradrenérgicos. Se utiliza como supresor del apetito y también como descongestionante. Los estudios demuestran que tiene menos efecto anorexígeno que los otros fármacos de esta línea. Se ha demostrado una leve alza de las cifras tensionales, por lo cual no se recomienda en pacientes hipertensos ni cardíacos, así como no es recomendable exceder la dosis de 75 mg diarios. Este fármaco no debería ser usado en combinación con otros agentes simpaticomiméticos, porque ello podría aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico.

### **Anorexígenos serotoninérgicos**

La fenfluramina y dexfenfluramina aumentan la descarga del neurotransmisor serotonina desde las células del cerebro y también inhiben su recaptación. Actúan en el hipotálamo disminuyendo la ingesta alimentaria, por estimular la saciedad. La fenfluramina es una mezcla racémica y la forma dextro (dexfenfluramina) parece ser la forma activa en la

supresión del apetito.

Los efectos colaterales son diferentes a los de las drogas noradrenérgicas, observándose en algunos casos diarrea y aumento de movimientos intestinales. La dexfenfluramina podría ocasionar somnolencia que desaparece con el tiempo y también se han asociado cuadros depresivos, especialmente si se suspende en forma abrupta.

Existen dos complicaciones que producen preocupación. La primera es que su empleo se ha asociado a hipertensión pulmonar primaria (un caso en un millón de pacientes tratados), que puede ser reversible. La segunda es una potencial neurotoxicidad de la dexfenfluramina, que se demostró en monos y ratas utilizando dosis elevadas (5 y 10 mg/kg), no habiéndose comunicado con dosis más bajas, las cuales aún eran mayores que su equivalente en humanos.

### **Fluoxetina.**

Desarrollada para el tratamiento de la depresión, bloquea la recaptación de serotonina. Aunque la FDA no acepta su indicación para bajar de peso, se ha demostrado una significativa pérdida de éste en dosis de 60 mg/día, comparada con placebo, en 6 meses de tratamiento. Sin embargo hubo una recuperación del peso perdido en un subgrupo de pacientes a pesar de mantener la medicación, por lo que parecería beneficioso sólo para algunos individuos. La fluoxetina parece ser una droga segura, aceptable para el uso a largo plazo en el manejo de la obesidad, aunque estaría contraindicada en pacientes con síndrome maníaco depresivo.

### **Terapia farmacológica combinada.**

En 1992 Weintraub demostró que la medicación combinada de fenfluramina y fentermina tenía ventajas farmacológicas y clínicas. La combinación tiene menos efectos colaterales, ya que éstos son opuestos: fentermina tiende a causar insomnio y constipación, mientras que fenfluramina produce somnolencia y aumento de movimientos intestinales. En el estudio se utilizaron 60 mg de fenfluramina y 15 mg de fentermina al día, y hubo una pérdida de peso de 14 kg en 6 meses, comparados con 6 kg del grupo tratado con placebo. Los efectos colaterales fueron más frecuentes en las primeras 4 a 6 semanas y luego disminuyeron. Todos los pacientes recibieron educación nutricional, tratamiento conductual y recomendaciones de ejercicios. En un seguimiento de 3,5 años de terapia combinada continua, los pacientes han logrado mantener la pérdida de peso, la cual no se observa al suspender el tratamiento.

### **Medicamentos termogénicos**

Es sabido que el sistema nervioso simpático juega un importante papel en la regulación de la ingesta energética y del gasto energético. Por lo tanto, el simpático ofrece la posibilidad de una doble intervención terapéutica dirigida a perder peso en pacientes obesos. Las diferencias en la respuesta termogénica a los alimentos pueden ser explicadas por la diferente capacidad de activar el sistema simpático adrenal. Un bajo gasto energético es una manifestación de la predisposición a la obesidad genéticamente determinada, que podría deberse a una baja

actividad simpática.

La estimulación farmacológica del sistema simpático, que disminuye el apetito y aumenta el gasto energético, puede producirse a través de la estimulación de los subtipos de receptores beta 1, 2 y 3. Durante el tratamiento crónico, el efecto mediado por beta 3 puede predominar, debido al fenómeno de down regulation de los receptores beta 1 y 2.

### **Efedrina-cafeína.**

La efedrina disminuye la grasa corporal disminuyendo el apetito y estimulando el gasto energético y oxidación grasa. Este efecto es mediado por receptores adrenérgicos beta 1, 2 y 3. La cafeína potencia el efecto termogénico producido por la efedrina.

Esta combinación ha sido estudiada por Astrup en un grupo de pacientes, que demostraron perder peso en forma significativamente mayor que placebo o efedrina o cafeína solas. La combinación detiene el efecto antihipertensivo de la pérdida de peso inducida por la dieta, pero este efecto es transitorio. Luego de ocho semanas de tratamiento, la disminución de presión arterial es igual en los grupos tratado y con placebo. Esta combinación previene la caída del colesterol HDL asociado con la pérdida de peso. La combinación parece tener un efecto antiobesidad durante un tratamiento por seis meses y puede prevenir la recidiva (6-12 meses). Es necesario contar con estudios con seguimiento a mayor plazo.

### **Fármacos beta 3 adrenérgicos**

Los receptores beta 3 adrenérgicos se encuentran especialmente en el tejido adiposo pardo. Están involucrados en la lipólisis, pero tienen baja afinidad por las catecolaminas. Una actividad baja del receptor beta-3 adrenérgico puede producir obesidad por disminución de la termogénesis en los tejidos adiposos blanco y pardo, disminución de la lipólisis y contribuir a la obesidad visceral.

En los adultos se han observado células adiposas similares a tejido adiposo pardo a lo largo de los vasos sanguíneos en el abdomen y tórax. El fármaco beta-3 agonista debe ser capaz de transferir los depósitos grasos del tejido adiposo blanco por combustión en el tejido adiposo pardo, y por lo tanto revertir la obesidad. El tratamiento en roedores ha mostrado aumento de la termogénesis, que podría deberse a una proliferación mitocondrial, incluyendo la síntesis de la proteína no acoplada mitocondrial única en el tejido adiposo pardo, sin afectar la ingesta o la masa magra.

El tratamiento con agonistas beta-3 en humanos aumenta la lipólisis, disminuye el peso corporal y causa un marginal aumento del gasto energético de reposo. En algunos estudios se obtuvo una mejoría de la tolerancia a la glucosa o sensibilidad a la insulina, sugiriendo la posibilidad de la presencia del receptor beta-3 en músculo. Los agonistas beta-3 se unen al receptor que se encuentra en la membrana plasmática del tejido adiposo blanco y pardo para activar la adenilciclase y aumentar la producción de AMPc. Resultado de esta interacción es una activación de la termogénesis de los adipocitos pardos, oxidación de ácidos grasos libres como combustible y activación de la lipólisis en los adipocitos blancos, que descargan ácidos

grasos libres dentro de la circulación para suministrar de combustible para el aumento de la termogénesis en los adipocitos pardos.

## **Fármacos en desarrollo**

### **Sibutramina**

Es un novedoso agente farmacológico que debe su efecto a dos metabolitos, uno que inhibe la recaptación de serotonina y otro que inhibe la recaptación de norepinefrina, pudiendo tener ventajas similares al tratamiento combinado. Se ha demostrado disminución de peso en forma dosis dependiente a través de una reducción de la ingesta alimentaria por aumentar la saciedad y por incremento del gasto energético por aumento de la termogénesis.

La dosis óptima parece ser 10 ó 15 mg una vez al día. Se ha observado que mejoría del perfil lipídico y del control glicémico de los pacientes. Los efectos colaterales fueron constipación, sequedad bucal, insomnio y anorexia. También se asocia a un leve aumento de la presión arterial y frecuencia cardiaca, que fue bien tolerada en las dosis estudiadas.

### **Leptina.**

Un gran interés causó la publicación de los trabajos de leptina de los Drs. Friedman, Collins y Campfield en la revista Science de julio de 1995, por la posibilidad de contar con una nueva herramienta terapéutica para el tratamiento de la obesidad. La leptina es una proteína secretada por el tejido adiposo, que actúa como un sensor periférico de la adiposidad, en relación con el centro regulador del peso corporal en el hipotálamo. La administración de leptina en animales produce reducción del consumo de alimentos, aumento del gasto energético, del consumo de oxígeno, de la temperatura corporal y de la actividad locomotora, disminución de peso (40% en 33 días) y del porcentaje de grasa corporal, junto a caída de los niveles de glucosa e insulina. La leptina es efectiva en el ratón ob/ob, pero también en el ratón normal con obesidad inducida por la dieta.

Estudios de niveles séricos de leptina en humanos obesos indican que habrían subgrupos de pacientes con niveles de leptina bajos, altos y normales. Esto sugiere que habrían individuos obesos que no producen leptina, ya sea por defecto genético o defecto local en el tejido adiposo. Otros tendrían alteración a nivel de receptor y postreceptor. También se está estudiando la interacción de leptina con insulina y con péptidos, como el neuropéptido Y que es un potente orexígeno.

### **Orlistat.**

Es un inhibidor de la lipasa pancreática que disminuye la hidrólisis de triglicéridos en intestino y la absorción de grasa. Existe preocupación respecto de la disminución de la absorción de vitaminas liposolubles y síntomas gastrointestinales, derivados del uso de este tipo de fármacos.

### **Otros fármacos en estudio.**

- a) Inhibidores del vaciamiento gástrico: clorocitrato, CCK.
- b) Bloqueadores de la digestión de carbohidratos: acarbosa, AO - 128
- c) Bloqueador de la digestión de lípidos: tetrahidrolipstatina
- d) Estimulador de oxidación lipídica: RO 220654
- e) Termogénicos: B - agonistas BRL 26380A

## Conclusiones

Es importante hacer saber a la población que el tratamiento mágico para la obesidad no existe y que por esta razón deberíamos hablar de tres categorías de medicamentos:

- 1) aquellos realmente efectivos para el tratamiento de la obesidad, con suficientes estudios científicos que avalan su uso;
- 2) aquellos que no sirven, por no haberse demostrado hasta ahora un efecto beneficioso (derivados del cromo, aplicaciones locales de rayos infrarojos, aplicaciones locales de diferentes tipos de gel y hierbas, entre otros);
- 3) aquellos que son nocivos para el ser humano y cuyo uso está proscrito por sus efectos colaterales (anfetaminas).

Por otra parte, es necesario considerar que existen una serie de barreras al uso de fármacos en obesidad:

- 1) Percepción errónea del público y de los profesionales de que la obesidad es un desorden debido a carencia de fuerza de voluntad.
- 2) Creencia equivocada de que la recuperación de peso luego de la suspensión del medicamento indica falla de la droga (se espera que la droga cure la obesidad).
- 3) Falta de estudios controlados a largo plazo
- 4) Metas de tratamiento poco reales (por ejemplo intentar el peso ideal).

La obesidad es una enfermedad crónica con serias pero evitables consecuencias, lo que hace necesario un apropiado manejo a largo plazo. La farmacoterapia tiene un importante papel en la mantención de la pérdida de peso, aunque debe formar parte de un tratamiento integral.

Actualmente están siendo estudiados medicamentos con pocos efectos colaterales y con diferentes mecanismos de acción, que pueden mejorar los resultados del tratamiento de la obesidad a largo plazo. Una selección apropiada de los medicamentos y un seguimiento riguroso son importantes para el éxito final de dicho tratamiento.

## Referencias escogidas

- 1) Obesity New Directions in Assessment and Management. Edited by Theodore B. Van Itallie and Artemis P. Simopoulos. Copyright 1995 by the Charles Press, Publishers, Inc.
- 2) Spitz A., Heymsfield S., Blank R. Drug Therapy for obesity: Clinical Considerations. *Endocrine Practice* 1995; 1: 274-279.
- 3) Bray G. Use and Abuse of Appetite suppressant Drugs in the treatment of obesity. *Annals of Internal Medicine* 1993; 119: 707-714.
- 4) Massachusetts Medical Society Committee on Nutrition. Obesity treatment using drug therapy. White Paper April 17, 1996.
- 5) Considine R., Sinha M., Heimann L., Kriangrimas A., Stephens T., Nyce M., Ohannesian J., Marco C., Mckee L., Bauer T and Caro J. Serum Immunoreactive - Leptin Concentrations in normal - weight and obese humans. *N. Engl J. Med* 1996; 334: 242-5.
- 6) Campfield L. A., Smith F.J., Guisez Y, Devos R. Burn P. Recombinant mouse Ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269; 546-9.
- 7) Maiz G., Kehr J., Grekin C., Reyes E., Charlin V., Fernández P., Manrique M., Velasco N. Drogas Anorexígenas en el tratamiento de la Obesidad *Rev.Med Chile* 1995; 123: 637-640.