

# TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

*Walmir Ferreira Coutinho*

## Introducción

En el tratamiento farmacológico de la obesidad han sido aplicados hasta el día de hoy, numerosos medicamentos, sin que ninguno haya sido capaz de demostrar una relación beneficio/riesgo favorable. Como dato epidemiológico la obesidad es considerada actualmente como una pandemia de la humanidad por haberse generalizado en todas las poblaciones del planeta. Es también una plataforma a padecer otras patologías que se estudian en otros capítulos. Es importante un tratamiento serio y bien fundamentado con pruebas analíticas, para conocer de forma específica en cada uno de los pacientes obesos su estado fisiológico y bioquímico molecular. Cada paciente debe recibir un tratamiento específico para la causa originaria de su enfermedad que cursa con un acopio de las reservas energéticas del organismo en forma de grasa.

Los fármacos, según su estructura molecular o naturaleza son productos químicos, orgánicos o inorgánicos. Son orgánicos los nuevos medicamentos de síntesis orgánica y las vitaminas; y entre los inorgánicos los compuestos metálicos y los iones minerales solubles a dosis terapéuticas. Son medios para corregir el metabolismo, los defectos moleculares, y los carenciales del enfermo obeso. La etiología de la obesidad es multifactorial y por ello deben detectarse las causas que contribuyen a desarrollarla, a través de una historia clínica y analítica adecuada. Entre ellas cabe mencionar las genéticas, epigenéticas, defectos metabólicos, neuroendocrinos, psicológicos, malabsorción y carencias de factores esenciales catalíticos alimentarios indispensables para la absorción, metabolismo y excreción de los alimentos. Finalmente, influyen en la obesidad, la dieta, inactividad física,

historia familiar, patologías, o medicamentos y productos químicos ambientales, como los alteradores endocrinos, que favorecen el incremento de peso.

La dificultad de corregir la obesidad mediante medicamentos se fundamenta en que se trata de una patología crónica heterogénea, causada por un conjunto de fenotipos y estados clínicos y metabólicos variados (se han identificado más de 360 genes implicados en su fisiopatología). Es decir, que el sobrepeso y la obesidad son el resultado de una compleja interacción entre los genes y el ambiente, causa de la herencia y de las características epigenéticas, dando como resultado respectivamente el genotipo y el fenotipo de cada uno de los pacientes obesos. Las características epigenéticas son las que se manifiestan en el individuo a causa de su aprendizaje y vivencias, durante su ontogenia. Se debe a todos aquellos factores adquiridos, no hereditarios, que se manifiestan en el individuo. Es por todo ello, que solo el tratamiento farmacológico no puede ser efectivo ante la amplia gama de los factores mencionados, que pueden ser causa de obesidad.

Por un lado, los compuestos químicos aplicados hasta el día de hoy han fracasado y por otro, las vitaminas y los iones minerales no han sido investigados en toda su extensión. Deben ser aplicados si fuera necesario, después de las pruebas analíticas correspondientes para conocer el estado fisiopatológico del paciente obeso. Los iones minerales tienen que desempeñar sus funciones fisiológicas y bioquímicas esenciales como cofactores de múltiples moléculas enzimáticas y proteicas con funciones específicas cada una de ellas. Sus concentraciones en el cuerpo humano están bien definidas para que los procesos vitales se lleven a cabo en condiciones óptimas. Un déficit, carencia o defecto molecular conlleva a un trastorno, primero molecular y silente, y más tarde se manifiesta la patología con sus signos y síntomas.

#### Diagnóstico del paciente obeso

Previo al tratamiento farmacológico debe someterse al paciente a una seria historia clínica que se elabora mediante:

- a).- Observación, diagnóstico y tratamiento.

Son tres fases clásicas de toda intervención médica en una enfermedad o proceso patológico, y la obesidad es uno de ellos.

En este sentido, el paciente obeso ofrece signos mórbidos visibles inmediatos, pero deben evaluarse los máximos datos nosológicos de su enfermedad. Su diagnóstico preciso se basa en el cálculo del índice de masa corporal (IMC) [ $\text{Peso (kg)}/\text{Talla}^2 \text{ (m)}$ ]. De acuerdo a su severidad, se clasifica en obesidad leve o sobrepeso, obesidad moderada, severa y mórbida. Un IMC de 25  $\text{kg}/\text{m}^2$  es el umbral para la identificación de pacientes con riesgo de desarrollar comorbilidades, principalmente diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y cáncer. A partir del índice de masa corporal de 40  $\text{kg}/\text{m}^2$  se prescribe la cirugía bariátrica.

El diagnóstico que se fundamenta en un amplio espectro de posibles causas de la obesidad debe ser evaluado para una terapia específica para cada paciente, como ha sido señalado anteriormente. Debemos añadir, además, que de nada vale un tratamiento farmacológico empírico, sin un diagnóstico preciso, resultado de un estudio analítico que debe incluir absorción, metabolismo, nivel de biodisponibilidad de vitaminas y elementos minerales esenciales y sus iones, deficiencias o carencias. La falta de vitamina D se asocia de forma muy importante a la obesidad, sobre todo cuando ésta es severa (8), y también iones minerales esenciales. El déficit o carencia de iones esenciales induce a trastornos patológicos, y entre los iones más destacados se contemplan: yodo, cromo, zinc, cobre, níquel y magnesio.

Se conocen patologías de deficiencia enzimática, y en ese contexto si una enzima pierde su cofactor, ion mineral de su grupo activo o es sustituido por otro ion metálico, pierde también su actividad catalítica, caso de la fosfatasa alcalina. Las enzimas proteasas atacan y ayudan a eliminar toxinas y grasas. Las lipasas son enzimas que participan en la digestión de las grasas y evitan su acumulo en los órganos, arterias, capilares y también en caderas, muslos, glúteos y estómago.

b).- Etiología y futuro.

Una buena historia clínica, debe incluir también la posibilidad de efectos tóxicos por pesticidas o plaguicidas, con repercusiones neuroendocrinas como alteradores endocrinos. Una amplia batería de análisis metabólicos debe aplicarse para tratar de identificar la causa fisiológica, bioquímica molecular, deficiencia o carencial del paciente obeso. Cada paciente puede tener una etiología diferente en su patología, y los recientes grandes avances en la genómica y desarrollo de la farmacogenómica, bioinformática y otras tecnologías, permitirán nuevos abordajes frente a la complejidad de las enfermedades, y en este caso concreto de la obesidad.

Los investigadores básicos y clínicos tienen que estar en conjunción con el clínico de atención primaria con visión directa sobre el paciente obeso, deben descubrir nuevas moléculas y antídotos para activar o inhibir los fallos en los sutiles mecanismos neuroendocrinos, y en general metabólicos y genéticos implicados en la obesidad, todavía ignorados en toda su extensión. La obesidad es una enfermedad típica para aplicar la “Investigación Traslacional” que es la conjunción de las investigaciones básicas orientadas al paciente, junto con las investigaciones preclínicas y clínicas. Los futuros logros conseguirán un mayor número de variedades de la enfermedad obesa, nuevas hipótesis, tratamientos más eficaces, con mejora de la esperanza de vida, y sobre todo en la calidad de vida de determinados pacientes, con incidencia en Salud Pública y previsión de la misma en Medicina Preventiva.

La práctica clínica en atención primaria debe ligarse o entroncarse con el investigador en ciencia aplicada básica o fundamental, así avanzar conjuntamente en la investigación biomédica cada vez más ligada a la biotecnológica, para mejorar el tratamiento en beneficio del paciente y en la curación de la enfermedad. La investigación traslacional apoya y promueve al clínico de atención primaria e investigadores clínicos para que a través de sus observaciones directas emitan nuevas hipótesis sobre los factores etiológicos de la obesidad, acicate para nuevos proyectos de investigación, diseño de nuevos fármacos y su aplicación en el paciente. Se acelera el proceso para aplicar nuevas ideas, nuevos conceptos y su repercusión en el paciente obeso, y trasladar el descubrimiento desde el

laboratorio a la clínica para mejorar la prevención, el diagnóstico, el tratamiento, el pronóstico y la mejoría o curación de ese determinado paciente obeso.

### Metaloproteínas y elementos minerales implicados en la obesidad

#### a).- Metaloproteínas.

Ha sido demostrado que si numerosas proteínas, y entre ellas las enzimas, pierden sus iones minerales como cofactores, pierden también con ello su función biológica específica, y su actividad metabólica y enzimática. En concreto, la metalotioneína protege del estrés oxidativo y del estrés del retículo endoplásmico. En ratones con dieta grasa y obesidad inducida, la metalotioneína previene la hiperplasia de adipocitos y acumulación grasa. El estrés oxidativo acelera la diferenciación de los adipocitos, y la acumulación de lípidos conduce al estrés del retículo endoplásmico, que causa la resistencia a la insulina e induce a la obesidad. En consecuencia, las concentraciones adecuadas de iones minerales esenciales y sus metaloproteínas, como la metalotioneína, previenen la hipertrofia de los adipocitos y regulan las señales de leptina en tejido adiposo blanco.

Por ello y en primer lugar, se debe conocer el estado general y el metabolismo del paciente obeso, para emprender un correcto tratamiento medicamentoso, y por supuesto de la dieta, para corregir el estado fisiológico y bioquímico del paciente. Debemos hacer hincapié en, que pueden existir problemas digestivos, metabólicos, enzimáticos y en el proceso de resorción intestinal que pueden ser la causa del desequilibrio alimentario y nutritivo del paciente obeso.

#### b).- Iones minerales

Los iones minerales esenciales son indispensables para el correcto funcionamiento de la fisiología y bioquímica del cuerpo humano. La mayoría de las reacciones bioquímicas del organismo necesitan del aporte de iones minerales, y es bien conocido que el 80 %, de sus proteínas son metaloproteínas. De tal forma que diversos iones intervienen en: la actividad enzimática, síntesis de las hormonas, en la digestión de los alimentos, en la reproducción celular y en los mecanismos moleculares e inmunes, de defensa del organismo, y para que los

procesos vitales se desarrollen en condiciones óptimas. Como se comentó anteriormente, una carencia o un exceso de ciertos iones minerales inducen a trastornos moleculares silentes, visible o invisibles hasta que con posterioridad, si persiste el efecto, del defecto, carencia o malabsorción se manifiesta la patología con sus signos y síntomas.

Los siguientes iones minerales tienen un especial significado farmacológico en el obeso, que podrían ser una de las causas de algunos de los trastornos de obesidad. Cromo: tiene un gran interés en la obesidad, la diabetes, los estados de hipoglucemia, favorece la cicatrización y disminuye la grasa corporal, cataliza el metabolismo de los lípidos. Yodo: estimula el metabolismo celular y con ello aumenta el consumo energético, dificulta el almacenamiento de grasa. Se usa en caso de hipotiroidismo, bocio, colesterol y obesidad. Litio: se aplica en trastornos maniaco-depresivos, afecta el sistema nervioso central, se usa cuando las personas padecen de ansiedad, también ansiedad por la comida en obesidad, estrés, insatisfacción, etc. En estos casos es muy importante paliar la ansiedad para facilitar así la pérdida de peso y aumentar el grado de satisfacción de la persona. Desde antiguo se conoce que el zinc previene el hipogonadismo, el enanismo inducido por el cadmio, y está relacionado con la obesidad. Ambos, zinc y cobre pueden administrarse cuando la obesidad tiene un componente hormonal, suele suceder en mujeres con irregularidades menstruales, en pre-menopausia y después del embarazo. Con obesidad está asociado un incremento de riesgo de cáncer mamario tanto en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. El cobre iónico es transportado en sangre por la ceruloplasmina y se necesita en la muy pequeña cantidad de 0,6 mg. al día. El cobalto es necesario en el proceso de absorción, utilización de la vitamina B12. Por ello en muchos de los estados de anemia debido a ésta vitamina, la administración de cobalto mejora la debilidad general, la somnolencia, los síndromes de fatiga crónica y el estado general del organismo. El magnesio cofactor para la actividad de numerosas enzimas, sistema nervioso, para la contracción muscular y los procesos intracelulares y mitocondriales como ATP-Magnesio y obtener energía para la actividad física y el ejercicio.

En definitiva, hasta que no se conozcan los principios activos que activen, inhiban y antidotos que bloqueen moléculas, ya sean enzimas, péptidos y proteínas de forma específica, y cada una de las causas que puedan originar obesidad, la sola aplicación de medicamentos no es suficiente para el tratamiento de la misma, sino que debe ser integral. Debe añadirse al tratamiento con fármacos una dieta adecuada, ejercicio físico y tratamiento de la conducta del paciente. Todos los medicamentos como solución para tratar la obesidad hasta el día de hoy han fracasado, aunque tenemos buenas perspectivas futuras por el desarrollo actual de nuevas moléculas activas para paliarla. Las concentraciones correctas de iones minerales no engordan, sino que hacen mejorar la eficacia de una dieta equilibrada y por consiguiente la pérdida de peso. El zinc por ejemplo, es un oligoelemento esencial, que regula los niveles de azúcar en sangre evitando que haya bajadas y subidas bruscas de glucosa (azúcar) en sangre, y el níquel y cromo son esenciales para la fisiología pancreática y la síntesis de insulina. En contraposición a los elementos esenciales se consideran los metales pesados, no existen iones tóxicos sino que se tiene que hablar de dosis tóxicas. Entre los más conocidos: destacamos cadmio, mercurio y plomo.

### **Análisis previos a la administración de fármacos**

El tratamiento debe corresponder a la causa del trastorno obeso, no siempre conocida y así evitar un tratamiento empírico. Las causas son numerosas y variadas como hemos mencionado anteriormente. ¿Cual de ellas? Cada enfermo obeso evaluado ampliamente, significa conocer con 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. Y otros mencionados con anterioridad sobre posible malabsorción de vitaminas y de iones minerales esenciales.

Una vez realizados los análisis previos esenciales para tratar de establecer un diagnóstico lo más cercano o preciso posible, de la verdadera causa o causas, en cada caso del trastorno obeso, se plantea el objetivo de desarrollar un plan terapéutico integral, una estrategia específica e individual, basada en una intervención nutricional, actividad física, modificaciones conductuales, que se verán apoyadas con el tratamiento farmacológico también específico. Debemos

tener confianza en el actual desarrollo de fármacos que incidirán en múltiples dianas terapéuticas, para enderezar la fisiopatología del paciente obeso.

### Administración de fármacos

Los medicamentos que se administran en la obesidad son productos químicos orgánicos e inorgánicos. A).- Las moléculas orgánicas nativas y sintéticas administradas hasta ahora, de estructura molecular carbonada, son bien conocidas, entre las que consideramos: a).- los metabolitos noradrenalina (norepinefrina, NA), serotonina (5-HT), algunos utilizados esporádicamente como la melatonina, leptina, ghrelina, vitamina D, etc. Otras moléculas fisiológicamente activas obtenidas mediante síntesis orgánica entre las que contamos péptidos, las Incretinas: Exenatida, Liraglutida, etc., y otras numerosas en estudio.

B).- compuestos inorgánicos, varios compuestos metálicos de interés en obesidad, y otros no aplicados en toda su extensión, iones minerales como: yodo, litio, cinc, cobre, cromo, níquel, cobalto, magnesio y otros. Basta recordar el ATP-Mg indispensable para la contracción muscular y nerviosa, en la termogénesis y en numerosas reacciones bioquímicas.

La farmacoterapia, objeto de este tema, tiene un importante significado como coadyuvante en el tratamiento y en el mantenimiento de la pérdida de peso una vez alcanzado este. La obesidad, como enfermedad crónica, tiene serias consecuencias, pero evitables, lo que hace necesario un apropiado tratamiento farmacológico y objetivo de mantenimiento a largo plazo. En beneficio del paciente, este debe seguir los consejos del médico de cabecera o médico especialista personal, al que deben trasladarse las opiniones y consejos de otros médicos, familiares, amigos, para evitar confusiones. La administración exclusiva de un fármaco en la obesidad no está justificada. Los fármacos deben ser indicados por profesionales médicos especialistas, cuando las medidas terapéuticas no farmacológicas hayan fracasado, en pacientes obesos con índice de masa corporal superior a 27,8 kg/m<sup>2</sup>.

Otro hecho a tener en cuenta durante el tratamiento farmacológico, es la asociación de la obesidad con otros síndromes metabólicos, como diabetes mellitus, dislipidemias, hipertensión, enfermedad pulmonar y cáncer. En todos los

cuales se ha demostrado un amplio beneficio en la aplicación de dietas restrictivas en calorías y nutrientes específicos, según el caso. Existen numerosos factores neuroendocrinos encargados de regular la ingestión y el balance energéticos, como son los agentes beta-adrenérgicos, la colecistoquinina, el neuropéptido-Y y otros que veremos más adelante. Uno de los avances primordiales fue el descubrimiento de la Leptina, que significó el inicio de numerosas investigaciones destinadas a establecer los mecanismos implicados en la homeostasis del hambre y de la saciedad.

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 de 5 años 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 objeto 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 índice de masa corporal 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.

El medicamento ideal para bajar de peso sería aquel 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 conseguido y que tenga un perfil aceptable de efectos colaterales o secundarios, es decir, aceptable en el ámbito beneficio/riesgo. Por tratarse de una enfermedad crónica, deben aplicarse principios similares a los usados en el tratamiento del síndrome metabólico. El Síndrome metabólico considera simultáneamente el criterio de varias patologías, como, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la intolerancia a la glucosa por la resistencia a la insulina, la dislipidemia y la obesidad visceral, elevando la probabilidad de padecer enfermedad cardiovascular.

Deben prescribirse medicamentos seguros y eficaces, que puedan ser administrados a largo plazo. La suspensión del tratamiento farmacológico, en la mayoría de los pacientes, se asocia a la recuperación del peso perdido. La medicación debe ser en función del estado del paciente y de la dieta. Aunque las dietas muestran diferentes grados de efectividad a corto plazo, el problema real está en conseguir efectos beneficiosos duraderos. Al respecto son pocos los trabajos que demuestran éxito a largo plazo. El mantener el peso de partida es considerado un éxito, porque en general, después del tratamiento, la adquisición de peso es reversible, y se recupera la situación inicial de partida y a veces un peso superior.

### **Medicamentos de inducción de anorexia**

Relacionamos, aunque han sido superados, los compuestos conocidos como anorexígenos catecolamínicos y serotoninérgicos que se han aplicado, y sin embargo, no han demostrado una relación beneficio/riesgo favorable. Anorexia es la pérdida o disminución del apetito. En el obeso la energía se almacena primordialmente en forma de grasas. Las grasas se almacenan principalmente en el tejido adiposo, y en el obeso prácticamente en cantidades ilimitadas. Los medicamentos anorexígenos activan el metabolismo de las grasas, de los ácidos grasos, estas se gastan y el obeso pierde peso.

El obeso dispone de un mecanismo ahorrador de energía, que la acumula en forma de grasa, en paralelismo del rico ahorrador de dinero por mecanismos diversos. Cuando las grasas se metabolizan mediante la beta-oxidación de los ácidos grasos liberan pequeñas moléculas de Acetil-coenzima A, que a través del Ciclo de Krebs y de la fosforilación oxidativa liberan 31 moléculas de ATP (adenosin-trifosfato) es una molécula energética que libera energía en forma de calorías. Es el mecanismo que dispone el organismo para realizar sus funciones. Desde la glucólisis, una molécula de glucosa libera 36 moléculas de ATP. A través del control de este mecanismo el obeso puede perder peso. Los productos finales que se liberan son anhídrido carbónico y agua ( $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$  que se excretan, y el agua en orina, sudor, aliento y transpiración). Numerosas moléculas medicamentosas o fármacos que activan estos mecanismos, como la norepinefrina, serotonina y sus análogos sintéticos, quemar energía y hacen perder peso al obeso se denominan

termogénicas. Las interacciones homeostáticas finas entre hipotálamo-hipófisis y suprarrenales constituyen un eje neuroendocrino trascendental para el obeso. Este sistema neuroendocrino controla las reacciones al estrés y regula varios procesos del organismo como la digestión, el sistema inmune, las emociones, la conducta sexual y el metabolismo energético normal y patológico en el obeso.

### **Agentes noradrenérgicos**

Los fármacos noradrenérgicos (o catecolamínicos) ya superados los consideramos en la Tabla 1 (ver anexos), son análogos activos de la norepinefrina, metabolito del aminoácido esencial fenilalanina →tirosina →noradrenalina →levodopa →dopamina. Han sido aplicados como fármacos Benfetamina, Fendimetrazina, Dietilpropion, Fentermina, Mazindol y Fenilpropanolamina, ya descartados en su aplicación por sus contraindicaciones (Tabla 2, ver anexos).

La anfetamina fue el primer fármaco noradrenérgico, que por el riesgo de abuso ha tenido serias dificultades de administración y distribución. Igualmente no han mostrado las esperanzas depositadas en ellos la metanfetamina y fenmetrazina al no estar indicados para el tratamiento de la obesidad. Principalmente y en relación al placebo por producir solo pequeñas pérdidas de peso y efectos adversos como nerviosismo, insomnio y sequedad de boca, que ceden hacia el décimo día. Su aplicación conjunta con inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO) está contraindicada por inducir a crisis hipertensivas y a glaucoma. Por estas razones y por no poderse aplicar en pacientes con trastornos coronarios o con arritmias cardíacas, han sido apartados de la terapéutica humana.

La Fenilpropanolamina como medicamento fue clasificado por la Food and Drug Administration (FDA) de USA como eficaz para la pérdida de peso, sin receta ni cheque, a diferencia de otros agentes noradrenérgicos. También se aplica como descongestionante y supresor del apetito en dosis máxima de 75 mg/día. Sin embargo, tiene dos llamadas de atención, pues no es aconsejable su aplicación en pacientes hipertensos ni cardíacos, ni tampoco ser aplicado conjuntamente con agentes simpaticomiméticos, por aumentar el riesgo de accidentes cerebrovasculares.

### Agentes serotoninérgicos

También se ha desaconsejado la administración de los fármacos serotoninérgicos, metabolitos activos análogos del también aminoácido aromático indólico y esencial triptófano →5-OH-triptófano →serotonina (5-HT) →5-OH-IAA (5-OH-indol-acético). También se ha desaconsejado la aplicación de sus análogos activos para su administración en el trastorno obeso. Entre ellos relacionamos: Fenfluramina y Dexfenfluramina. La fenfluramina es una mezcla racémica de las formas dextro y levo, siendo la estructura dextro, dex-fenfluramina la forma con mayor actividad biológica. Ambas aminas simpaticomiméticas supresoras del apetito fueron retiradas en 1997. Además de la serotonina es también metabolito del triptófano (Try) la melatonina (N-acetil-5-metoxi-triptamina), es una neurohormona con función hipo-inductora del sueño con un importante significado en la regulación del ritmo o ciclo circadiano. Con una función antioxidante destinada a la protección del DNA nuclear y mitocondrial. Actúa de forma paracrina (hipocampo, retina, hipófisis) y endocrina (gónadas, intestinos, sistema inmune). Al estimular la saciedad disminuían el apetito, y por tanto la ingesta alimentaria. Los efectos adversos que presentaban consistían en hipertensión pulmonar, reversible al dejar de tomar el medicamento; y neurotoxicidad en monos y ratas con dosis más elevadas que en humanos eran de 5 a 10 mg/Kg (350 mg/kg/día).

El tratamiento con fluoxetina, fármaco aplicado originariamente para la depresión, bloquea también la recaptación de serotonina. La Food and Drug Administration de EE.UU. no aceptó en su día este compuesto como indicación para disminuir el peso, sin embargo su aplicación ha provocado una significativa pérdida de este, con dosis para adultos de 60 mg/día, en comparación con placebo, durante 6 meses de tratamiento. Este fármaco, fluoxetina, tiene claros efectos beneficiosos para perder peso, aunque no en todos los pacientes, y está contraindicada en pacientes con trastorno maniaco-depresivo.

### Contraindicaciones de medicamentos anorexígenos

En la Tabla 2 (ver anexos) relacionamos las principales contraindicaciones y causas de la retirada de medicamentos anorexígenos, o fármacos antiobesidad. Están contraindicados para individuos con IMC inferior a 27,8 y con edades

inferiores a 18 años y superiores a 60 años. También absolutamente contraindicados en periodos de embarazo y de lactancia. Contraindicados si se toma otros agentes antiobesidad. Con hipertensión no controlada sistólica superior a 165 mm/Hg o diastólica superior a 100 mm/Hg. Asimismo están contraindicados en las siguientes situaciones: enfermedad cardíaca no controlada, Glaucoma no controlado, Insuficiencia renal o hepática, Historia de abuso de drogas, Uso frecuente de fármacos antidepresivos, como litio, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y Fluoxetina. Contraindicados también con historia de enfermedad maníaco depresiva o depresión mayor, hipertensión pulmonar, y anestesia general en las últimas dos semanas. Entre ellos mencionamos: Fentermina retirado en 2001. Metferitamina, Fenilmetrazina, Dietilpropion, y Benfetamina fueron retirados en el año 2000. Fluoxetina y Efedrina/Cafeína en desuso. Todos ellos estimulan la liberación de serotonina e inhiben su recaptación. Y añadimos Dinirofenol por neuropatía y cataratas. Rimonabant por complicaciones de depresión y riesgo de suicidio. Y Sibutramina en desuso, por los mencionados efectos cardiovasculares adversos y por enfermedad pulmonar.

### **Medicamentos termogénicos**

Los medicamentos termogénicos son los que ayudan a perder peso rápidamente por una elevación de la temperatura corporal y un aumento del metabolismo basal. Esto ocurre por inducir el metabolismo de las grasas y su consecuencia de pérdida de peso corporal. Los compuestos químicos como medicamentos termogénicos estimulan el sistema nervioso simpático, aumentan la actividad nerviosa, elevan la temperatura corporal, incrementan el metabolismo basal y la combustión de las grasas, que se traduce en un elevado gasto energético y pérdida de peso. Proporcionan una muy pequeña parte del gasto energético de alrededor del 4 % del total, lo que se debe además a otros mecanismos paralelos del efecto farmacológico. Por ello, son más importantes para la pérdida de peso en la obesidad los hábitos alimenticios y el estilo de vida que los fármacos, que además como productos químicos que son causan efectos adversos en el organismo humano.

Un gasto energético reducido se traduce en predisposición a la obesidad, así como el desequilibrio entre la ingesta de calorías y gasto energético, como en casos

de sedentarismo. La estimulación farmacológica del sistema nervioso simpático a través de subtipos de receptores beta 1, 2 y 3 disminuye el apetito y aumenta el gasto energético y la pérdida de peso. Entre los compuestos que se han administrados contamos con Cafeína-Efedrina, Sibutramina, Catecol AR25, y numerosos agonistas de receptores beta-3 adrenérgicos, aunque tienen un deficiente perfil farmacocinético en humanos e importantes efectos secundarios. Entre otros compuestos orgánicos termogénicos veremos más adelante la leptina, hormonas tiroideas, etc.

### **Efedrina-cafeína**

La combinación de ambos compuestos termogénicos muestra un efecto sumatorio o sinergismo, que por su rápida acción y potencia farmacológica se desaconseja su prescripción clínica. La efedrina libera noradrenalina que actúa sobre los receptores beta-3 favoreciendo la termogénesis, sobre los receptores beta-2 estimulando la síntesis proteica y la grasa magra. Actúa también sobre los receptores alfa postsinápticos favoreciendo la conversión de T-4 en T-3. Además disminuye el apetito y retrasa el vaciado gástrico. 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. Y por otra parte la cafeína, como estructura xantínica inhibe el “feed-back” negativo o retroceso del efecto inhibitor de la NA, adenosina y prostaglandinas en los terminales nerviosos. También inhiben la enzima fosfodiesterasa (FDE) que transforma el AMP-cíclico en 5'AMP, manteniendo sus niveles y efectos más duraderos.

El tratamiento combinado de Efedrina-Cafeína fue estudiado entre otros por Astrup y colaboradores en 1999, con la administración de efedrina-cafeína/72-240 mg/ 8 semanas frente a placebo, y observaron una pérdida de peso de 4 kg frente a placebo de alrededor de 0,4 kg. Otros autores administraron 20/200 mg/ efedrina/cafeína. No se aconseja su administración porque han acontecido episodios de muerte súbita por ataques cardíacos. Aunque hubiera individuos obesos con patologías subyacentes, no cabe duda que el efecto de la cafeína es rápido y efectivo, y su conjunción con la efedrina potencia su efecto, por

lo que ante tal efectividad y la patología adversa mórbida registrada se desaconseja plenamente su administración en pacientes obesos.

Ejercen su efecto fisiológico y farmacológico a través de receptores beta-3 adrenérgicos del tejido adiposo pardo y tienen un efecto lipolítico pero con baja afinidad para las catecolaminas. Una baja afinidad de los receptores beta-3 adrenérgicos puede inducir a obesidad, por disminuir la termogénesis en los tejidos adiposos blanco y pardo, disminuir la lipólisis y contribuir a una obesidad visceral. Los fármacos agonistas beta-3 se unen al receptor que se encuentra en la membrana plasmática del tejido adiposo blanco y pardo, activan la adenil-ciclase y aumentan la síntesis de AMP-cíclico. Lo que induce la activación de la termogénesis en los adipocitos pardos, la oxidación de los ácidos grasos libres como combustible, y activación de la lipólisis en los adipocitos blancos, que liberan ácidos grasos libres a la circulación sanguínea, suministrando así calorías y aumentando la termogénesis en los adipocitos pardos.

### **Medicamentos en desuso**

Citamos la mayoría de los medicamentos en desuso: GH ó STH (hormona del crecimiento), Testosterona (hormona sexual), Naloxona (antagonista opiáceo), Fenproporex (anorexígeno noradrenérgico). Anfepramona (anorexígeno noradrenérgico), Benfetamina (derivado anfetamínico anorexígeno noradrenérgico), Fendimetrazina (derivado anfetamínico anorexígeno noradrenérgico), Dietilpropion (derivado anfetamínico anorexígeno noradrenérgico), Fentermina (derivado anfetamínico anorexígeno noradrenérgico). Mazindol (anorexígeno noradrenérgico), Fenfluramina (derivado anfetamínico anorexígeno serotoninérgico), Dexfenfluramina (derivado anfetamínico anorexígeno serotoninérgico). Sertralina (anorexígeno serotoninérgico), Fluoxetina (antidepresivo y anorexígeno serotoninérgico). Fenilpropanolamina (anorexígeno termogénico simpaticomimético), Efedrina-Cafeína (anorexígenos termogénicos simpaticomiméticos).

Aunque no deberían, continúan en uso de forma ilegal como anorexígenos, el Mazindol y la Fenilpropanolamina (norefedrina) administrada contra el resfriado, tos, rinitis y descongestión nasal, sin embargo, inducen accidentes

cerebrovasculares. Superados ampliamente por la Sibutramina, también en desuso, y la combinación de Efedrina-Cafeína, ambos con efectos termogénicos y anorexígenos han sido retirados por sus efectos adversos.

Sibutramina es un fármaco en desuso y retirado por la Agencia Europea del Medicamento por sus efectos secundarios, como el aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca. Otros efectos secundarios son cefalea, sequedad de boca, estreñimiento e insomnio. Fue aprobado por la FDA a principios de 1999 para el tratamiento prolongado de la obesidad. El hidrocloreto de sibutramina, anorexígeno, termogénico, supresor no-anfetamínico del apetito, actúa inhibiendo selectivamente la recaptación de serotonina y noradrenalina, esto produce que haya más concentración de estos neurotransmisores en el centro cerebral del apetito, produciendo saciedad y por ende reduciendo la ingesta. Actualmente se hallan en desarrollo Bupropion/Naltrexona, antagonista de receptores  $\mu$ -opioide, e inhibidor de la recaptación de DA y también de NE. Muy avanzados en Fase clínica 3 se hallan, entre otros fármacos, Liraglutide como análogo de GLP-1; y también el Cetilistat, inhibidor de la lipasa pancreática, entre otros que se mencionan más adelante.

### **Medicamentos actuales y en desarrollo**

Los investigadores deben diseñar moléculas que incidan en el metabolismo, en los mecanismos fisiológicos y bioquímicos moleculares del paciente obeso, y en los sutiles mecanismos neuroendocrinos, muchos de los cuales aún se desconocen en toda su extensión. Esta singularidad hace que los fármacos para obesidad tengan un proceso de Investigación y Desarrollo hasta su aplicación en pacientes que media entre de los 7 a 10 años. Incluso hay moléculas que llevan ya más de 2 décadas en investigación, hasta superar las fases desde la 0 hasta la fase clínica IV.

### **Inhibidores de lipasas**

Orlistat. A este grupo pertenece el medicamento y principio activo Orlistat, presentado con diversos nombres comerciales. Se trata de un fármaco que actúa en el intestino, reduciendo su capacidad para absorber un 30 % de las grasas de la dieta alimenticia. Esto lo hace inhibiendo las enzimas lipasas gástrica y pancreáticas que metabolizan la grasa alimentaria, y como resultado se absorbe

alrededor de un tercio menos de grasa de los alimentos y llegar a perder un 3 % de peso en relación al placebo.

El orlistat fue aprobado a principios de 1999 por la FDA (Food and Drug Administration, de USA) para ser utilizada en tratamientos de reducción de peso a lo largo de 2 años. Al igual que en el caso de la Sibutramina, el orlistat no reemplaza a la dieta. Como mínimo debe combinarse con un tratamiento dietoterápico, e idealmente en combinación con otros fármacos que complementen su farmacocinética y efectos fisiológicos y de bioquímica molecular. La FDA, de USA, informó en su día mediante un comunicado dirigido a consumidores y profesionales sanitarios de los casos de daño hepático grave producido por el uso de orlistat, principio activo de varios nombres comerciales de medicamentos: Xenical (de Roche), Alli (GSK) y otros.

El principio activo orlistat se une a los grupos serina de las lipasas gástricas y pancreáticas, inhibiendo la acción de éstas en el lumen del tracto gastrointestinal, y se obtiene, según se ha propuesto, una reducción del 30% de la absorción intestinal de las grasas contenidas en una dieta que posea un porcentaje normal de grasas. Como mecanismo de acción se propuso la inhibición potente, específica y de larga duración de las lipasas pancreática y gastro intestinal. Su efecto terapéutico lo ejerce en el lumen gástrico y en la luz del intestino delgado, mediante la formación de un enlace covalente con el sitio activo de la serina de las lipasas gastrointestinales (gástrica, pancreática y carboxilester) y tiene escaso o nulo efecto sobre las demás enzimas digestivas (amilasa, tripsina, quimotripsina y fosfolipasas). De esta manera impide la hidrólisis y absorción de las grasas, y no interfiere en la de los hidratos de carbono, las proteínas y los fosfolípidos. Sin embargo datos sobre su toxicidad hepática, algunos casos de pancreatitis y cálculos renales de oxalatos han hecho disminuir la confianza en el orlistat.

El orlistat es un derivado de la lipstatina, una sustancia aislada en los Laboratorios Roche, a partir de *Streptomyces toxitricini*, parcialmente hidrogenado y más estable llamada Tetrahidrolipstatina, que tiene un anillo betalactona que le confiere actividad inhibidora de la lipasa pancreática. El compuesto es altamente lipofílico de muy poca solubilidad en agua. La inactivación

enzimática de la lipasas impiden la hidrólisis de las grasas, de triglicéridos, a ácidos grasos libres y monoglicéridos que no son absorbidos. Y dado que los triglicéridos no se absorben, el déficit calórico resultante tiene un efecto positivo para el control del peso.

Lorcaserín. Tiene un efecto levemente mayor que el orlistat, como agonista del receptor de 5-HT del subtipo 5-HT<sub>2c</sub> a través de neuronas productoras de pro-opio-melanocortina (POMC). Reduce 1% la HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glicosilada). A diferencia de la fenfluramina y dexfenfluramina (de actividad serotoninérgica) no tiene efectos cardiocirculatorios, y menos efectos de riesgo valvulopatía, y de hipertensión pulmonar. Su posología es de 10mg/12h. Se debe suspender el tratamiento si la reducción de peso no alcanza el 5% peso corporal en 12 semanas. Su efectividad sobre la pérdida de peso es del 3,3 % de diferencia con respecto al tratamiento placebo.

EL Lorcaserin (conocido por Belviq), fue autorizado por la Agencia Estadounidense del Medicamento, denominada Food and Drug Administration (FDA) en junio 2012, para ayudar a pacientes obesos a perder peso. Después de que las autoridades de EEUU diesen luz verde a Belviq, a las pocas semanas se autorizó otro compuesto denominado Qsymia, convirtiéndose así en el segundo tratamiento autorizado con este fin. La nueva píldora es fabricada por Vivus Inc., está pensada para pacientes adultos con un índice de masa corporal de al menos 30; o de al menos 27 y que además padezcan hipertensión, diabetes tipo 2 o altos niveles de colesterol.

Qsymia. Fármaco aprobado por la FDA de Estados Unidos, antes llamado Qnexa. Se trata de una combinación del medicamento para perder peso fentermina+topiramato. La fentermina conocida por el nombre Adipex-P, y otros, y el anticonvulsivo epiléptico Topiramato por Topamax. La fetermina tiene efecto adrenérgico con liberación de noradrenalina; y el topiramato inicialmente prescrito para la epilepsia desde 1996, y en la prevención de las migrañas desde 2004.

Este fármaco fue autorizado para el tratamiento de personas obesas, con un índice de masa corporal (IMC) de 30 o superior, o con sobrepeso IMC de 27 o

superior, y que padezcan de ciertos trastornos metabólicos como hipertensión, diabetes tipo 2, o colesterol alto. Con anterioridad la fentermina se recetaba ampliamente pero fue retirada del mercado en 1997 después de que su uso se relacionara con la aparición de hipertensión pulmonar y valvulopatías. Estas dolencias aparecían en la conjunción Fenfluramina/Fentermina, y se relacionaban con la fenfluramina, y no con la fentermina.

La Food and Drug Administration de EE.UU. equivalente en nuestro país a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, recalca que Qsymia no debe ser administrada durante el embarazo; a personas que hayan padecido accidente cerebrovascular o enfermedad cardíaca, ya que este medicamento puede acelerar el ritmo cardíaco; ni tampoco debe prescribirse a pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hipertiroidismo, miopía aguda y con desórdenes del sueño. Los efectos secundarios de Qsymia® son los ya conocidos: boca seca, cefalea, mareo, deterioro cognitivo y parestesias. Se evita su administración durante el embarazo debido a su toxicidad fetal, por inducir el topiramato durante el embarazo a paladar hendido.

La posología del Topiramato/Fentermina es de 23/3,75 mg/día; dosis elevadas de 92/15 mg/día para algunos casos. En estudios experimentales se lograron reducciones con dosis altas del 10,9 % del peso; con dosis bajas del 5,1 % y con placebo del 1,6 % del peso. Su administración fue autorizada por la FDA en 2012, tras no haber justificación demostrada de efectos adversos sobre: paladar hendido en hijos de usuarias, taquicardia, problemas de memoria y depresión; y tampoco se observaron efectos teratógenos en ratas. No tiene estudios de seguridad cardiovascular. No aumentó el riesgo de suicidio a pesar de que el 20% de los pacientes ofrecían antecedente de depresión.

Leptina. La leptina, es una proteína de bajo peso molecular (Mr 16 kDa) de 167 aminoácidos, con función hormonal, tiene un significado clave en la regulación de la ingestión y gasto energético, el apetito y el metabolismo. Es una de las hormonas más importantes del tejido adiposo. El gen Ob(Lep) (Ob por obeso, y Lep para leptina) está localizado en el cromosoma-7 en humanos. Sintetizada y secretada por el adipocito en sangre, atraviesa la barrera hematoencefálica al

cerebro y mediante señales de retroalimentación entre sus receptores en el hipotálamo, regula apetito y saciedad restringiendo la ingestión y acumulación de grasa en tejidos. Niveles altos de leptina en sangre son indicativos de un exceso de tejido adiposo. El gen de la obesidad (*ob*) descrito en 1994 codifica la proteína leptina, molécula importante en la regulación del peso corporal. El aumento de peso se relaciona con un incremento de la leptina, generándose a largo plazo un estado de resistencia a la misma. Al descubrirse los genes de leptina, también llamado gen de la obesidad, y su receptor (*gen db*), se pensó que se habían descubierto las moléculas clave para el control del peso corporal, pero no fue así. Además de esta relación con la obesidad, la leptina también se ha asociado con la diabetes mellitus tipo 2 y con la resistencia a la insulina, característica principal de esta patología. La administración de leptina aumenta la actividad simpática sistémica, y produce en el tejido adiposo y el músculo el aumento de la termogénesis. Existe una relación lógica entre leptina y hormonas tiroideas. De la misma forma, las hormonas tiroideas son un factor principal en la regulación del metabolismo basal, de la termogénesis y de la actividad simpática. Como ya se ha comentado más arriba, tanto las hormonas tiroideas como la leptina aumentan la actividad de las proteínas disociadoras (UCPs, uncoupling proteins) y con ello favorecen la termogénesis.

De igual forma las hormonas tiroideas regulan la producción de leptina en los adipocitos. Tanto las hormonas tiroideas como la leptina aumentan la actividad de las proteínas disociadoras de las mitocondrias (UCPs) favoreciendo la termogénesis. La leptina puede inhibir directamente la producción de glucocorticoides en las suprarrenales, y dado que los corticoides producen un efecto directo sobre las células del núcleo paraventricular reduciendo los niveles de prohormona liberadora de tirotrófina (proTRH), el incremento de los niveles de leptina puede aumentar a su vez, de forma indirecta, la actividad tiroidea.

La leptina produce, como se ha dicho antes, una inhibición de la producción de neuropéptido Y (NPY) en el núcleo arcuato, lo cual aumenta también la producción de TRH. La regulación hormonal del comportamiento alimentario es un sistema complejo en el que intervienen varios péptidos del sistema gastrointestinal y del SNC. Su regulación es tan compleja como novedosa y en parte

desconocida, pues periódicamente se siguen descubriendo nuevos mediadores hormonales. Por otra parte, en individuos sanos, la ingesta de alimento estimula varios factores, entre ellos la colecistoquinina (CCK), la serotonina y la insulina, que actúan como depresores del apetito. Por el contrario, el neuropéptido-Y (NP-Y) y la galanina aumentan la ingesta de alimento y disminuyen el gasto energético

Neuropéptido-Y (NP-Y). Es un neurotransmisor orexigénico en SNC y del sistema nervioso parasimpático (SNP). Incluye péptidos como el polipéptido YY y el polipéptido pancreático (PP) expresados en intestino, y actúan como señal de saciedad. El aumento de tono del NPY genera hiperfagia y reducción de gasto energético y obesidad. El neuropéptido-Y, produce un aumento en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal resultando en hipercortisolemia y además inhibición de la termogénesis. El neuropéptido-Y también inhibe la actividad termogénica del tejido adiposo pardo de la rata.

Incretinas. Son nuevos fármacos en vías de desarrollo clínico a).- GLP-1 (Glucagon like peptide-1), y b).-Liraglutida y Exenatida. Se conocen numerosas Incretinas, inhibidoras de la enzima dipeptidil-peptidasa-IV (DPP-4), llamadas gliptinas; otras agonistas del receptor GPL-1 llamadas exenatida y liraglutida, que inhiben la enzima DPP-4 y promueven una acción más duradera del GLP-1.

a).- El GLP-1 es una Incretina, péptido de acción similar al gucagon-1 (GLP-1), secretada por las células del íleon y yeyuno en respuesta al bolo alimenticio, que produce una estimulación de la secreción de insulina y una disminución de la secreción de glucagon. Así mismo enlentecen el vaciamiento gástrico, incrementan la sensación de saciedad, favorecen la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, y parece que inducen a hipertrofia de las células beta pancreáticas mejorando su funcionalidad. La GLP-1 es metabolizada rápidamente hacia una forma inactiva por la enzima dipeptidil-peptidasa-IV. Hay otras moléculas con efecto Incretina como la GIP secretada en yeyuno en forma de precursor pro-GIP, con menor efecto GLP-1.

La secreción de GLP-1 no es igual en todos los sujetos, y varía según existan o no alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, así los niveles son menores en las personas con diabetes mellitus tipo 2 o con intolerancia oral a la glucosa.

Cuando se inhibe la degradación del GLP-1 endógeno prolongando así los efectos de esta Incretina, se retrasa el vaciamiento gástrico y suprime el apetito. Su administración se estudia para ser aprobada para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, y por sus efectos beneficiosos sobre la disminución de peso.

En este sentido la liraglutida, fármaco agonista del receptor GLP-1, administrado a dosis de 1,5 mg/día reduce el peso corporal alrededor del 5 %, disminuye la glucemia y retrasa el vaciamiento gástrico. Es un medicamento más efectivo que orlistat. En efecto, sobre el peso disminuye hasta 7,2 kg versus. 4,1 kg en placebo, y la reducción de HbA1c es dependiente de la dosis administrada. Y las náuseas y vómitos son más frecuentes.

b).- Liraglutida. La Liraglutida es un fármaco que ha sido estudiado en las fases experimentales y clínicas previas a su registro, lanzamiento comercial y aplicación en obesos. Es agonista del receptor GLP-1 y aplicado en el tratamiento de la diabetes mellitus. Fue aplicado a dosis de 3 mg en el programa de pruebas clínicas en fase III, que incluyó a 5.000 sujetos obesos y de sobrepeso, que padecían simultáneamente varias patologías mórbidas. En este programa experimental denominado Scalet, se incluyeron en su fase clínica III los datos adquiridos en las fases anteriores de desarrollo, que incluían obesos con diabetes tipo 2, que se tuvieron en cuenta para la aprobación del medicamento.

Los datos aportados por las pruebas clínicas en el “programa Scalet” demostraron de forma clara que la administración diaria de 3 mg de liraglutida, en conjunción con la dieta y el ejercicio físico, inducían y mantenían la pérdida de peso, beneficiando también de forma significativa las comorbilidades acompañantes, tales como hipertensión, dislipidemia y apnea del sueño. Además en sujetos con obesidad y diabetes tipo 2, o prediabetes, las pruebas demostraron que Liraglutida en dosis de 1,5 mg/día mejoraban y mejoran actual y significativamente el control de glucemia y la bajada de peso en un 5 % en el paciente obeso. En conclusión, la Liraglutida, induce a una pérdida de peso sostenible y a una marcada mejoría de las patologías y comorbilidades subyacentes en el obeso. Liraglutida es un medicamento caro, cuyo coste se eleva a unos 25 dólares/día para el tratamiento de la obesidad y que puede alargarse

durante toda la vida. En ese contexto, lo podemos comparar con el tratamiento con Belviq, de un precio aproximado de 5 dólares/día, de la casa Arena Pharmaceuticals, y con Qsymia de Laboratorios Vivus, siendo el tratamiento con estos últimos más económico.

### Triyodotironina (T3)

Triyodotironina (T3); Tiroxina (T4); y Calcitonina son las tres hormonas sintetizadas y liberadas por la glándula tiroides y relacionadas con la obesidad.

La T3 posee mayor actividad calorígena, potencia en su actividad fisiológica e inducción de la termogénesis y lipólisis que la T4. El metabolismo tiroideo tiene una influencia reguladora constante del eje hipotalámico-hipofisario. Las hormonas tiroideas producen un incremento generalizado de la actividad metabólica lo que implica un incremento de la utilización de sustratos, incremento de la actividad enzimática y de la secreción de otras hormonas. Estas afectan al metabolismo en general de carbohidratos, lípidos y proteínas. La duración de la acción terapéutica después de retirada la medicación es de 1 a 3 semanas.

En función el estado fisiológico del paciente obeso y de la dosis utilizada se estimula la calorigénesis, lo que se refleja en el aumento del consumo de oxígeno y aumento del metabolismo basal. Y al aumentar el metabolismo se estimula el gasto energético. Los efectos de la T3 son irrefutables en la aceleración del metabolismo. Sin embargo aún persiste cierta controversia con respecto a su utilización como terapéutica para la obesidad en pacientes con función tiroidea normal. La justificación de su uso se basa fundamentalmente en que está comprobado que los niveles séricos de T3 descienden significativamente entre las 24 y 48 horas de iniciado cualquier plan de restricción calórica, siendo uno de los mecanismos orgánicos adaptativos mejor conocidos de los que se vale el organismo para intentar conservar su peso, y aún recuperarlo tiempo después del tratamiento. Se conoce que los niveles de T3 continúan bajos durante los 18 meses posteriores al abandono de la medicación, siendo esto una de los tantos y diversos factores responsables del recuperación del peso perdido.

Obviar la hormona T3 para un tratamiento farmacológico específico de la obesidad, significaría despreciar el más experimentado mediador de gasto metabólico energético disponible. No existe razón científica alguna para desaconsejar su utilización en tratamientos que no superen los 12 a 24 meses en pacientes eutiroideos (con función normal). En la literatura existen numerosos trabajos que muestran que diversos tratamientos hormonales disminuyen rápida y significativamente la cantidad de tejido adiposo y que producen beneficios disminuyendo la grasa corporal.

Tesofensina. Es un fármaco inhibidor de la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina, sintetizado y administrado inicialmente para enfermedades degenerativas como Alzheimer y Parkinson. Reduce el apetito y aumenta el gasto energético. En los experimentos clínicos en fase II, se probaron dosis de 0,25/0,5 y de 1mg/día, durante 24 semanas, con pérdidas de 11,3 y 12,8kg con las dosis mayores, equivalente a una pérdida de peso corporal del 9 % con respecto al placebo. Los efectos secundarios fueron: boca seca, náuseas, estreñimiento, heces duras e insomnio.

#### Ácido tricloro-tiroacético (TRIAC)

El Triac es un metabolito de la Triyodotironina (T3); se encuentra en el suero en concentraciones fisiológicas de alrededor de 8.7 ng/dl. Su vida media es de 5 horas y su aclaramiento se ha calculado en 60 a 70 L/día. TRIAC es más liposoluble que hidrosoluble; por tal motivo se fija mejor en el tejido adiposo y posee actividad lipolítica selectiva periférica, y actúa dentro del adipocito. Esto se traduce clínicamente en una disminución progresiva del peso y de las infiltraciones celulíticas, además de una disminución del colesterol sérico.

Su acción farmacológica a través de la administración cutánea de cremas, cuyo efecto es aún discutido. Se ha comprobado que TRIAC inactiva la enzima fosfodiesterasa (FDE) de los adipocitos permitiendo un efecto más prolongado del AMP-cíclico que favorece mayor formación de lipasa activa. Al bloquear la fosfodiesterasa inhibe la degradación del AMP-cíclico, que es indispensable también para el metabolismo de las grasas, para la activación de las lipasas, que provocan la degradación de los triglicéridos del adipocito a ácidos grasos y

glicerina, su posterior eliminación y pérdida de peso, como se explicó anteriormente. Los efectos biológicos de TRIAC se deben también a su unión con los receptores de las hormonas tiroideas; sin embargo, sus acciones metabólicas a nivel general sistémico son débiles posiblemente debido a la rapidez de su eliminación.

Tripicolinato de cromo. El ion cromo corresponde al elemento Cr del Grupo VIb y con una Mr 52,00 del Sistema Periódico de los elementos, su presencia en el organismo es esencial para el correcto funcionamiento del metabolismo que influye en la oxidación de las grasas del cuerpo humano. Según el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA), solamente una persona de cada diez recibe la cantidad mínima de cromo que se recomienda (50 a 200 microgramos) para una dieta típica de los Estados Unidos.

El cromo trivalente (Tripicolinato) es un factor de tolerancia a la glucosa, y ha demostrado efectos termogénicos. El cromo es un elemento que se encuentra en carne, cereales, leche, huevos y verduras. Respecto a su metabolismo, el cromo: es un elemento de transición en el Sistema Periódico de los Elementos, esencial en la nutrición, pues debe ser ingerido con los alimentos y posteriormente sus iones pasan por las etapas de absorción, distribución, unión a proteínas y acción biológica específica y posterior excreción, y se acumula en hígado y riñones. Estados carenciales o de deficiencia en cromo, pueden ocurrir en la vida ordinaria, durante un exceso de trabajo, cansancio por un acusado y activo metabolismo, en deportistas, pérdida en sudor, eliminación por heces, diarrea y orina por deficiente reabsorción tubular e intestinal, deficiente ingestión y malabsorción. Pérdida durante viajes y turismo por cambios en la dieta, cambios cíclicos de horario (ritmo circadiano) y climáticos, por deficiente actividad metabólica de proteínas y enzimas y su patología. Durante el embarazo el embrión y feto absorben de la madre sus necesidades afectando sus concentraciones en sangre y carencia metabólica.

Más importante es la deficiente ingestión y malabsorción, por hábitos alimenticios, obesidad y sobrepeso, consumo de alcohol, nerviosismo, infecciones repetidas y patologías diversas, y durante el embarazo: vómitos, cambios en la

dieta, absorción por el embrión, feto y sus posibles patologías. Asimismo por el periodo de lactancia, ingestión deficiente, acusado metabolismo, agotamiento de las reservas en hígado y demás órganos sistémicos. Una carencia cursa con las concentraciones reducidas en sangre, deficiente distribución y baja biodisponibilidad, osteoporosis y otras patologías.

El efecto biológico específico del consiste en potenciar la acción de la insulina a nivel celular, de lo cual derivan sus beneficios en la pérdida de peso, por el metabolismo de las grasas ya mencionado anteriormente. Los iones nativos en nuestro organismo inducen a una aceleración del metabolismo de las grasas: Además el cromo es una herramienta terapéutica para tratar el síndrome de resistencia a la insulina. Interviene en el metabolismo lipídico al estar implicado en la actividad de la lipasa lipoproteíca. Incluso algunos estudios reflejan que la administración de Tripicolinato de cromo (TPC) disminuye hasta en un 14% los niveles de colesterol. También parece acelerar por algún mecanismo el metabolismo de la grasa parda "brown fat" por inducción de los genes que metabolizan las grasas.

#### Quitosan (Chitosan)

Es un amino polisacárido catiónico formado por unidades de N-acetilglucosamina y glucosamina unidos por enlaces beta. Son derivados de las quitinas de los crustáceos y hongos. A partir de la quitina se obtiene el Chitosan mediante un proceso de desacetilación (calentamiento de la quitina en solución alcalina). Es un compuesto derivado de la Quitina del exo-esqueleto de los crustáceos, que posee una alta condición higroscópica (absorbe líquidos), mediante la cual produce una sensación de plenitud gástrica disminuyendo así el apetito por saciedad. La quitina es por volumen total mundial, el segundo polisacárido, después de la celulosa del papel, también de origen vegetal.

En un paciente obeso medicado y con dieta hipocalórica, la grasa que secuestra el Chitosan puede estar entre el 25 y 30% de la total de la dieta. El Quitosan al ser un producto biodegradable atóxico, presenta ventajas con respecto a otros bloqueadores de la absorción de grasa como el orlistat y otros fármacos, pues no presenta prácticamente ningún efecto secundario. El Quitosan está

aprobado prácticamente en todos los países como un Producto Dietético (no como fármaco). La posología recomendada es de dos tabletas de 450 ó 500 mg. entre el lapso de 15 minutos antes y después de las comidas principales, acompañados de abundante líquido (al menos 2 vasos de 250 c.c.). Si el peso ya se encuentra regulado es aceptable ingerir 1 sólo comprimido con las comidas principales y aumentar esa dosis en casos de comidas copiosas.

El Quitosan tiene la propiedad única de unirse a las grasas en el tracto digestivo antes de que éstas entren en contacto con las enzimas digestivas y se absorban. La grasa unida al Quitosan se vuelve una masa gelatinosa imposible de absorber en el tracto gastrointestinal, y se elimina con las heces. La fibra del Quitosan difiere de otras fibras, por el hecho de que posee una carga eléctrica positiva. Esta carga positiva le permite asociar por afinidad química lípidos, grasas y bilis cargados negativamente. Es para los humanos una fibra totalmente indigerible, por tanto la ingestión del mismo no aporta caloría alguna. Al no absorberse a nivel sistémico, ejerce su mecanismo de acción exclusivamente a nivel local; por lo cual no posee ninguna contraindicación, salvo la alergia manifiesta a los crustáceos. El ser biodegradable y carecer de efectos secundarios lo convierte en un producto con numerosas aplicaciones en el campo de la medicina, bioquímica, cosmética y nutrición.

#### Otros fármacos en experimentación

Numerosos principios activos de diversa naturaleza se encuentran en diferentes fases clínicas de experimentación y desarrollo desde la fase 0 a la fase IV, como fármacos para el tratamiento de la obesidad. Más de veinte preparaciones se hallan en estudio en las diferentes fases.

NGD 95-1: inhibidor del neuropéptido-Y, que estimula el apetito en el núcleo paraventricular del hipotálamo). Bromocriptina: incrementa la liberación y actividad de dopamina. Butbindide CCK-8: bloquea la enzima que restaura el apetito por disminuir la colecistoquinina. Estimulador de CCKa: aumenta la disponibilidad de ciertos receptores celulares que reducen el apetito cuando son estimulados por colecistoquinina (CCK), otras hormonas y neurotransmisores. Oleato de estrona: molécula sintetizada en la célula grasa o adipocito, y que

disminuye el apetito por mediación hipotalámica. Naltrexona: bloquea los receptores opiáceos en el cerebro. En la actualidad está aprobado para el tratamiento de pacientes con alcoholismo y adicción a las drogas. Bupropion: es otra molécula en desarrollo, que ha demostrado en el estudio en fase clínica mantener la pérdida de peso hasta 12 meses después de tratamiento. Se estudia en la conjunción Bupropion/Naltrexona. Factor liberador de corticotropina/urocortina con afinidad con sobre receptores del estrés en el cerebro, para controlar el apetito y regular el metabolismo.

BTA-243: es un receptor adrenérgico beta-3, que se une a receptores beta-3 sobre la célula grasa o adipocito, que son los que estimulan la lipólisis, y primordialmente en el tejido adiposo pardo, incrementando así la cantidad de grasa eliminada para producir energía. Tertatotal: es un agonista adrenérgico beta-3 de la adipogénesis y estimulante de la termogénesis. Beta-agonistas BRL 26380<sup>a</sup>: son estimulantes de la termogénesis. Tungstato sódico: es un estimulante de la termogénesis por interferir en la síntesis de ATP (adenosin-trifosfato). UPC-1-2-3: se trata de proteínas desacoplantes que incrementan la termogénesis en el tejido graso por producir un boqueo de la fosforilación oxidativa. RO 220654: es un estimulador de la oxidación lipídica. AOD 9604: molécula polipeptídica derivada de la HGH, con efectos lipolíticos. Acarbosa-AO-128: bloqueante de la digestión de los carbohidratos. CCK: inhibidor del vaciamiento gástrico. Péptido inhibidor de Ghrelina: es una hormona que interviene en la regulación de la saciedad.

Insulínotropina GLP-1: es la versión sintética de una hormona semejante al glucagón péptido-1, que mejora la fisiopatología general del enfermo obeso, principalmente la relacionada con el trastorno diabético, disminuye el vaciamiento del estómago y aumenta las concentraciones de insulina en sangre. Melanocortina HP-228: es una hormona con afinidades con la leptina y el neuropéptido-Y, y que suprime el apetito y reduce los niveles de glucosa en sangre. Oleil-etanol-amida: es una hormona sintetizada por el tejido graso e intestinal, que regula la ingesta por inducción de la saciedad.

## Conclusiones

La farmacoterapia contribuye a la pérdida de peso del paciente obeso. Su contribución es de alrededor del 5 % y debe completarse con un tratamiento integral, con dieta y ejercicio o actividad física apropiada.

La farmacoterapia, actualmente, no debe aplicarse como único tratamiento, siempre debe ir acompañada por una dieta específica para cada paciente obeso, ejercicio o actividad física, y ayuda conductual.

El fármaco o medicamento ideal es el que incida de forma específica en la causa etiológica de la obesidad de cada paciente, restablezca una concentración enzimática, molecular o de ion mineral esencial; recupere la concentración de una inhibición molecular, inhiba una excesiva actividad de un paso metabólico determinado; o signifique el antídoto específico de una determinada molécula tóxica plaguicida (pesticida) o de una molécula acumulada y presente en el organismo en elevada o excesiva concentración.

Una amplia analítica molecular debe aplicarse al paciente obeso, para tratar de identificar la causa fisiológica, bioquímica molecular, y de deficiencia o carencia en el trastorno obeso.

En la batería de análisis para establecer un diagnóstico claro y preciso para la historia clínica del paciente obeso, deben incluirse las pruebas de absorción, de carencia y déficit de las concentraciones de iones minerales esenciales catalíticos para actividades enzimáticas y metaloproteínas, y para restablecer el significado biológico específico y el desequilibrio homeostático en el paciente obeso.

La colaboración entre el clínico y de atención primaria con el investigador fundamental, proporcionará nuevas hipótesis, el conocimiento de etiologías diferentes de la obesidad, y el avance en su tratamiento y curación.

Los recientes grandes avances en la genómica y desarrollo de la farmacogenómica, bioinformática y otras tecnologías, deben ser aplicados, para permitir nuevos abordajes, frente a la complejidad de la patología de la obesidad. Además permitirá la generación de conocimiento y este de riqueza, con el ahorro en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Los investigadores deben descubrir las moléculas activadoras, inhibidoras y antídotos, para activar o inhibir los fallos en los sutiles mecanismos neuroendocrinos, y en general metabólicos y genéticos implicados en la obesidad, todavía ignorados en toda su extensión. De ahí la trascendencia y la necesidad de la investigación traslacional: paciente-clínico-investigador.

Los logros anticipados en el punto anterior podrán establecer un mayor número de variedades de la enfermedad obesa y su clasificación, unos tratamientos más eficaces, con mejoría en la esperanza de vida, y sobre todo, en la calidad de vida de determinados pacientes, con incidencia en Salud Pública por la prevención de la enfermedad y le consiguiente ahorro sanitario.

La práctica clínica en atención primaria debe ligarse y entroncarse con el investigador en ciencia aplicada básica o fundamental, así avanzar conjuntamente en la investigación biomédica cada vez más ligada a la biotecnológica y bioinformática, para mejorar el tratamiento en beneficio del paciente y en la curación de la enfermedad.

La obesidad es un Síndrome típico para aplicar la “Investigación Traslacional” que es la conjunción del médico clínico y de atención primaria, con el investigador clínico y básico fundamental. De las investigaciones básicas orientadas al paciente pueden surgir con mayor facilidad nuevas hipótesis, tanto de su compleja etiología, como en la identificación de nuevas moléculas implicadas en el desequilibrio homeostático del paciente obeso, con el objetivo de su curación.

Actualmente numerosas moléculas y principios activos, más de veinte, están contemplados en las fases clínicas de desarrollo experimental I a IV, en espera de su aplicación en el tratamiento de la obesidad, lo que despierta una verdadera esperanza en el avance del conocimiento del trastorno obeso.

En la actualidad, y hasta que no se conozca la causa del trastorno en cada paciente obeso, es de desear, la administración conjunta de varias moléculas, como en el caso de la quimioterapia para el cáncer; y en la obesidad con efedrina-cafeína ya superado, o bien de topiramato-fentermina, y topiramato-zonisamida, porque inducen a sinergismo, potenciando su efecto clínico beneficioso en los pacientes.

Algunos pacientes tratados con fármacos han llegado a perder alrededor del 10% de su peso previo al tratamiento. La máxima pérdida de peso suele alcanzarse en los primeros 6 meses después de iniciar la medicación. El peso suele mantenerse o incluso aumentar durante el resto del tratamiento o al suspenderse.

Como enfermedad multicausal o Síndrome, la obesidad precisa de un tratamiento para toda la vida, donde los fármacos son solo una parte del tratamiento que debe complementarse con una alimentación saludable y ejercicio o actividad física habitual.

El tratamiento con fármacos tiene que ser controlado. Porque son productos químicos cuya toxicidad depende de la dosis, que puede ser terapéutica o tóxica. Con efectos agudos o a largo plazo, como en el caso de los alteradores endocrinos.

El paciente debe conocer que toda molécula química, y también nativa de cuerpo humano tiene efectos biológicos determinados, beneficiosos, adversos o tóxicos, y que dependen de la dosis y del estado fisiológico del sujeto, en ayunas o después de ingestión de alimentos.

Una selección apropiada de los fármacos a administrar y un seguimiento riguroso del tratamiento integral son decisivos para el éxito final del tratamiento. Deben seguirse los consejos del médico de cabecera o médico personal, al que deben trasladarse las opiniones y consejos de otros, médicos, familiares y amigos, para evitar inquietudes y confusiones.

## **Bibliografía**

1. Astrup A, Breum L, Toubro S, Hein P and Quaade F. (1992) The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. A double blind trial. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 16 (4): 269-277.
2. Astrup A et al. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, Madsen J, Rasmussen M F, Lean M E.(2009) Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. On behalf of the NN8022-1807. *Lancet.* 974: 1606-1616.

3. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M and Lean M E J. (2012) Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Internat J Obesity* 36, 843-854.
4. Barrera Cruz A, Rodríguez González A y Molina Ayala M A (2013) Escenario actual de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 51 (3), 292-299.
5. Botella-Carretero J I, y cols. (2007) La deficiencia de vitamina D está asociada al síndrome metabólico en la obesidad mórbida. *Clinical Nutr* 26 (5), 573-580.
6. Campfield L A, Smith F J, Guisez Y, Devos R and Burn P. (1995) Recombinant mouse Ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 269: 546-549.
7. Considine R, Sinha M, Heimann L y cols. (1996) Serum Immunoreactive-Leptin concentrations in normal weight and obese humans . *New Engl J Med* 334: 242-245.
8. Cuevas A y Reyes M S. (2005) Lo último en diagnóstico y tratamiento de la obesidad. ¿Hay lugar aún para la terapia conservadora? *Rev méd Chile*. 133:713-722.
9. Fidler M C et al. (2011) A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults. : the Blossom Trial (For the Blossom clinical trial Group). *J Clin Endocrinol Metab* 96:3067-3077.
10. Galhardi CM, Diniz YS, Rodrigues HG, Faine LA, Burneiko RC, Ribas BO and Novelli ELB (2005) Beneficial effects of dietary copper supplementation on serum lipids and antioxidant defences in rats. *Annals of Nutrition and Metabolism* ISSN: 0250-6807-2005.
11. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA et al. (2012) Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (Sequel): a randomized , placebo-controlled, phase III extension study. *Am J Clin Nutr* 95: 297-308.
12. Gilbert JA, Gasteyger C, Raben A, Meier DH, Astrup A, Sjödin A. (2012) The effect of tesofensine on appetite sensations. *Obesity (Silver Spring)*. 20 (3): 553-561.
13. Gomis Barbará R (2004) Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Rev Med Univ Navarra* 48, 63-65.
14. Grün F and Blumberg B. (2009) Endocrine disrupters as obesogens. *Mol Cell Endocrinol*. 304, 19-29.
15. Latili G, Gallo F and Lugheti L. (2010) Toxic environment and obesity pandemia: is there a relationship? *Ital J Pediatr*. 36, 8.
16. Martín Galicia I y Simal Antón A (2002) Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Inf Ter Sist Nac Salud*, 26: 117-127.
17. Massachusetts Medical Society Committee on Nutrition. Obesity treatment using drug therapy. White Paper April 17, 1996.

18. Novelli L L, Ribas Ozonas B y Novelli E L B (2005) Metais: Aspectos da Toxicidade. Nutrição e Vida Saudavel, Capítulo 18, 235-240. Editor: E.L.B. Novelli. Tecmedd Editora, Sao Paulo, Brasil.
19. OMS. Nota descriptiva nº 311. www.oms OMS, mayo de 2012.
20. O'Neil P et al. (2012) Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the Bloom-DM study. *Obesity* 20 (7): 1426-1436.
21. Ribas Ozonas B, Dean Guelbenzu M and Santos Ruiz A. (1970) Inhibitory effect of cadmium on alkaline phosphatase of kidney and prostate of guinea pig. Editor: C F Mills. Editorial: E S Livingstone, Edimburgh and London, I, 173-176.
22. Ribas Ozonas B (1991) Lithium (Review). In: *Metal and Their Compounds in the Environment*. (E. Merian, ed. vol II, Chap. 17, 1015-1023. VCH Verlag, Weinheim, Germany.
23. Ribas B, Castro MD, García Arribas O, Pérez Calvo M, Santos Ruiz A, Novelli ELB y Núñez M (2001) Metalotioneínas y Medio Ambiente. Editor: Pablo Gil-Loyzaga, Tomo I 341-349. Fundación General de la Universidad Complutense y Ayuntamiento de Madrid.
24. Ribas Ozonas B. (2004) Metallothioneins. (Review) In: *Elements and their compounds in the Environment*. Eds: M E, Merian, M Anke, M Ihnat and M Stoeppler. Editorial: Wiley-VCH, Germany. Volume 1, Part 2 Chapter 6, 391-400.
25. Ribas Ozonas B. (2010) Metalotioneína y algunos elementos minerales como bioindicadores en toxicología clínica. En: *Biomarcadores: Analítica, Diagnóstico y Terapéutica*. (Editor: F. Ortega Ruiz de Apodaca). Capítulo 8. Real Academia Nacional de Farmacia. Monografía XXX. Editorial: Realigraf, S.A. Madrid, 259-312.
26. Rink D, Roy S, Khanna S, Rink T, Bagchi D and Sen, CK. (2006) Transcriptome of the subcutaneous adipose tissue in response to oral supplementation of type 2 Lep<sup>rd</sup> obese diabetic mice with niacin-bound chromium. *Physiol Genomics*. 27: 370-379.
27. Rubio Herrera MA y Moreno Lopera C (2013) Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Endocrinol Nutr* 60 (Supl 1), 19-22.
28. Sato M y cols. (2010) Development of high-fat-diet-induced obesity in female metallothionein-null mice. *FASEB J* 24 (7), 2375-2384.
29. Serrano-Rios M (2007) La pandemia de obesidad y sus consecuencias metabólicas. Discurso. Real Academia Nacional de Medicina. Madrid.
30. Van Itallie TB and Simopoulos AP (eds.) (1995) *Obesity New Directions in Assessment and Management*. Copyright by the Charles Press, Publishers, Inc.
31. WHO. (1998) *Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity*. Ginebra: WHO, 1998.
32. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. (2005) Appetite control. *J Endocrinol*. 184: 291-318.

## ANEXOS

Tabla 1.

<b>Medicamentos que inducen anorexia</b>		
<b>Nombre genérico</b>		<b>Dosis máximas diarias</b>
<b>Agentes noradrenérgicos</b>	Benzfetamina	150 mg
	Fendimetrazima	210 mg
	Dietilpropion	75 mg
	Fentermina	37,5 mg
	Mazindol	3 mg
	Fenilpropanolamina	75 mg
<b>Agentes serotoninérgicos</b>	Fenfluramina	120 mg
	Dexfenfluramina	30 mg
	Fluoxetina	60 mg
	Efedrina/cafeína	60/600 mg
<b>Agentes noradrenérgicos y serotoninérgicos</b>	Sibutramina	10 a 30 mg
<b>La mayoría retirados o en desuso</b>		

**Tabla 2.**

<b>Contraindicaciones de los medicamentos que inducen anorexia</b>
- IMC < 27,8
- Edad: inferior y superior a 18 años y 60 años*
- Embarazo o lactancia *
- Con otros agentes de anorexia*
- Hipertensión no controlada (sistólica >165 ó diastólica >100 mm/Hg)
- Enfermedad cardiaca no controlada *
- Glaucoma no controlado
- Insuficiencia renal o hepática
- Historia de abuso de drogas
- Uso frecuente de fármacos antidepresivos (litio, fluoxetina, e inhibidores de la enzima mono-amino-oxidasa (IMAO))
- Historia de enfermedad maníaco depresiva o depresión mayor
- Hipertensión pulmonar y Apnea
- Anestesia general en las últimas 2 semanas