

CONSENSO IBÉRICO SOBRE EL  
**TRATAMIENTO  
FARMACOLÓGICO  
DE LA OBESIDAD  
EN EL ADULTO:**

POSICIONAMIENTO DE LAS SOCIEDADES  
ESPAÑOLA Y PORTUGUESA PARA EL  
ESTUDIO DE LA OBESIDAD  
(SEEDO-SPEO) 2018

**MADRID**  
CÍRCULO DE  
BELLAS ARTES  
12 DE JULIO



Con la colaboración de:



## **CONSENSO IBÉRICO SOBRE EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD EN EL PACIENTE ADULTO: Posicionamiento de las Sociedades Española y Portuguesa para el Estudio De la Obesidad (SEEDO-SPEO) 2018**

**Albert Lecube, Paula Freitas, Susana Monereo, Selma Souto, Francisco Tinahones**

### **¡Declaramos la guerra a la Obesidad!**

La Obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial, que requiere de un abordaje multidisciplinar. En España la prevalencia en población adulta se sitúa en el 21,6% (22,8% varones, 20,5% mujeres). En Portugal, la prevalencia es del 22,3%. Sin embargo, es una de las enfermedades más infravaloradas, menos diagnosticadas y menos tratadas de nuestra historia.

Tanto SEEDO como SPEO consideran que la Obesidad debe ser considerada un problema sanitario de primer orden, en cuya lucha deben involucrarse no solo los profesionales de la salud, sino también la sociedad civil, la empresa privada y los estamentos políticos. Además, consideran que medicalizar la Obesidad no va a suponer un problema económico a nuestro Sistema Sanitario, ni que contribuya a la normalización de un proceso patológico. Limitar la accesibilidad a los escasos tratamientos farmacológicos disponibles hoy en día, cuando han demostrado su eficacia y seguridad en diversos ensayos clínicos durante su desarrollo, no puede ser considerado una opción aceptable por nuestras sociedades científicas.

Este Consenso ibérico pretende ser el primer escalón para revertir esta situación.

### **¿Cómo abordar el tratamiento farmacológico de la Obesidad?**

El tratamiento de la obesidad debe enfocarse siempre hacia la modificación de hábitos y la consecución de un estilo de vida saludable, lo que incluye dos pilares fundamentales: **(i)** la adherencia a una alimentación variada, saludable y equilibrada en el contexto de la dieta mediterránea, y **(ii)** la práctica de ejercicio físico regular.

El tratamiento farmacológico está indicado en pacientes con IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup> o  $>27$  kg/m<sup>2</sup> en asociación a comorbilidades mayores. Es importante recordar que la indicación debe hacerse en sujetos "motivados para perder peso", remarcando la importancia de la participación del paciente en el control de su enfermedad.

Del mismo modo, se recomienda suspender la medicación y/o pasar a otra familia farmacológica, si transcurridos 3 meses no se alcanza una pérdida de peso  $>5\%$ .

### **¿Qué fármacos podemos prescribir?**

Además de orlistat, disponible desde 1998, en 2015 la EMA (*European Medicines Agency*) aprobó la comercialización liraglutida 3,0 (Saxenda®) y una combinación de bupropión (360 mg) con naltrexona (16 o 32 mg) de liberación prolongada (Mysimba®).

La no financiación de los fármacos por el sistema público reduce su accesibilidad a los estratos socioeconómicos más desfavorecidos, donde la prevalencia de obesidad es más elevada. Los efectos secundarios de ambos fármacos son transitorios y no suponen una causa principal de abandono del tratamiento. Otros aspectos que limitan la adherencia al tratamiento a largo plazo es que se necesita tomar 4 comp/día de Mysimba® o la administración subcutánea diaria de Saxenda®.

A continuación, los fármacos se describen en el orden de introducción en el mercado ibérico.

## ORLISTAT

Orlistat es un inhibidor reversible de las lipasas gástrica y pancreática, reduciendo la absorción de la grasa alimentaria en un 30%. Un metaanálisis de 12 estudios con orlistat asociado a intervención dietética-conductual mostró pérdidas del 8% del peso inicial a los 12 meses, manteniendo el peso perdido tras 3 años de tratamiento.

Los principales efectos adversos se presentan a nivel gastrointestinales: flujo anal oleoso (4-27%), dolor abdominal (<26%), flatulencia con descarga fecal (2-24%), urgencia intestinal (3-22%) y esteatorrea (6-20%).

Orlistat está disponible en cápsulas de 120 mg (bajo prescripción médica, con el nombre comercial de Xenical®) y también en formulación genérica) y de 60 mg (venta libre, con el nombre comercial de Alli®). La dosis recomendada es 120 mg tomada con agua inmediatamente antes, durante o hasta una hora después de cada comida principal.

## LIRAGLUTIDA

Liraglutida comparte una homología del 97% con el *glucagón like peptide 1* (GLP-1) nativo, y las concentraciones terapéuticas se sostienen durante 24 h tras una dosis única. Liraglutida 3,0 ejerce un marcado incremento en las sensaciones de saciedad y plenitud, al tiempo que reduce la sensación de hambre y el consumo prospectivo de alimentos.

El programa de desarrollo clínico de liraglutida 3,0 se denomina SCALE, acrónimo de “Satiety and Clinical Adiposity, Liraglutide Evidence”: son cuatro estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos y multicéntricos. En todos ellos el tratamiento se inició a 0,6 mg, seguido por escalado semanal de la dosis en incrementos de 0,6 mg hasta alcanzar la dosis diaria máxima de 3,0 mg. Todos los participantes fueron instruidos en el seguimiento de una dieta deficitaria en 500 kcal diarias, y se recomendó también continuar con la actividad física prescrita.

### SCALE™ Obesidad y prediabetes

Se trata de un estudio de 56 semanas realizado en sujetos adultos con sobrepeso (IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades) u obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), sin diabetes. El grupo de liraglutida 3,0 mg perdió una media de 8,4 $\pm$ 7,3 kg, equivalente a un 8,0 $\pm$ 6,7% del peso inicial, en comparación con los 2,8 $\pm$ 6,5 kg (2,6 $\pm$ 5,7%) acaecidos en el grupo placebo. Para los completadores, la pérdida de peso fue aún mayor: 9,6 kg (9,2%) con liraglutida 3,0 mg vs. 3,7 kg (3,5%) con placebo. Además, el 63,2% de los sujetos aleatorizados a liraglutida 3,0 consiguió una pérdida ponderal >5%, y hasta un 33,1% perdieron más del 10% de su peso inicial (27,1% y 10,6% con placebo, respectivamente).

En cuanto al control glucémico, en los sujetos que recibieron liraglutida 3,0 mg, la incidencia de nuevos casos de prediabetes (7,2% vs. 20,7%;  $p < 0,001$ ) y de diabetes (0,2% vs. 1,1%;  $p = 0,0003$ ) fue significativamente menor que en los que recibieron placebo.

### **SCALE™ diabetes: Liraglutida 3,0 mg en sujetos obesos con diabetes mellitus tipo 2**

Este estudio, 846 sujetos obesos con diabetes mellitus tipo 2 fueron aleatorizados (2:1:1) a recibir liraglutida 3,0 mg ( $n=423$ ), liraglutida 1,8 mg ( $n=211$ ) o placebo ( $n=212$ ). Tras 56 semanas, la pérdida ponderal fue de 6,4 kg (5,9% del peso inicial) con liraglutida 3,0 mg y de 2,2 kg (2,0% del peso inicial) con placebo. De forma paralela, el porcentaje de pacientes que consiguieron perder más del 5% (54,3% vs. 21,4%,  $p < 0,0001$ ) o más del 10% (25,2% vs. 6,7%,  $p < 0,0001$ ) de su peso inicial fue también superior con liraglutida 3,0 mg que con placebo.

### **SCALE™ mantenimiento: Liraglutida 3,0 mg y reganancia ponderal**

Este estudio se examinó la capacidad de liraglutida 3,0 para mantener y aumentar una pérdida ponderal  $\geq 5\%$ , conseguida con una dieta hipocalórica y el fomento de la práctica regular de ejercicio, en sujetos con sobrepeso ( $IMC \geq 27$  kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades) u obesidad sin diabetes. Los sujetos fueron aleatorizados 1:1 para recibir liraglutida 3,0 mg ( $n=212$ ) o placebo ( $n=210$ ), y tras 56 semanas, el grupo de liraglutida perdió 6,0 $\pm$ 7,3 kg adicionales (el 6,2% del peso inicial), frente al 0,1 $\pm$ 6,9 kg (el 0,2% del peso inicial) del grupo placebo ( $p < 0,0001$ ). De forma similar, más pacientes con liraglutida perdieron  $\geq 5\%$  (50,5 vs. 21,8%;  $p < 0,001$ ) y  $\geq 10\%$  (26,1 vs 6,3%,  $p < 0,0001$ ) del peso inicial.

### **SCALE™ Apnea del sueño: Liraglutida 3,0 mg en sujetos con apnea obstructiva del sueño**

El cuarto estudio SCALE™ se diseñó para investigar el potencial de liraglutida 3,0 mg para conseguir mejorías en parámetros relacionados con el sueño y el peso corporal en 359 pacientes obesos con un síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS).

Los sujetos fueron aleatorizados 1:1 a recibir liraglutida 3,0 mg ( $n=180$ ) o placebo ( $n=179$ ). Tras completar las 32 semanas del estudio, liraglutida 3,0 mg consiguió mejorías significativas en la gravedad del trastorno respiratorio, y un mayor porcentaje de pacientes resolvieron el trastorno respiratorio en comparación con el placebo.

### **Seguridad y tolerabilidad**

Una proporción más alta de individuos tratados con liraglutida 3,0 mg experimentaron eventos adversos en comparación con placebo, siendo la frecuencia de eventos adversos serios o fatales muy baja en ambos grupos de tratamiento (6,3% vs. 4,6%). Los eventos adversos más comunes fueron de naturaleza gastrointestinal. Así, la incidencia de náusea alcanzó su pico más alto durante el periodo de escalamiento de dosis, y fue mayor con las dosis más altas. La náusea fue leve (73%) o moderada (24%), y de naturaleza transitoria. Solo el 3,0% de los individuos se retiraron del estudio debido a la presencia de náusea.

### **NALTREXONA/BUPROPIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

La asociación de 32 mg de naltrexona/360 mg de bupropión de liberación prolongada ha sido aprobada por la Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) pero actualmente no está disponible en Portugal.

Cada comprimido contiene 8 mg de naltrexona y 90 mg de bupropión, y la prescripción se inicia con un comprimido por día, aumentando 1 comprimido por semana hasta una dosis máxima de 2 comprimidos por la mañana y 2 comprimidos a media tarde. El tratamiento debe interrumpirse si a las 16 semanas la pérdida de peso es  $\leq 5\%$ .

Bupropión es un inhibidor selectivo de la recaptación de la dopamina y norepinefrina aprobado por la FDA como un antidepresivo y como fármaco para la deshabituación tabáquica. Por su parte, naltrexona es un antagonista opioide aprobado por la FDA para el tratamiento de la dependencia del alcohol y de los opiáceos. El mecanismo por el cual la combinación induce pérdida de peso no es totalmente comprendido, aunque se cree relacionada con la capacidad de bupropión para estimular a las neuronas POMC / CART (proopiomelanocortina / transcripción regulada de cocaína i anfetamina) y de naltrexona de bloquear el receptor opioide de la misma neurona a nivel del núcleo arcuato.

En el estudio COR-I (*Contrave Obesity Research 1*) los participantes fueron sometidos a una dieta hipocalórica y ejercicio físico y aleatorizados 1:1:1 para recibir: **(i)** naltrexona 32 mg y bupropión 360 mg/día, **(ii)** naltrexona 16 mg y bupropión 360 mg/día, y **(iii)** placebo, dos veces al día durante 56 semanas. La pérdida ponderal fue de -6,1% en el grupo naltrexona 32 mg y bupropión 360 mg ( $p < 0,0001$  frente a placebo) y -1,3% en el grupo placebo.

En el estudio COR-II, doble ciego, con 1496 pacientes aleatorizados a recibir: **(i)** naltrexona 32 mg y bupropión 360 mg/día o **(ii)** placebo, durante 56 semanas. En los pacientes que recibieron la combinación se constató una disminución ponderal superior al placebo (-6,4% vs -1,2%,  $p < 0,001$ ).

El estudio COR-Diab, evaluó la eficacia de la terapia con 32 mg de naltrexona LP y bupropión 360 mg LP, a lo largo de 56 semanas, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sobrepeso u obesidad. La combinación estuvo nuevamente asociada a una mayor reducción del peso (reducción del 3.7% vs. -1,7%,  $p < 0,001$ ), con una mayor proporción de pacientes que alcanzan una pérdida de peso  $\geq 5\%$ . La terapia NB se asoció también a la mejora del control glucémico, con un mayor porcentaje de pacientes que conseguían una cifra de HbA1c  $\leq 7,0\%$ , y de los factores de riesgo cardiovasculares.

En el estudio COR-BMOD (*behaviour modification*) los pacientes recibieron un programa estructurado de cambios alimentarios y conductuales, al tiempo que se aleatorizaban a recibir naltrexona 32 mg y bupropión 360 (n=591) o placebo (n=202). A las 56 semanas, la pérdida ponderal fue superior a las observadas en los 3 estudios previos (-9,3% vs. -5,1%,  $p < 0,001$ ), con un 80,4% de los pacientes tratados con NB que disminuyeron  $\geq 5\%$  su peso inicial.

Los efectos secundarios de la asociación NP son náuseas (más frecuente), cefaleas, vómitos, mareos, insomnio y sequedad de boca.

### **¿CÓMO ESCOGER EL MEJOR FÁRMACO PARA CADA PACIENTE? LA INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (Figura 1)**

El tratamiento con liraglutida debe ser considerado la primera opción entre las tres opciones farmacológicas actualmente disponibles en Europa. Los motivos para esta elección se basan tanto en la mayor experiencia disponible con liraglutida, a los escasos y conocidos efectos adversos, a los demostrados efectos beneficiosos sobre la enfermedad cardiovascular, y a la mayor potencia obtenida en la reducción ponderal. Debemos evitar su uso en presencia de antecedentes de pancreatitis o colecistitis, y en caso de pacientes con neoplasia endocrina múltiple y antecedentes de carcinoma medular de tiroides. Por disponer aún de poca experiencia, se recomienda precaución en la enfermedad renal o hepática avanzadas, ante antecedentes de coleditiasis y gastroparesia. En los casos en los que liraglutida esté contraindicado, sea mal tolerado o no sea efectivo, deberíamos plantearnos pasar a una segunda opción de tratamiento.

Orlistat podría indicarse en pacientes sin enfermedad intestinal que no quieran una medicación con posibles efectos centrales, pero sin grandes pretensiones.

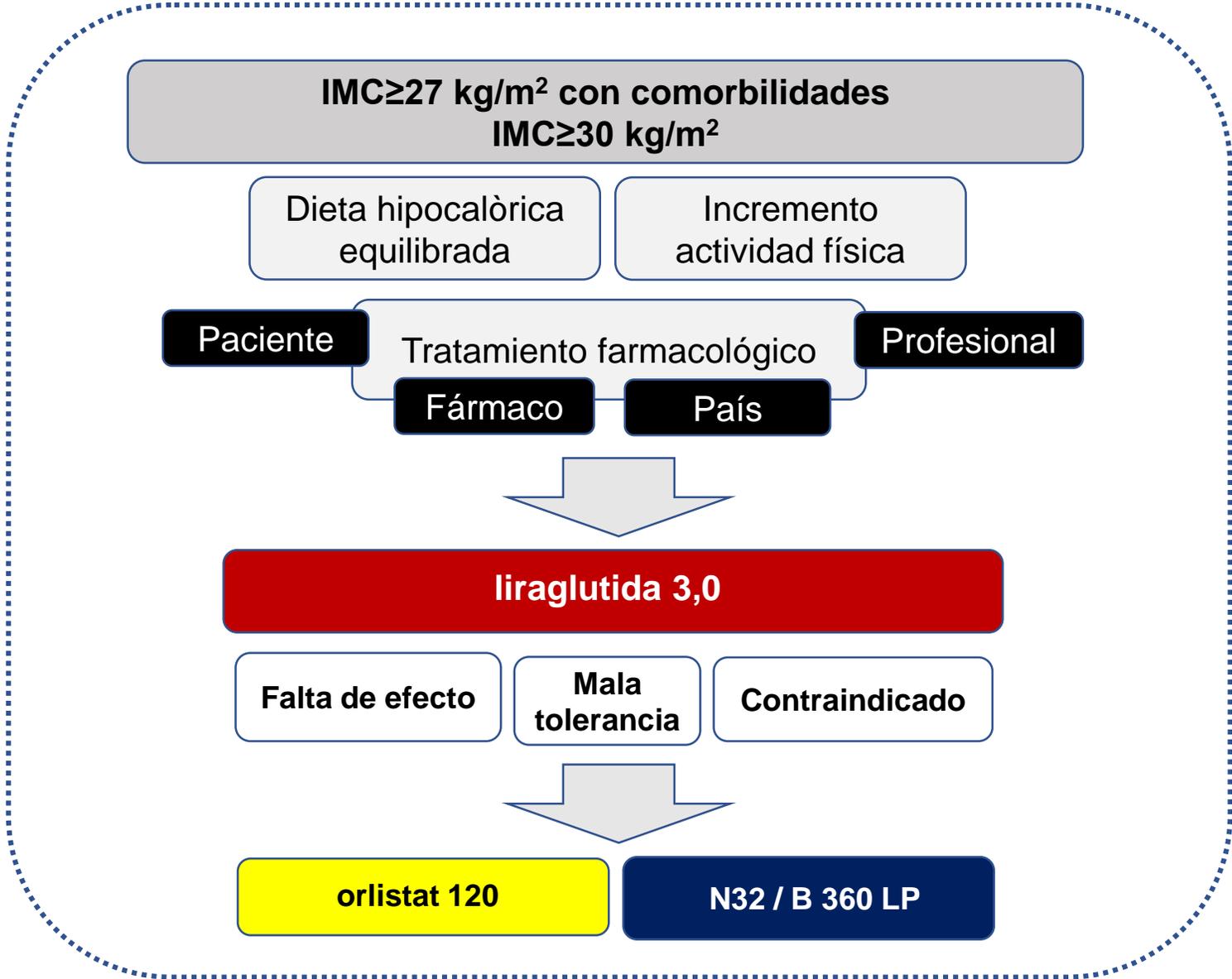
La combinación de bupropión-naltrexona beneficiará a los pacientes con tendencia al picoteo, cierta impulsividad alimentaria o trastorno por atracón. Antes de pautarlo deberían revisarse las contraindicaciones de su uso, como por ejemplo la interferencia con fármacos anticomiciales, la imposibilidad de darlo en pacientes con hipertensión arterial descontrolada, en trastornos del comportamiento alimentario (anorexia nerviosa y bulimia), en la depresión grave, en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa, en los que están en fase de retirada brusca de alcohol o en tratamiento con mórnicos. Debe prestarse especial atención a la presencia de arritmia cardíaca, glaucoma de ángulo estrecho, migrañas persistentes, crisis de ansiedad generalizada, trastorno bipolar, y alteraciones hepáticas o renales.

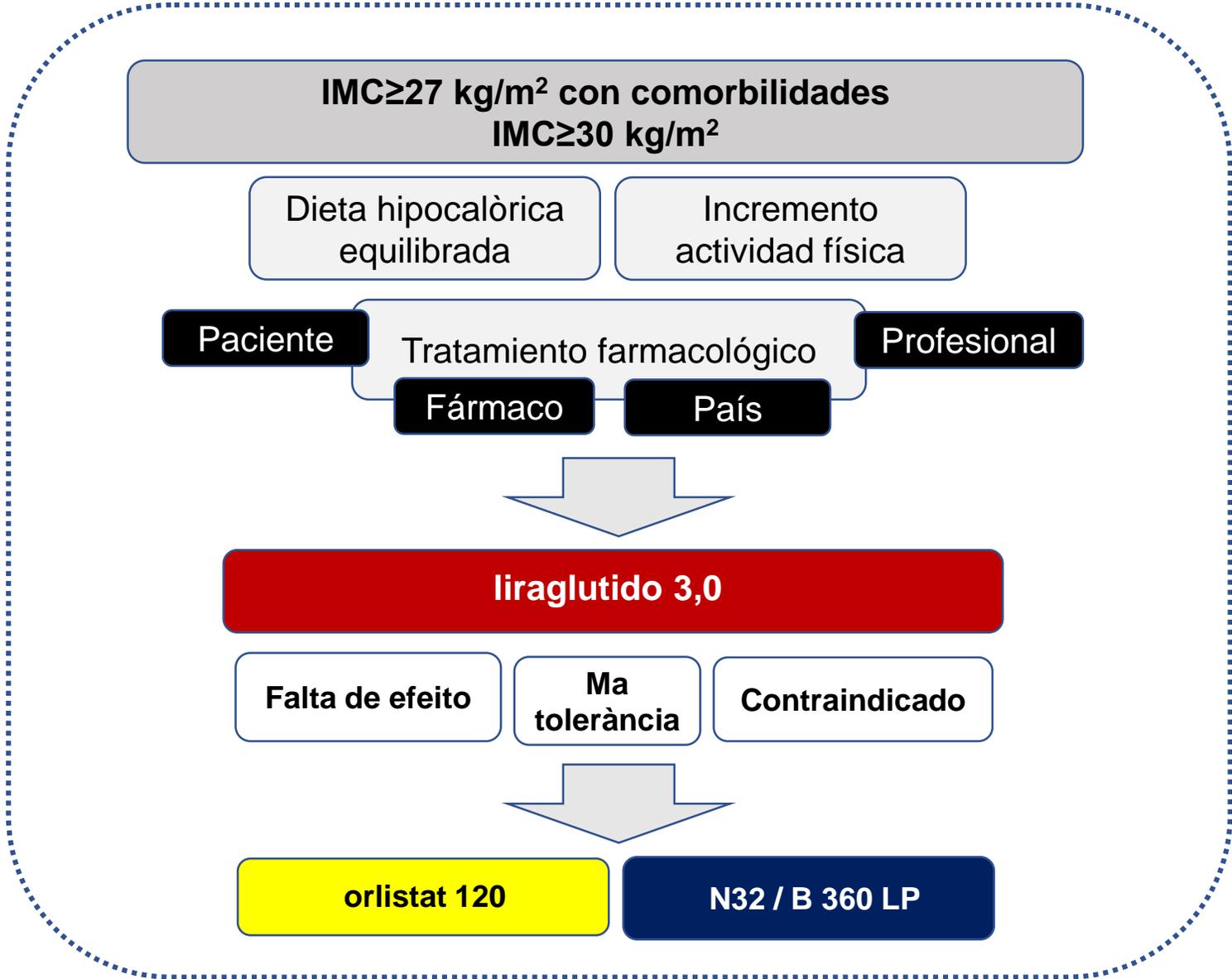
## CONCLUSIÓN

La medicalización de la Obesidad supone que una enfermedad, hasta ahora prácticamente huérfana de tratamientos farmacológicos, detente la opción de beneficiarse de un abordaje múltiple, no solo basado en la adquisición de hábitos saludables. Así, los pacientes obesos que no respondan correctamente a la dieta hipocalórica y al incremento de la actividad física deben ser considerados candidatos a beneficiarse del tratamiento farmacológico.

Tratar farmacológicamente a la Obesidad no debería suponer una amenaza para los Sistemas Sanitarios, ni contribuir a la “normalización” de una enfermedad. El gran error radica en creer que identificar a un sujeto como obeso le estigmatiza, o que denominar “obeso” a alguien con un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> le supone un insulto o un agravio a su dignidad.

Tanto la SEEDO como la SPEO consideran que solo consiguiendo que todas y cada una de las personas con obesidad sean correctamente diagnosticadas, evaluadas, aconsejadas y tratadas mantendremos a nuestro Sistema Sanitario en el lugar de excelencia que le corresponde.





**IMC ≥ 27 kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades**  
**IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>**

Dieta hipocalòrica  
equilibrada

Incremento  
actividad física

Paciente

Tratamiento farmacológico

Profesional

Fármaco

País

**liraglutido 3,0**

Falta de efeito

Ma  
tolerància

Contraindicado

**orlistat 120**

**N32 / B 360 LP**