

# EXPERIENCIA EN MANEJO FARMACOLÓGICO

## DEL PACIENTE CON OBESIDAD



**Asociación Colombiana  
de Endocrinología,  
Diabetes y Metabolismo**  
Fundada en 1950



## Introducción:

El objetivo del tratamiento del paciente con obesidad debe ser prevenir, regresar y atenuar las complicaciones asociadas con la misma, para mejorar la calidad de vida. Se han reportado beneficios con pérdidas de tan solo 5 % del peso corporal, y algunos medicamentos tienen evidencia de pérdida de hasta el 10 %, cuando se combinan con cambios en los estilos de vida.

Deben tenerse claro las indicaciones de inicio (índice de masa corporal [IMC]  $> 27 \text{ kg/m}^2$  con comorbilidades o  $> 30 \text{ kg/m}^2$ )<sup>(1)</sup>, la forma de monitorización y las indicaciones de suspensión (disminución  $< 5 \%$  luego de 12 semanas en la dosis máxima tolerada). Una terapia ideal debe ser eficaz, con bajos efectos adversos y mejoría de las comorbilidades asociadas.



## Estudios Asociados:

En la actualidad, la Food and Drug Administration (FDA) aprueba el uso de orlistat, liraglutida (3 mg), semaglutida (2,4 mg), naltrexona/bupropion y fentermina/topiramato, siendo solo los dos primeros aquellos con autorización del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).



## Orlistat:

Inhibe la lipasa de las membranas mucosas del estómago y del intestino delgado, lo que disminuye la absorción de la grasa un 30 %, en dosis máxima de 120 mg cada 8 horas. El estudio XENDOS ha sido el de mayor duración. En una muestra de 3305 pacientes mostró una mayor eficacia frente a placebo, con una reducción del peso del 11 % frente a 6 %. Luego de 4 años logró una meta de reducción  $> 5 \%$  y 10 % del peso inicial en 52,8 % y 26,2 % de los pacientes, respectivamente. La incidencia acumulada de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a 4 años fue de 9 % en el grupo placebo frente a 6,2 % en orlistat, lo que mostró una reducción de la incidencia de diabetes de 37,3 %<sup>(2)</sup>. En un metaanálisis de 30 estudios controlados con placebo se logró una reducción de 2,9 kg (IC 95 % 2,5-3,2 kg)<sup>(3)</sup>. No ha mostrado efectos secundarios sistémicos, limitándose a nivel gastrointestinal<sup>(4)</sup>.

## **Liraglutida 3.0 mg:**

Es un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). De administración diaria subcutánea, esta tiene un efecto directo sobre el núcleo arcuato a nivel hipotalámico<sup>(5)</sup>. En el programa SCALE en pacientes no diabéticos se incluyeron 3731 pacientes con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> o > 27 kg/m<sup>2</sup>, con hipertensión o dislipidemia. Luego de un seguimiento por 56 semanas se mostró una pérdida promedio de 8,4 kg, con reducciones del 5 % y 10 % del peso inicial de 63,2 % y 33,1 %, respectivamente<sup>(6-10)</sup>. Los mayores efectos reportados son a nivel gastrointestinal, esto incluye náuseas, estreñimiento y diarrea.



## **Resultados:**

Existe amplia evidencia de la eficacia de los medicamentos para el manejo de la obesidad a largo plazo, con beneficios no solo en el control del peso, sino en las comorbilidades asociadas:

## **Prediabetes:**

en pacientes con intolerancia a la glucosa, orlistat ha mostrado menor progresión a diabetes cuando se le compara con solo cambios en el estilo de vida, 3 % frente a 7,6 % ( $p = 0,04$ )<sup>(11)</sup>. El estudio XENDOS, si bien incluyó pacientes con tolerancia normal y alterada a la glucosa<sup>(2)</sup>, en un análisis de subgrupos se evidenció un impacto mayor en la prevención de la diabetes en el grupo con intolerancia, con una reducción del riesgo del 52 % (HR 0,482), a pesar de tener la misma magnitud en la reducción del peso. Estos beneficios se han asociado con una disminución de la hiperlipidemia posprandial, reducción de las citocinas inflamatorias y aumento en los niveles de secreción de GLP1, luego del tratamiento con orlistat<sup>(12)</sup>. Liraglutida mostró reducción del riesgo de progresión de prediabetes a diabetes en pacientes con sobrepeso y obesidad. Al comparar con placebo, luego de 3 años de seguimiento, 6 % del grupo placebo progresó a DM2 frente a 2 % en el grupo de liraglutida. El momento de inicio de la diabetes fue 2,7 más largo con liraglutida frente a placebo.





## Enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD):



En un estudio doble ciego de 48 semanas en sujetos con sobrepeso y esteatohepatitis, liraglutida mostró, en 39 % de los casos, resolución de la NASH frente a 9 % en el grupo placebo<sup>(17)</sup>. En un estudio a 12 semanas, orlistat mostró un impacto favorable en los puntajes de fibrosis hepática, asociado con mejoría en la infiltración hepática grasa<sup>(18)</sup>.



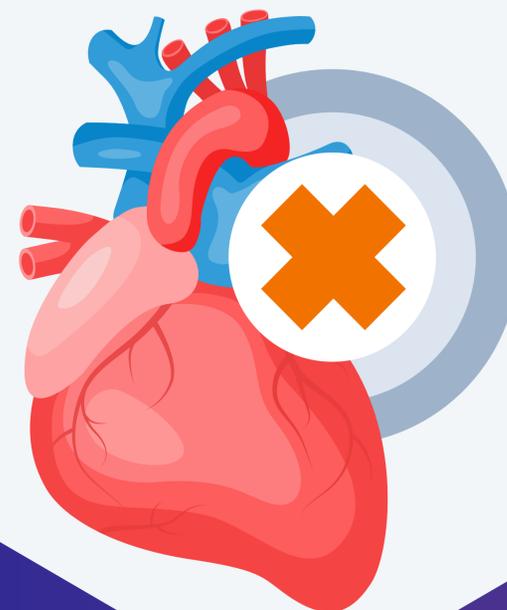
## Diabetes:

Orlistat 120 mg cada 8 horas ha mostrado mejoría en el control de pacientes con diabetes<sup>(13,14)</sup>. En parámetros metabólicos mostró mejoría en los niveles de HbA1C, glucosa en ayunas y posprandial, insulina en ayunas, HOMA IR, cuando se comparó con los niveles basales<sup>(15)</sup>. Liraglutida ha mostrado mejoría en el control metabólico del paciente diabético<sup>(10)</sup>, incluso en aquel en manejo con insulina logró una disminución, en las dosis requerida, del riesgo de asociarse con hipoglucemia<sup>(16)</sup>.



## Hiperuricemia:

La hiperuricemia se asocia con mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y artropatía por cristales. Esta tiene una relación directa con la obesidad. La terapia con orlistat ha mostrado reducción en los niveles de ácido úrico<sup>(19)</sup>.



## Enfermedad renal crónica:

La obesidad, con o sin presencia de cambios metabólicos, se asocia con alteraciones funcionales y estructurales a nivel renal<sup>(20)</sup>. Se ha descrito como un predictor de riesgo cardiovascular, por lo que su prevención debe ser una prioridad. Liraglutida ha mostrado una disminución de los niveles de albuminuria, así como de la progresión a macroalbuminuria<sup>(21)</sup>.

## Puntos clave:



Entender a la obesidad como una enfermedad crónica y evaluar las indicaciones de inicio, monitorización y suspensión de tratamientos farmacológicos, entendiendo que la suspensión abrupta puede llevar no solo a reganancia de peso, sino a exacerbación de otras comorbilidades.



Individualizar al paciente, teniendo en cuenta las comorbilidades, para buscar obtener beneficios múltiples, como se ha visto con orlistat y liraglutida en diabetes y ovario poliquístico, enfermedad hepática grasa, enfermedad renal crónica e hiperuricemia, yendo más allá de solo la pérdida de peso.



Realizar un tratamiento coordinado entre las terapias no farmacológicas y farmacológicas, dado el alto riesgo de reganancia, que puede ser de hasta 50 % a 5 años, debido a los mecanismos contrarreguladores que promueven el aumento de peso, como la disminución de la tasa metabólica basal y el aumento de las hormonas orexigénicas en la denominada "adaptación metabólica"<sup>(22, 23)</sup>.

## Referencias Bibliográficas

1. Tchang BG, Tarazi MS, Aras M, Shukla AP. An update on pharmacotherapeutic strategies for obesity. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2021;22(10):1305–18. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1888927>
2. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27(1):155–61.
3. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 2007 Dec;335(7631):1194–9.
4. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med*. 2000 Feb;9(2):160–7.
5. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sørensen J, Cowley MA, Dalbøge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest*. 2014 Oct;124(10):4473–88.
6. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015 Jul;373(1):11–22.

**7.** Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Nov;37(11):1443–51.

**8.** Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Jensen C, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Mar;28(3):529–36.

**9.** Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Aug;314(7):687–99.

**10.** le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet (London, England)*. 2017 Apr;389(10077):1399–409.

**11.** Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med*. 2000 May;160(9):1321–6.

**12.** Oh TJ. The Role of Anti-Obesity Medication in Prevention of Diabetes and Its Complications. *J Obes Metab Syndr*. 2019 Sep;28(3):158–66.

**13.** Berne C. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with Type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med*. 2005 May;22(5):612–8.

**14.** Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, Klein S, Hill J, Miles J, et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2002 Jun;25(6):1033–41.

**15.** Derosa G, Cicero AFG, D'Angelo A, Fogari E, Maffioli P. Effects of 1-year orlistat treatment compared to placebo on insulin resistance parameters in patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2012 Apr;37(2):187–95.

**16.** Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satyrganova A, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2020 May;43(5):1085–93.

**17.** Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet (London, England)*. 2016 Feb;387(10019):679–90.

**18.** Esmail VAW, Mohammed MO, Al-Nimer MSM. Short-term orlistat therapy improves fatty infiltration indices and liver fibrosis scores in patients with non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Arab J Gastroenterol Off Publ Pan-Arab Assoc Gastroenterol*. 2021 Mar;22(1):1–5.

**19.** Noori S, Mirzababaei A, Amini MR, Clark CCT, Mirzaei K. Effect of orlistat on serum uric acid level in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Vol. 75, *International journal of clinical practice*. England; 2021. p. e14674.

# UNA PUBLICACIÓN DE:



*Asociación Colombiana  
de Endocrinología,  
Diabetes y Metabolismo*  
— Fundada en 1950



@ENDOCRINO\_COL



@EndocrinoColombia



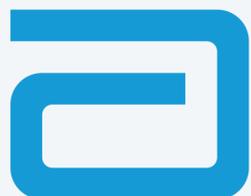
@aceendocrino



@ACENDOCRINO



Asociación Colombiana  
de Endocrinología



**Abbott**

Este material ha sido  
elaborado bajo la coordinación académica  
de la Asociación Colombiana de Endocrinología,  
Diabetes y Metabolismo, y cuenta con el apoyo no  
promocional de laboratorios Abbott.