

La obesidad: una epidemia del siglo XXI

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción: la relevancia de la nutrición

III. Etiopatogenia

IV. Epidemiología

V. Aspectos clínicos

VI. Prevención

VII. Tratamiento

- Farmacoterapia
 - > Orlistat
 - > Bupropión / naltrexona
 - > Liraglutida
 - > Fitoterapia
 - > Tendencias actuales en investigación
- Medidas extrafarmacológicas
 - > Dieta
 - > Ejercicio físico
 - > Cirugía
 - > Otros procedimientos no quirúrgicos

VIII. El papel asistencial del farmacéutico

IX. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

Cada 12 de noviembre se conmemora el **Día Mundial de la Lucha Contra la Obesidad**, una efeméride instituida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que tiene por objetivo el de sensibilizar a la comunidad sobre los efectos que en la salud tiene esta problemática y sobre la importancia de la adopción de medidas preventivas frente a todas las formas de sobrepeso. Con la celebración de diversos eventos y acciones informativas se pretende contribuir a que gobiernos, instituciones y organizaciones de todos los países aúnen esfuerzos para crear conciencia sobre la necesidad de modificar hábitos alimentarios y estilos de vida sedentarios.

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, siendo su causa fundamental un continuo desequilibrio energético entre calorías consumidas y gastadas. Según datos de la OMS, estos problemas de salud han alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial: el sobrepeso y la obesidad afectan a más de 1.900 millones y 600.000 adultos, respectivamente, y cada año mueren casi 3 millones de personas por dichas causas. En España, diversos estudios han estimado una prevalencia de la obesidad en población adulta superior al 17% (y de hasta el 22%), mientras que casi otro 40% de los adultos padece sobrepeso; en resumen, más de la mitad de la población –un 63% de los hombres y un 47% de las mujeres– presenta un peso superior a lo recomendable. Y lo que es más alarmante: tiene una gran incidencia en población infantil, estimándose que casi la mitad de los adolescentes son sedentarios y están en riesgo de padecer sobrepeso u obesidad.

Además, si bien se consideraba un problema limitado a los países occidentales o de ingre-

sos altos, en la actualidad la obesidad también aumenta su prevalencia en los países de ingresos bajos y medianos: se trata de trastornos en crecimiento exponencial. Desde 1975, se estima que la prevalencia de la obesidad se ha triplicado a nivel mundial, y se ha convertido en un importante problema de salud pública, principalmente porque representan un factor de riesgo contrastado en el mayor impacto de un gran número de patologías, incluida la diabetes, afecciones respiratorias, hepatopatías, hipertensión u otras patologías cardiovasculares, o algunos tipos de cáncer. Más recientemente, incluso se ha identificado un mayor riesgo de inmunodepresión y de gravedad y complicaciones por la COVID-19 asociado a la obesidad.

Por todo lo anterior, resulta fundamental concienciar a la población de que la obesidad es una enfermedad, y de que es prevenible mediante una limitación de la ingesta energética, modificaciones dietéticas o la realización regular de actividad física. A fin de contribuir a visibilizar el impacto global de la obesidad y el sobrepeso, y de ofrecer información científica rigurosa a los profesionales sanitarios que permita una mejora de la asistencia a los pacientes, el Consejo General de Colegios Farmacéuticos se une a la conmemoración de este Día Mundial mediante la publicación del presente Punto Farmacológico. Éste aborda una revisión del conocimiento actual sobre la etiopatogenia, los aspectos clínicos y el tratamiento de la obesidad. Centra el foco sobre el papel asistencial que puede ejercer el profesional farmacéutico para con los pacientes con esta patología, en términos de educación sanitaria orientada a la prevención, de una detección precoz y de la optimización de la farmacoterapia.

INTRODUCCIÓN: LA RELEVANCIA DE LA NUTRICIÓN

La **nutrición** –concepto diferente al de alimentación– puede definirse como el *conjunto de procesos mediante los cuales el ser humano ingiere, absorbe, transforma y utiliza los nutrientes*. Dichos procesos deben cumplir cuatro importantes objetivos: a) suministrar energía para el mantenimiento de las funciones y actividades del organismo; b) aportar materiales para la formación, crecimiento y reparación de las estructuras corporales y para la reproducción; c) suministrar las sustancias necesarias para regular los procesos metabólicos; y d) reducir el riesgo de algunas enfermedades.

La nutrición tiene, pues, un papel muy importante en el mantenimiento de la salud y en la prevención de muchas enfermedades. A diario consumimos diversos alimentos –esto sería la alimentación– que condicionan, en un sentido u otro, nuestro estado de salud: si la dieta contiene niveles de nutrientes¹ por debajo de lo que necesita el organismo, se producen deficiencias nutricionales (en vitaminas, hierro, yodo, etc.), que afectan especialmente a la población de los países subdesarrollados o en vías de desarrollo, mientras que si los niveles de nutrientes ingeridos están por encima de los requerimientos, pueden resultar tóxicos (en el caso de micronutrientes) o ser causa de la aparición de sobrepeso y obesidad y de trastornos relacionados.

En líneas generales, el estado nutricional de un individuo es la condición física que presenta como resultado del balance entre sus necesidades e ingesta de energía y nutrientes, y que refleja si la nutrición del sujeto es adecuada para satisfacer las necesidades de su organismo. La deficiencia prolongada de algún nu-

triente reduce su contenido en los distintos compartimentos corporales, y puede afectar a las funciones bioquímicas en las que participa, produciendo a largo plazo enfermedades carenciales (anemia, bocio, etc.). De forma similar, un déficit calórico prolongado (por ejemplo, dietas hipocalóricas bajas en carbohidratos y lípidos) puede producir atrofia muscular, acidosis y desequilibrio electrolítico, así como déficit de vitaminas liposolubles. Por el contrario, una ingesta calórica excesiva (respecto a lo necesario para las actividades habituales), un estilo de vida sedentario o ambas cosas a la vez determinan un aumento del tamaño de los depósitos corporales de grasa –reservas energéticas– que, al superar un valor crítico, determinan la aparición de sobrepeso y obesidad.

A este respecto, adquiere gran importancia la valoración del estado nutricional de cada individuo, que implica evaluar el grado en que las demandas fisiológicas, bioquímicas y metabólicas se cubren por la ingesta de nutrientes. Cabe destacar que el equilibrio entre demandas y requerimientos no es igual en todas las personas, sino que viene definido por factores individuales tales como edad, sexo, situación fisiológica y patológica, educación cultural y situación psicosocial. Mediante la exploración física y clínica del individuo, la evaluación de la ingesta de nutrientes o de ciertos parámetros bioquímicos y antropométricos (relativos a la composición corporal), puede resultar sencillo determinar cuándo una persona está claramente desnutrida o muestra signos de sobrealimentación, e incluso detectar déficits nutricionales graves como el escorbuto o la anemia ferropénica, pero es más complicado hacer una valoración de los estados subclínicos en los que existe un aporte de nutrientes incorrecto o insuficiente para alcanzar el nivel deseable de salud y capacidad funcional.

En definitiva, el concepto general de **malnutrición** engloba todas aquellas condiciones fisiológicas anormales causadas por un consumo insuficiente, desequilibrado o excesivo de los

¹ Los nutrientes se clasifican en: a) macronutrientes: aquellos que se consumen en cantidades relativamente grandes, como proteínas, hidratos de carbono y lípidos, que proporcionan al organismo la energía necesaria para su buen funcionamiento y los elementos necesarios para reparar y construir estructuras orgánicas, promover el crecimiento y regular procesos metabólicos; y b) los micronutrientes (u oligonutrientes): aquellos que el organismo necesita en cantidades muy pequeñas, como vitaminas y minerales, que no aportan energía, pero son imprescindibles para las funciones orgánicas. Los nutrientes que deben obtenerse por la dieta, por la incapacidad del cuerpo para sintetizarlos a partir de otros componentes, se denominan nutrientes esenciales, e incluyen: vitaminas, minerales, y algunos aminoácidos y ácidos grasos.

nutrientes, y que, por tanto, pueden manifestarse en forma de subalimentación y desnutrición² (ingesta de alimentos insuficiente para satisfacer las necesidades de energía), de deficiencias de micronutrientes (algunas vitaminas y/o minerales), o de sobrepeso y obesidad (si hay acumulación anormal o excesiva de grasa que puede perjudicar la salud). En todas sus formas, la malnutrición supone costes humanos y económicos excesivamente altos para la sociedad y, a pesar de que a nivel mundial el impacto asociado con la desnutrición y las deficiencias de micronutrientes son más altos (es un problema generalizado en los países más pobres) que los relacionados con el sobrepeso y la obesidad, estos últimos están aumentando rápidamente en todas las regiones.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la **obesidad** –y, en parte, también el sobrepeso– como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Ya lo avanzaba Hipócrates (400 a.C.): *“es nocivo para la salud ingerir más alimento que el necesario para conservar la constitución corporal normal, mientras al mismo tiempo no se realiza el ejercicio necesario para contrarrestar dichos excesos”*. De forma más específica, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) define la obesidad como un porcentaje de masa grasa superior al 25% en hombres y al 33% en mujeres. Para su diagnóstico, cuando no se puede medir la masa grasa, se suele utilizar el índice de masa corporal (IMC), que debe ser ≥ 30 kg/cm², o el perímetro de la cintura, que se situará en > 94 cm en hombres y > 80 cm en mujeres.

Como se verá en el apartado siguiente, la obesidad es una enfermedad crónica, en cuya etiología intervienen factores genéticos, pero, sobre todo, aquellos relacionados con el estilo de vida de la persona. Junto con el sobrepeso, constituye actualmente uno de los problemas de salud pública más relevantes y conlleva un

destacado gasto sanitario, debido a sus implicaciones clínicas: ambos se asocian y acompañan de un mayor riesgo de otras enfermedades no transmisibles, tales como enfermedades cardiovasculares, diabetes, algunos tipos de cáncer, etc. Así, se erigen como dos de los problemas de salud que provocan mayor número de consultas en la farmacia comunitaria.

² La desnutrición afecta a la salud, a la productividad y al bienestar general del individuo. Las personas desnutridas tienen menos defensas, enferman más fácilmente y con mayor frecuencia, y tardan más en recuperarse. Especial importancia tienen sus consecuencias en niños, ya que puede afectar a su desarrollo físico e intelectual-cognitivo, y conducir a patologías graves (anemia, ceguera, etc.), afectando a su rendimiento escolar y a la adquisición de habilidades para la vida.

ETIOPATOGENIA

Actualmente se considera que la obesidad, entendida como la consecuencia del desequilibrio entre la ingesta y el gasto calórico con el subsiguiente exceso de masa grasa corporal, no tiene una única causa, sino que está influenciada por multitud de factores (ambientales, genéticos, iatrogénicos, hormonales, etc.) (Figura 1). Entre los factores ambientales sobresale una mayor disponibilidad de alimentos y un aumento progresivo del estilo de vida sedentario; no obstante, tales factores no afectan de la misma forma a todos los individuos, lo que remarca el papel desempeñado por la base genética individual.

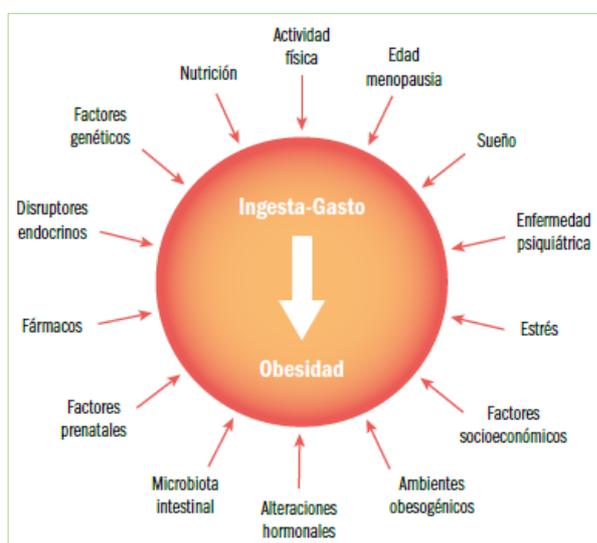


Figura 1. La obesidad como enfermedad multifactorial. Adaptada de (Lecube *et al.*, 2016).

Se debe recordar que el balance energético es la diferencia entre la energía ingerida y el gasto energético. El sobrepeso y la obesidad se caracterizan por un **balance energético positivo** sostenido a lo largo del tiempo; desequilibrio debido, principalmente, a un aumento del aporte energético –derivado de la oxidación de hidratos de carbono, grasas y proteínas³–, a una disminución del gasto energético o a ambos.

El organismo requiere una cantidad mínima de energía para estar vivo, a la que se denomina *tasa metabólica basal* (TMB) y constituye el 60-75% del gasto energético diario total en una persona con una actividad física normal para su edad. Sin embargo, no todas las personas tienen el mismo valor de TMB, ya que depende de la cantidad de tejidos corporales metabólicamente activos (la masa muscular es más activa que el tejido adiposo). Su valor está condicionado, por tanto, por la composición corporal, la edad y el sexo, y puede calcularse de forma simplificada a través de la *ecuación de Harris-Benedict*: en varones será $[TMB = 66,47 + (13,75 \times \text{peso en kg}) + (5 \times \text{altura en cm}) - (6,76 \times \text{edad})]$; y en mujeres $[TMB = 655,1 + (9,6 \times \text{peso en kg}) + (1,85 \times \text{altura en cm}) - (4,68 \times \text{edad})]$. Así, un varón de 93 kg de peso, 180 cm de altura y 55 años de edad tendría una tasa metabólica basal de 1.873 kcal/día, mientras que una mujer de 55 kg de peso, 162 cm de altura y 43 años tendría un valor de 1.292 kcal/día.

El resto de los componentes que condicionan las necesidades calóricas de un individuo son el efecto termogénico de la dieta (10-15%), que es la energía necesaria para llevar a cabo los procesos de digestión, absorción, metabolismo y almacenamiento de los nutrientes, y, por último, el tipo, duración e intensidad de la actividad física desarrollada (25%). Este último factor es el componente más variable del consumo total de energía, ya que no necesita la misma cantidad de energía un atleta profesional que una persona que trabaje en una oficina.

Desde el punto de vista de la fisiopatología, la obesidad, considerada como una enfermedad multifactorial compleja en la que existen importantes condicionantes de tipo medioambiental (incluidos los culturales), puede calificarse como un **trastorno** fundamentalmente **neurohumoral**.

En la **regulación de la ingesta y del gasto energético** intervienen tanto el sistema nervioso central (SNC) como el sistema endocrino, el tejido adiposo y el aparato digestivo. Estos, en conjunto, ponen en juego un amplio abanico

³ En términos de kcal, los nutrientes tienen el siguiente rendimiento: glúcidos (hidratos de carbono) $\rightarrow 4,19$ kcal/g, proteínas $\rightarrow 4,29$ kcal/g, y lípidos (grasas) $\rightarrow 9,47$ kcal/g. El alcohol etílico o etanol no se considera un nutriente, pero aporta 7,23 kcal/g, mientras que las vitaminas, minerales y el agua no suministran energía.

de mediadores cuya acción da como resultado el equilibrio entre ingesta y gasto energético (Figura 2). Se trata de un sistema muy complejo, pero cuya desregulación por defectos hormonales (hipotiroidismo, hipercortisolismo, hiperinsulinismo primario, pseudohipoparatiroidismo) o genéticos (síndromes de Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl, Alstrom, Cohen, Turner; lipodistrofia familiar, etc.) se asocia solamente con un pequeño porcentaje de casos de obesidad.

El SNC es responsable de controlar la ingesta de alimentos y el gasto de energía por medio de diferentes mecanismos, que actúan sobre la ingestión de alimentos a corto plazo y estimulan o inhiben la regulación de los depósitos de grasa corporal a largo plazo. Dentro del SNC, el **hipotálamo** juega un papel esencial en el control de la ingesta como centro nervioso integrador. Por una parte recibe aferencias de la corteza cerebral, la cual integra sensaciones provenientes de la vista, el olfato, el gusto y el tacto, y por otra, del sistema límbico –centro controlador de las emociones– y de las vías dopaminérgicas del circuito de recompensa, en las que participan neuronas noradrenérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas, así como el sistema endocannabinoide; adicionalmente, el hipotálamo recibe aferencias del aparato digestivo, que regula la producción de neuropéptidos gástricos e intestinales que participan en el control de la ingesta.

En el núcleo arcuato hipotalámico encontramos dos poblaciones neuronales: una de ellas expresa los péptidos orexígenos proteína relacionada con agouti [AgRP] y el neuropéptido Y [NPY], y una segunda población que expresa los mediadores anorexígenos proopiomelanocortina [POMC] (el precursor de la hormona estimulante de melanocitos α [α -MSH]) y transcrito regulado por cocaína y anfetamina [CART]). Estas neuronas se proyectan a otros núcleos hipotalámicos y reciben aferencias de los mismos. Así, los núcleos laterales se consideran los centros del hambre, y los ventromediales, de la saciedad; los núcleos paraventriculares ejercen un efecto inhibitorio sobre la ingesta, mientras que los dorsomediales la estimulan.

Por su parte, el **tejido adiposo** se comporta como un órgano endocrino, capaz de producir

varias **adipocinas**, sustancias que afectan tanto a la regulación del apetito como a la respuesta tisular a la insulina y otras hormonas. Las más importantes son las siguientes:

- ✓ **Leptina**: con una concentración proporcional a la masa grasa blanca, esta adipocina inhibe la lipogénesis y estimula la lipólisis. Tras atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), aporta información a los núcleos hipotalámicos sobre el almacenamiento de energía en el organismo. Al unirse a su receptor disminuye la secreción de NPY (orexígeno) y la de AgRP (antagonista de los receptores 3 y 4 de la α -MSH), estrechamente implicados en la regulación de la ingesta. A la vez, potencia las vías mediadas por POMC y CART. En definitiva, leptina inhibe el apetito, aumenta el gasto energético y la lipólisis, y es capaz de activar el sistema nervioso simpático estimulando la liberación de tirotrópina y la hormona liberadora de corticotropina (CRH). En algunos pacientes obesos se ha detectado déficit de leptina o bien falta de sensibilidad hipotalámica a la misma.
- ✓ **Proteína desacopladora de la fosforilación oxidativa (UCP-1 o termogenina)**: presente en las mitocondrias de los adipocitos marrones, es responsable del metabolismo de las grasas liberando calor (facilita la disipación de la energía). Su síntesis está relacionada con la activación de receptores adrenérgicos β_3 y se ve potenciada por la leptina.
- ✓ **Adiponectina**: tiene propiedades antiinflamatorias y antiaterogénicas, siendo, por tanto, un factor protector cardiovascular; además, disminuye la gluconeogénesis hepática y mejora la captación de glucosa en el músculo (reduce la resistencia a la insulina) y promueve la oxidación de ácidos grasos.
- ✓ **Factor de necrosis tumoral α (TNF- α)**: inhibe la secreción de adiponectina, favoreciendo la resistencia a la insulina; su producción se incrementa en la obesidad, con la hiperplasia del tejido adiposo, junto a otras citocinas proinflamatorias.

Por otro lado, el **sistema endocrino** y, en particular, el **eje hipotálamo-hipófisis-tiroides**, juega un importante papel, siendo el principal

sistema regulador de la homeostasis energética mediante diversos efectos. Las hormonas tiroideas, la insulina y las hormonas esteroídicas modifican los niveles de leptina. La insulina liberada por el páncreas, además de ser responsable de la homeostasis de la glucosa, modula negativamente el control de la ingesta al unirse a sus receptores en el núcleo arcuato hipotalámico, de modo que la resistencia a la insulina a nivel central puede asociarse a la obesidad. La síntesis de insulina por la célula β-pancreática está inhibida por leptina, a la vez que la presencia de insulina estimula la producción de leptina en el adipocito. Igual

que ésta, la insulina puede modular las vías dopaminérgicas que controlan el comportamiento alimentario y una situación de resistencia daría lugar a una menor señal de recompensa y, por tanto, induciría una mayor ingesta de alimento de sabor agradable.

Por último, el tracto digestivo también libera diferentes compuestos, en su mayoría anorexígenos, que van a intervenir igualmente en la regulación de la ingesta. Estos se resumen en la [Tabla 1](#).

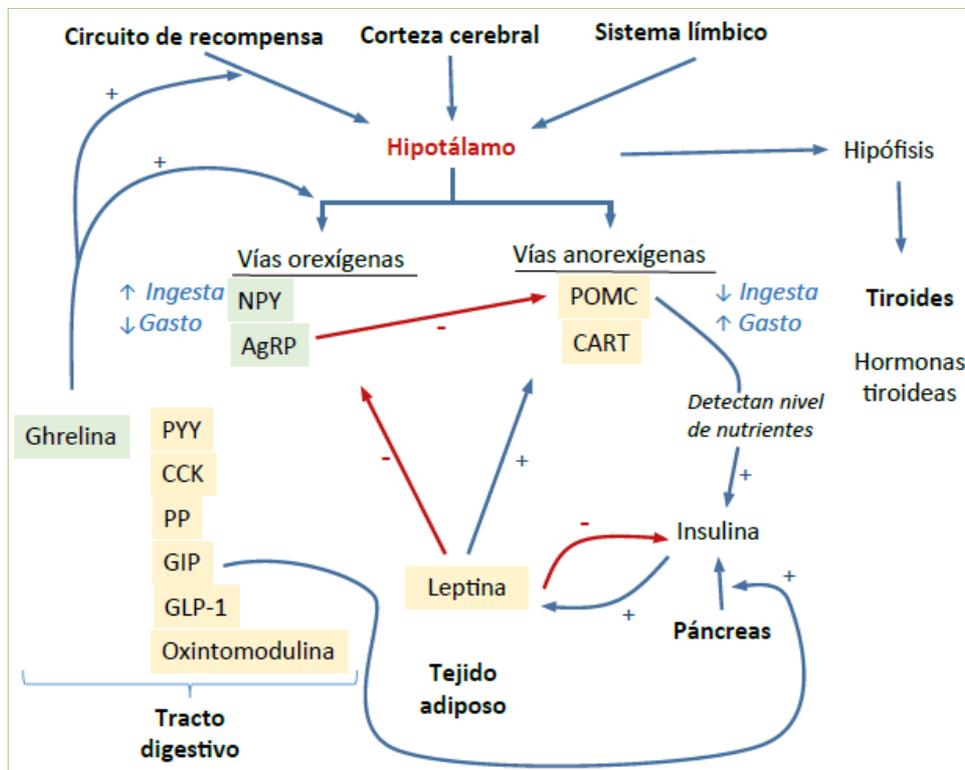


Figura 2. Esquema de la regulación fisiológica de la ingesta y el gasto energético. Se refleja la implicación de los distintos mediadores (excluyendo otras acciones que puedan tener sobre la digestión): en verde, agentes orexígenos, y en amarillo, anorexígenos. Tomada de (Díez *et al.*, 2019).

AgRP: proteína relacionada con agouti; CART: transcrito regulado por cocaína y anfetamina; CCK: colecistocinina; GIP: polipéptido inhibidor gástrico; GLP-1: péptido 1 similar al glucagón; NPY: neuropéptido Y; PP: polipéptido pancreático; POMC: proopiomelanocortina; PYY: péptido tirosina-tirosina.

Tabla 1. Principales mediadores secretados en el tracto digestivo que intervienen en la regulación de la ingesta a nivel central. Tomada de (Díez *et al.*, 2019).

MEDIADORES	LUGAR DE SECRECIÓN	ACCIÓN	EFFECTO
Ghrelin	Células oxínticas de la mucosa gástrica previamente a la ingesta	Sobre receptores específicos en las neuronas hipotalámicas, ejerciendo al menos en parte un efecto activador de la vía dopaminérgica mesolímbica, implicada en el circuito de recompensa, incentivador de la ingesta	Orexígeno
Gastrina	Estómago y fibras peptidérgicas del vago	Aumenta la secreción pancreática de insulina	Anorexígeno
CCK	Células L del duodeno y el yeyuno, pero también es neurotransmisor en varias regiones cerebrales	Sobre receptores CCK1 situados en las fibras aferentes del nervio vago, que van a transmitir la señal al núcleo del tracto solitario para producir sensación de saciedad a corto plazo	Anorexígeno
PYY	Células L de colon y recto, pero también está presente en estómago, páncreas y determinadas regiones del SNC. Su secreción está estimulada por lípidos y depende en gran medida de CCK	Se une a receptores Y, especialmente Y2, en el núcleo arcuato hipotalámico y el nervio vago. La unión de PYY a estos receptores desencadena respuestas inhibitorias como la degradación de AMPc	Anorexígeno
GIP	Células K del intestino delgado (principalmente en el duodeno) y en zonas del SNC y en la glándula salival, tras ingerir hidratos de carbono o lípidos	Induce la secreción de insulina en el páncreas en presencia de concentraciones elevadas de glucosa y ejerce efectos antiapoptóticos sobre las células β pancreáticas. Estimula en tejido adiposo la lipoprotein lipasa, potenciando el efecto lipogénico de insulina	Efecto incretina
GLP-1	Células L en íleon y colon tras la ingesta de hidratos de carbono y ácidos grasos de forma proporcional al contenido calórico. También en zonas del SNC	A través de las fibras aferentes vagales envía la señal anorexigénica al núcleo del tracto solitario, desde donde parten proyecciones hacia neuronas del núcleo arcuato que estimulan la liberación de POMC y CART, con lo que se inhibe la ingestión de alimentos	Anorexígeno Efecto incretina
OXM	Células L del intestino y en el SNC tras la ingestión de alimento, especialmente grasas e hidratos de carbono de forma proporcional al aporte calórico	Actúa posiblemente a través del GLP-1R en el núcleo arcuato e induce sensación de saciedad	Anorexígeno
Obestatina	Región periférica de los islotes pancreáticos y otros tejidos	Actúa posiblemente a través de la proteína acoplada al receptor huérfano GPR-39, de la familia de receptores de ghrelin con acciones contrapuestas a ghrelin: suprime la ingesta de alimentos, y agua, también disminuye el peso corporal	Anorexígeno

AgRP: proteína relacionada con agouti; CART: transcrito regulado por cocaína y anfetaminas; CCK: colecistocinina; GIP: polipéptido inhibitor gástrico; GLP-1: péptido 1 similar al glucagón; GLP-1R: receptor del péptido 1 similar al glucagón; MC4-R: receptor 4 de melanocortina; NPY: neuropéptido Y; OXM: oxintomodulina; PYY: péptido tirosina-tirosina; SNC: sistema nervioso central.

La **composición de la dieta** es otro factor que tiene una influencia decisiva en el control de la ingesta, dado que la ingestión de determinados nutrientes puede promover respuestas fisiológicas que inducen mayor saciamiento (saciado) y saciedad⁴. El saciado parece estar regulado por la distribución de macronutrientes dietéticos: en concreto, las dietas ricas en lípidos resultan en un mayor consumo de energía por el hecho de que, en comparación con los hidratos de carbono y las proteínas, estimulan en menor medida las vías responsables de la saciedad. Además, los diversos tipos de lípidos dietéticos tienen un diferente potencial saciante, pues, según su constitución

molecular, utilizan unas vías metabólicas u otras y afectan de manera diferente al apetito.

Más recientemente, diversos estudios han apuntado a la relación de la **microbiota** con la obesidad, sugiriendo que los cambios en la composición de la misma y la reducción de su biodiversidad puede conducir a un mayor aprovechamiento energético de los nutrientes. Pero la microbiota también puede verse implicada en la fisiopatología de la obesidad por otros mecanismos, entre ellos los siguientes: la capacidad de producción de ácidos grasos de cadena corta y ácidos biliares con carácter antiinflamatorio o participantes de la regulación del metabolismo hidrolipídico, el incremento del sistema endocannabinoide (que interviene también en la regulación del apetito y la motilidad intestinal), la disminución de la expresión génica intestinal del factor adiposo inducido por el ayuno –FIAF, por sus siglas en inglés– (que se encarga de inhibir la actividad de la lipoproteína lipasa en relación con el almacenamiento hepático y adiposo de gra-

⁴ Se define como **saciamiento** o **saciado** al proceso iniciado cuando se comienza a consumir alimentos y que conduce a la cesación de la sensación de apetito, determinando el final del acto de comer. Se conoce como **saciedad** a la etapa durante la que hay una disminución del apetito como resultado de la ingestión de alimentos; se relaciona con el tiempo durante el que un individuo no vuelve a sentir la necesidad de alimentarse. Es decir, el saciado controla el tamaño de una comida, y la saciedad, su frecuencia.

sas), o la capacidad de modulación intestinal derivada de la secreción de péptidos (GLP-1, GLP-2, péptido intestinal YY, etc.).

A la vista de todo lo anterior se comprende que se definan como **factores de riesgo para la aparición de la obesidad** los siguientes:

- Mayor disponibilidad de alimentos ultra-procesados (con alto contenido en grasas, azúcares y sal) que de alimentos saludables de menor concentración energética (calórica).

- Acceso facilitado a alimentos y bebidas hipercalóricas (exceso de grasas, azúcares y alcohol).
- Desorden en horarios de comida, con ayunos prolongados y escaso número de comidas abundantes a lo largo del día.
- Disminución del tiempo de actividad física o deportiva y aumento del tiempo de uso de aparatos tecnológicos.

EPIDEMIOLOGÍA

La **obesidad** se considera uno de los problemas de salud pública más importantes en la sociedad actual y conlleva un destacado gasto sanitario debido a las implicaciones de las enfermedades con las que se asocia y a las que acompaña. Además, su relevancia epidemiológica a nivel mundial tiene una tendencia creciente evidente: en los últimos 40 años, la prevalencia casi se ha triplicado y, aunque anteriormente se veía como un problema limitado a países de ingresos altos, hoy en día también es prevalente en países de ingresos medios y bajos.

La OMS apuntó en 2016 que más de 1.900 millones de adultos (39% de la población total) tenían sobrepeso a nivel mundial, y más de 650 millones (13%) eran obesos. No obstante, hay grandes diferencias geográficas, siendo la prevalencia de obesidad muy variable entre países; por ejemplo, se sitúa por debajo del 5% en Vietnam, Japón o Corea del Sur, mientras que llega a superar el 65% en otros, como es el caso de Samoa. En 2016, el *NCD Risk Factor Collaboration* (NCDRisC, 2017), un grupo internacional de científicos de la salud que trabaja en estrecha colaboración con la OMS, realizó un análisis retrospectivo desde 1975 a 2016 sobre la tendencia global del IMC, llegando a la conclusión de que su valor promedio había aumentado desde 21,7 kg/m² a 27,2 kg/m² en hombres y de 22 kg/m² a 24,9 kg/m² en mujeres. También a nivel mundial se observan aumentos innegables de su frecuencia entre lactantes, niños y adolescentes.

Según la última versión del estudio ENPE (Estudio Nutricional de la Población Española), publicado en 2021 (Pérez-Rodrigo *et al.*, 2021), en España el 39,3% de la población tiene sobrepeso y un 22% obesidad, proporciones que aumentan con un menor nivel socioeconómico, en el sexo masculino y con la edad. Estas cifras se encuentran en línea con las previamente publicadas en 2016 (Aranceta-Bartrina *et al.*, 2016), que ya reflejaban una prevalencia de sobrepeso estimada en la población adulta española (25-64 años) del 39%, siendo mayor en varones (46,5%) que en mujeres (32,1%); la prevalencia de la obesidad tenía menores diferencias entre sexos (22,8% y 20,5%, respectivamente). En conjunto, un 61% de la población española presenta sobrecarga ponderal. La prevalencia de obesidad abdominal se estima en el 33%, mayor entre mujeres (43%) que en los varones (23%), y al igual que el sobrepeso y la obesidad, aumenta con la edad.

Por comunidades autónomas, hay una distribución desigual, detectándose las tasas más altas de obesidad en Asturias (25,7%), Galicia (24,9%) y Andalucía (24,4%), mientras que las más bajas se observan en Islas Baleares (10,5%), Cataluña (15,5%) y País Vasco (16,8%). En relación con la población infantil, en España, en 2016 un 23,2% sufría sobrepeso y un 18,1% obesidad (AESAN, 2016). En cualquier caso, la prevalencia de obesidad en España es inferior a la estimada para algunos países industrializados como EE.UU., donde

alcanza un 35,1% en la población mayor de 20 años (Odgen *et al*, 2014); nuestro país también muestra mejores datos epidemiológicos que otros países de Europa, como Reino Unido y algunas zonas de Alemania, pero peores en comparación con los países del norte de Europa.

Ha sido ampliamente demostrado que las cifras de prevalencia de las enfermedades provocadas o potenciadas por el exceso de peso disminuyen considerablemente con el seguimiento de un patrón mediterráneo de alimentación y la eliminación de barreras para desarrollar la actividad física. A pesar de ello, el último Eurobarómetro (disponible en: <https://data.europa.eu/en>) reflejó que hasta el 46% de la población española declara no realizar nunca actividad física. Atendiendo a la situación epidemiológica alarmante de España con respecto al presente y futuro de la obesi-

dad (en especial, en población infantil), dado que la situación empeora respecto a los datos obtenidos en estudios anteriores, parece necesaria la inclusión del ejercicio físico como una herramienta sociosanitaria para conseguir mejoras al respecto.

En cuanto a las repercusiones sobre la economía de la salud, las enfermedades relacionadas con el exceso de peso suponen un gasto sanitario que, en el caso de España, alcanza el 7% del total. Se calcula que, si no se actúa con prontitud y se mantiene la tendencia actual, para el año 2030 la cifra de adultos en España que presente sobrecarga ponderal superará los 27 millones de personas, afectando al 80% de los hombres y al 55% de las mujeres adultas, y se alcanzará un sobrecoste médico directo de unos 3.000 millones de euros/año (Hernández *et al.*, 2018).

ASPECTOS CLÍNICOS

Según se ha sugerido previamente, hay consenso en torno al hecho de que la obesidad es un **factor de riesgo para el desarrollo de múltiples enfermedades** (Figura 3), como la diabe-

tes tipo 2, las dislipemias y la hipertensión arterial; componentes todos ellos del denominado **síndrome metabólico**.

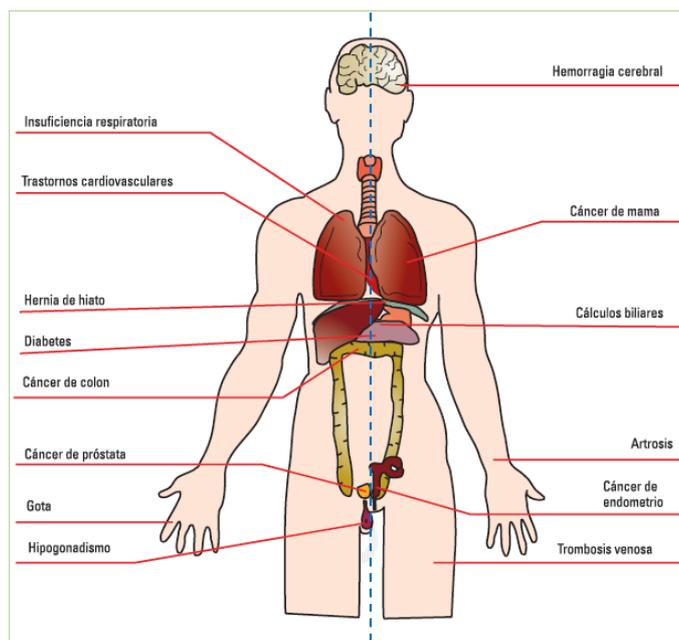


Figura 3. Principales enfermedades asociadas a la obesidad. Tomada de (Díez *et al.*, 2019).

Grosso modo, debe considerarse la obesidad como una **enfermedad crónica** que se caracteriza por una larga evolución antes de presentar complicaciones clínicas. Está **relacionada con una gran cantidad de comorbilidades y discapacidad**, así como con consecuencias negativas que afectan drásticamente a la calidad de vida de los pacientes, en varios planos:

- Salud: se ha descrito que implica un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cáncer, intolerancia a la glucosa y resistencia insulínica, diabetes tipo 2, hipertensión, dislipemia, esteatosis hepática, colestiasis, apnea del sueño, flujo sanguíneo cerebral reducido, trastornos menstruales, problemas ortopédicos, hiperuricemia y gota.
- Psicosociales: estigma social, estereotipo negativo, discriminación, burlas y acoso es-

colar, marginación social, baja autoestima, imagen corporal negativa y depresión.

- Funcionales: desempleo, discapacidad, baja condición física, absentismo escolar o laboral, exclusión para acceder a ciertos empleos públicos (cuerpo de bomberos, policía, etc.), productividad reducida o resultados académicos desfavorables.

Para el **diagnóstico** de un posible caso de sobrepeso u obesidad, el parámetro antropométrico más utilizado es el **índice de masa corporal (IMC)**, que se emplea en casi todos los estudios clínicos; hay varias clasificaciones de los grados de obesidad en función del IMC, entre las que podemos destacar las de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) y la de la OMS (**Tabla 2**).

Tabla 2. Clasificaciones del sobrepeso y la obesidad según el nivel de índice de masa corporal (IMC). Tomada de (Díez *et al.*, 2019).

SEEDO		OMS	
GRADO	IMC (kg/m ²)	GRADO	IMC (kg/m ²)
Peso insuficiente	<18,5	Insuficiencia ponderal	<18,5
Normopeso	18,5-24,9	Intervalo normal	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25,0-26,9	Sobrepeso	≥25,0
Sobrepeso grado II (preobesidad)	27,0-29,9	Preobesidad	25,0-29,9
Obesidad tipo I	30,0-34,9	Obesidad	≥30,0
Obesidad tipo II	35,0-39,9	Obesidad de clase I	30,0-34,9
Obesidad tipo III (mórbida)	40,0-49,9	Obesidad de clase II	35,0-39,9
Obesidad tipo IV (extrema)	≥50	Obesidad de clase III	≥40,0

Sin embargo, la obesidad no es solo un exceso de peso, sino un exceso de grasa. Habida cuenta de que el IMC no informa de la distribución de la grasa corporal (no diferencia entre masa magra y grasa), y tiene escasa fiabilidad en varias subpoblaciones –sujetos de baja estatura, edad avanzada, musculosos o con una estructura corporal de tipo atlético, con retención hidrosalina o gestantes–, cada vez más voces de expertos apuntan la necesidad de utilizar otras herramientas para el diagnóstico del sobrepeso y la obesidad. A este respecto, se puede destacar la utilidad de la fórmula CUN-BAE (*Clínica Universidad de Navarra-Body Adiposity Estimator*), desarrollada en población española, y que está basada en el

IMC, el sexo y la edad. Utilizando esta fórmula, la prevalencia de sobrepeso u obesidad es incluso significativamente superior a la indicada por el IMC (Gómez-Ambrosi *et al.*, 2012).

También en el ámbito del diagnóstico de estos trastornos, la medida del **perímetro de la cintura** se acepta mayoritariamente como otro método de referencia para evaluar el perímetro abdominal, que a su vez se considera un indicador adecuado de la acumulación de grasa: un aumento excesivo de la cintura indica una acumulación de grasa dentro del abdomen, que implicaría un mayor riesgo cardiaco y la posibilidad de padecer otras enfermedades (diabetes, hipertensión e infarto cardiaco

y cerebral). Las medidas asociadas con un riesgo “normal” para la salud se sitúan por debajo de 94 cm en hombres y de 80 cm en mujeres; ese riesgo se considera “alto” cuando el perímetro de la cintura se sitúa entre 94 y 102 cm en hombres y entre 80 y 88 cm en mujeres, alcanzando la calificación de “muy alto” cuando es ≥ 102 cm y ≥ 88 cm, respectivamente. Sin embargo, el perímetro de la cintura no se considera una medida útil cuando el IMC ≥ 35 kg/m².

Por otro lado, la clasificación de la obesidad puede realizarse, desde un punto de vista cualitativo, siguiendo el criterio de la distribución corporal de la grasa. Se distinguen varios tipos según el tipo de células o la forma de la obesidad:

- En función del tipo celular:
 - Hiperplásica: el tamaño de los adipocitos se mantiene, pero aumenta su número.
 - Hipertrófica: aumenta el tamaño (al tener más grasa), pero no el número.
- En función del tipo morfológico:
 - De distribución homogénea o generalizada: se caracteriza por un exceso de grasa corporal, sin predominio en ninguna área anatómica concreta.
 - Abdominal (central o androide): desde un punto de vista antropométrico, el cociente cintura/cadera es > 1 en el varón y $> 0,90$ en la mujer. Sin embargo, más sencilla y quizás más útil es la medida de la circunferencia de la cintura: valores de > 90 cm en mujeres y de > 102 cm en varones son

indicadores de riesgo elevado, aun sin una clara elevación del IMC. Dentro de la obesidad abdominal se diferencia entre la obesidad subcutánea (cuando el exceso de tejido adiposo se localiza en la zona subcutánea abdominal) y la obesidad visceral (si existe un exceso de grasa abdominal perivisceral).

- Gluteofemoral (periférica o ginoide): existe un exceso de grasa subcutánea a nivel gluteofemoral. La relación cintura/cadera es < 1 en el varón y $< 0,90$ en la mujer. Un índice cintura/muslo de $< 1,6$ en el varón o $< 1,4$ en la mujer refuerza el diagnóstico en los casos dudosos.

La OMS apuntó en 2016 que más de 1.900 millones de adultos (39% de la población total) tenían sobrepeso a nivel mundial, y más de 650 millones (13%) eran obesos. No obstante, hay grandes diferencias geográficas, siendo la prevalencia de obesidad muy variable entre países; por ejemplo, se sitúa por debajo del 5% en Vietnam, Japón o Corea del Sur, mientras que llega a superar el 65% en otros, como es el caso de Samoa. En 2016, el *NCD Risk Factor Collaboration* (NCDRisk, 2017), un grupo internacional de científicos de la salud que trabaja en estrecha colaboración con la OMS, realizó un análisis retrospectivo desde 1975 a 2016 sobre la tendencia global del IMC, llegando a la conclusión de que su valor promedio había aumentado desde 21,7 kg/m² a 27,2 kg/m² en hombres y de 22 kg/m² a 24,9 kg/m² en mujeres. También a nivel mundial se observan aumentos innegables de su frecuencia entre lactantes, niños y adolescentes.

PREVENCIÓN

Se aborda en este artículo el apartado de prevención de forma previa al de tratamiento por la particular relevancia que toman las medidas profilácticas en la obesidad, dadas las particularidades de la enfermedad. Entendiendo globalmente la prevención primaria como la mejor estrategia terapéutica, una adecuada profilaxis desde la infancia e, incluso, durante el propio embarazo, es la mejor forma de evitar la obesidad en la edad adulta. Un estilo de vida sedentario y los bajos niveles de actividad física son elementos clave en las elevadas cifras de obesidad infantil que se están produciendo en la actualidad.

La SEEDO considera como grupos poblacionales de especial riesgo –en quienes la prevención es especialmente beneficiosa– a los siguientes (Lecube *et al.*, 2016):

- Personas con sobrepeso (IMC > 25 y < 30 kg/m²);
- personas con distribución central de la grasa corporal (perímetro abdominal ≥ 102 cm varones y ≥ 88 cm en mujeres);
- personas obesas que han perdido peso y personas con cambios cíclicos de peso;
- patologías que predispongan a obesidad (genéticas, traumatológicas, endocrinas, etc.);
- pacientes que reciben ciertos tratamientos (corticoides, antihistamínicos, ansiolíticos);
- predisposición familiar a la obesidad y al sedentarismo;
- factores de riesgo ambiental (bajo nivel sociocultural, falta de disponibilidad de recursos, dificultad de acceso a frutas y verduras);
- personas con hábitos nutricionales incorrectos (aumento de ingesta grasa, alimentos muy calóricos, bebidas azucaradas, etc.);
- periodos de la vida críticos para la obesidad (gestación, infancia de los 5 a 7 años, adolescencia y menopausia);
- cese del hábito tabáquico;
- abandono de una actividad física regular;
- trabajo muy sedentario con largas jornadas laborales (conductores, informáticos, etc.);

- comidas diarias fuera de casa (menús, comedores escolares, restauración colectiva, etc.);
- y emigrantes.

La recomendación general es que el individuo adquiera un estilo de vida saludable, tanto en la alimentación como en el ejercicio físico (regular), y lo mantenga a lo largo del tiempo. La mejor manera de prevenir la malnutrición –incluido sobrepeso y obesidad– es sin duda llevar una dieta equilibrada, de forma que la combinación de alimentos proporcione la energía y los nutrientes esenciales para satisfacer los requerimientos de la persona, evitando las deficiencias y los excesos. Como se ha indicado, los alimentos deben ser variados, siendo el aporte de energía y nutrientes acorde a la edad, sexo o actividad de la persona. Preferentemente, la dieta debe ser palatable –grata al paladar– y estar elaborada en función de los hábitos y alimentos del lugar de residencia, así como de las posibilidades económicas del consumidor y de la disponibilidad de los alimentos.

Son muy diversas las fuentes bibliográficas en que pueden encontrarse **consejos específicos para prevenir la obesidad**. Podemos destacar aquí los siguientes, que han demostrado un beneficio inequívoco.

En relación con la actividad física:

- ✓ Incluir el ejercicio –acorde a las condiciones de salud y posibles recomendaciones médicas– en la vida diaria⁵ (caminatas a paso ligero, evitar escaleras automáticas, etc.).
- ✓ Mantener una actividad física la mayoría de los días y durante las vacaciones.
- ✓ Evitar comer en exceso después de realizar actividad física.

⁵ Es fundamental que los educadores físicos deportivos, desde la infancia, consigan que los niños se adhieran a la práctica de ejercicio físico, alcanzando al menos la recomendación de 60 minutos diarios de ejercicio.

En relación con la dieta:

- ✓ Seguir un patrón de **dieta mediterránea** (la que mejor representa el tipo de dieta aconsejable), basada en una ingesta baja de ácidos grasos saturados, *trans* y azúcares añadidos, y un alto consumo de fibra y ácidos grasos monoinsaturados; junto a la disminución de los azúcares simples deben limitarse también los alimentos energéticos de alta carga glucémica, como pan, patatas, arroz, pasta y cereales refinados. Debe evitarse el abuso de alimentos muy calóricos, como aceite de oliva y frutos secos. Los beneficios de la dieta mediterránea están claramente establecidos en la literatura científica en diferentes aspectos de la salud, como por ejemplo la mortalidad, el riesgo cardiovascular o la incidencia de cáncer, si bien su efecto sobre el peso corporal está en discusión.
- ✓ Aumentar la proporción de fibra (mayor consumo de frutas y verduras) o alimentos integrales.
- ✓ Limitar el consumo de carne y productos cárnicos procesados.
- ✓ Reducir la energía total de la dieta: para ello es conveniente evitar bebidas y alimen-

tos muy calóricos (fritos, dulces, galletas, comida rápida, etc.), elegir raciones más pequeñas, evitar el alcohol y las bebidas azucaradas, reducir el consumo de grasa total, y leer las etiquetas de alimentos y bebidas para elegir aquellos con menor contenido en grasa y azúcar (en la actualidad hay varias aplicaciones *-apps-* que permiten hacerlo cómodamente).

Existen muchas formas de representar gráficamente la forma ideal en la que deberíamos alimentarnos, desde la clásica pirámide alimentaria (como la de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria), en forma de plato (como el *plato de Harvard*, véase la [Figura 4](#)), o en forma de triángulo invertido (por ejemplo, el del Instituto Flamenco de Vida Saludable, véase la [Figura 5](#)). Todas ellas pueden ser válidas como recurso educativo para transmitir al paciente los tipos de alimentos que necesita comer diariamente para llevar a cabo una alimentación saludable.



Figura 4. Plato de Harvard. Tomada de (Díez *et al.*, 2019).

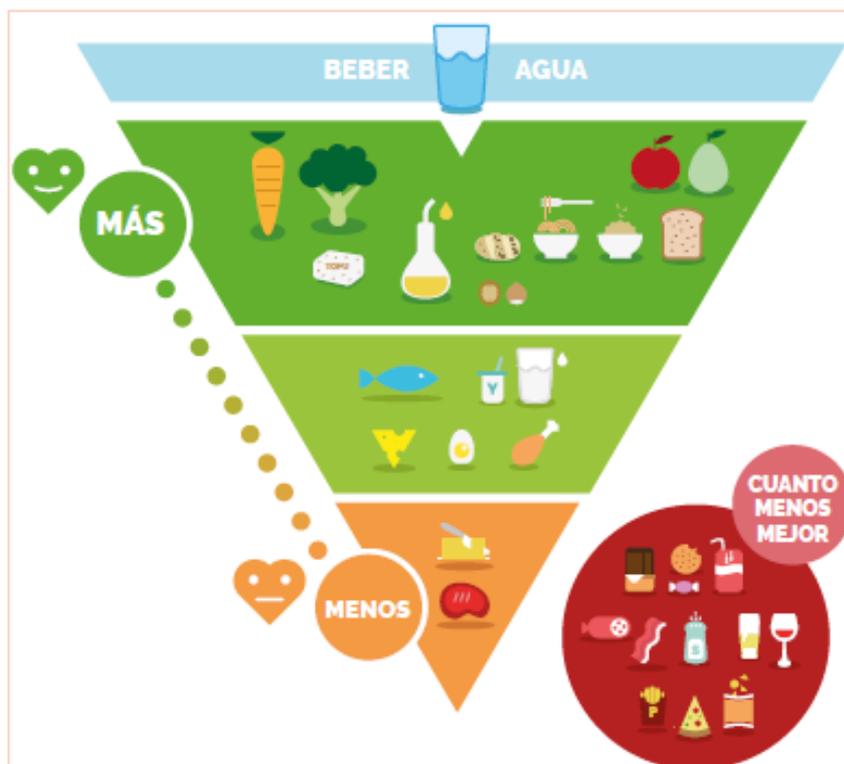


Figura 5. Triángulo invertido del Instituto Flamenco de Vida Saludable (*Vlaams Instituut Gezond Leven*). Tomado de (Díez *et al.*, 2019).

TRATAMIENTO

La estrategia para el manejo de la obesidad, igual que su prevención primaria, debe ser multifactorial y contemplar todas las causas y posibles consecuencias de la patología antes de iniciar cualquier aproximación terapéutica. En los últimos 10-15 años se ha acumulado un cuerpo de evidencia en la literatura lo suficientemente robusto como para cambiar el paradigma de atención a las personas con obesidad: cuando no se identifica ningún factor desencadenante o causa potencialmente tratable o modificable, por lo general, la estrategia terapéutica debe enfocarse en primer lugar hacia la educación y la modificación de hábitos nutricionales y de actividad física para la consecución de un estilo de vida saludable (adherencia a una alimentación variada y equilibrada en el contexto de la dieta mediterránea, e incremento del ejercicio físico).

A priori, el tratamiento farmacológico solo debe valorarse en aquellas situaciones en las que el paciente obeso no puede lograr la pér-

didada de peso deseable con los cambios de hábitos, y siempre que esté “motivado para perder peso”. O sea, por el momento la farmacoterapia solo tiene un carácter adyuvante en la obesidad, siempre acompañando al verdadero tratamiento de base –dieta y el ejercicio– y debiendo ser utilizada de manera limitada en el tiempo. En todo caso, en los cuadros de obesidad grave el riesgo cardiovascular está significativamente aumentado, por lo que es fundamental corregir o controlar farmacológicamente con los medicamentos específicos las comorbilidades más frecuentes que suelen acompañar a la obesidad grave: la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial y la dislipemia aterogénica.

El principal objetivo terapéutico frente a la obesidad debe ser el mantenimiento de la autonomía del paciente con la edad y de una adecuada calidad de vida mediante la aptitud física y la prevención de la enfermedad. El enfoque integral del tratamiento implica necesariamente la participación de un equipo multi-

e interdisciplinar que incluya médicos de distintas especialidades, nutricionistas, psicólogos y educadores físicos, entre otras áreas.

En resumen, a la hora de instaurar un tratamiento debe evaluarse la situación individualizada del paciente. Se debe diferenciar entre una situación de sobrepeso y una obesidad confirmada, contemplando igualmente la existencia de comorbilidades. Aunque no existe un consenso generalizado, lo más habitual es valorar el inicio del tratamiento en personas con un IMC > 25 kg/m² o con un perímetro abdominal elevado (> 102 cm en varones, > 88 cm en mujeres) y que además presenten dos o más factores de riesgo; también en el caso de

existir un IMC > 30 kg/m², aun sin la existencia de factores de riesgo adicionales. Inicialmente, suele considerarse un objetivo razonable una pérdida o reducción de al menos un 10% del peso corporal, a fin de disminuir el riesgo cardiovascular; es difícil que se consigan pérdidas superiores al 15% del peso inicial, aun añadiendo opciones farmacológicas.

Por último, solo en los casos graves –obesidad mórbida o severa– en los que han fracasado otras intervenciones se recurre a la cirugía bariátrica, esto es, el tratamiento quirúrgico mediante técnicas como el *bypass* gástrico o la gastrectomía en manga.

FARMACOTERAPIA

Históricamente, se han utilizado diferentes opciones farmacológicas para el manejo de la obesidad y muchas de ellas se han asociado a

graves problemas de seguridad que han provocado la retirada de un gran número de medicamentos (Tabla 3).

Tabla 3. Medicamentos para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso retirados del mercado. Modificada de (Diego *et al.*, 2017).

MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO	COMERCIALIZACIÓN	RETIRADA	PAÍS DE RETIRADA	MOTIVO DE RETIRADA
Agente de liberación de dopamina, noradrenalina y serotonina	Anfetamina	1939	1973	Francia	Abuso y dependencia
	Levanfetamina	1944	1973	EE.UU.	Abuso y dependencia
	Metanfetamina	1944	1973	EE.UU.	Abuso y dependencia
	Anfepramona	1957	1975	Suecia, Noruega, EE.UU., Francia	Cardiotoxicidad
	Mefenorex	1966	1999	EE.UU.	Abuso y efectos psiquiátricos
	Clobenzorex	1966	2000	Alemania	Abuso y dependencia
Inhibidor de la recaptación de serotonina	Aminorex	1962	1967	EE.UU.	Cardiotoxicidad
	Clorfentermina	1962	1969	Europa	Cardiotoxicidad
	Cloforex	1965	1967	EE.UU.	Cardiotoxicidad
	Benfluorex	1976	2009	Alemania, Suiza, Austria	Cardiotoxicidad
	Fenfluramina	1973	1997	Europa	Cardiotoxicidad
	Dexfenfluramina	1995	1997	Francia	Cardiotoxicidad
Secreción ácido biliar	Tiratricol/ ciclovalona/retinol	1964	1988	Alemania, Suecia	Toxicidad hepática
Agente de liberación de dopamina-noradrenalina	Fenilpropanolamina	1947	1987	Alemania, EE.UU.	Ictus hemorrágico
	Fenbutrazat	1957	1963	En todo el mundo	Abuso y efectos psiquiátricos
	Fentermina	1959	1981	Suecia, Reino Unido	Abuso
	Pirovalerona	1974	1979	Francia	Abuso
Agente de liberación de noradrenalina	Fenproporex	1966	1999	En todo el mundo	Abuso y efectos psiquiátricos
Análogo de la tiroxina	<i>Iodinated casein strolantín</i>	1944	1964	Europa	Efectos endocrinos
Inhibidor de la recaptación de dopamina-noradrenalina	Pipradol	1953	1982	EE.UU.	Abuso
Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina	Sibutramina	2001	2002	Europa, EE.UU.	Cardiotoxicidad y efectos psiquiátricos
Agonista inverso/antagonista CB1	Rimonabant	2006	2007	Europa	Efectos psiquiátricos

Durante mucho tiempo (más de 60 años), los únicos medicamentos útiles en el tratamiento de la obesidad fueron aquellos capaces de reducir la sensación de hambre; es decir, los **anorexígenos anfetamínicos**. Sin embargo, en 1999, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), en base al resultado desfavorable de la evaluación beneficio/riesgo de los medicamentos que contenían anorexígenos de acción central, recomendó retirar del mercado la amfepramona (dietilpropión), clobenzorex, fenbutrazato, fendimetrazina, fenmetrazina, fenproporex, fentermina⁶, mazindol, mefenorex, norpseudofedrina y propilhexedrina (Figura 6); la retirada se llevaría finalmente a cabo en el año 2000. Ya en el año 1997 en algunos países europeos (incluido España) se había suspendido la comercialización de fenfluramina y dexfenfluramina, debido a la notificación de varios casos de alteraciones valvulares cardíacas; también se conocían casos de hipertensión pulmonar primaria en pacientes obesos tratados con estos anorexígenos en las condiciones de uso hasta entonces autorizadas.

De forma similar, las **hormonas tiroideas** se han usado en el tratamiento de la obesidad; sin embargo, su uso solo se justifica en obesidad asociada a hipotiroidismo, puesto que producen una excesiva descalcificación ósea y destrucción de proteínas y aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

En 2001 fue autorizada en España la sibutramina (Reductil®), un fármaco estructuralmente relacionado con las anfetaminas, pero cuyo mecanismo de acción anorexígeno es más parecido al del bupropión, pues se trata de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, de noradrenalina y, en menor medida,

de dopamina. El bloqueo de la recaptación de monoaminas se traduce en un conjunto complejo de efectos que pueden resumirse en una sensación precoz de saciedad (reduce el consumo de alimentos) y en un incremento del gasto de energía (termogénesis). Pero 9 años después la AEMPS decidió suspender su comercialización, dado su desfavorable balance beneficio-riesgo a la luz de la revisión por la EMA de los resultados del estudio *SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome trial)*, que reveló un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares graves.

Siguiendo un orden cronológico, en 2006 la EMA autorizó rimonabant (Acomplia®), un antagonista selectivo de los receptores cannabinoides CB1, como adyuvante de la dieta y el ejercicio para el tratamiento de pacientes obesos o con sobrepeso con factores de riesgo asociados, como diabetes de tipo 2 o dislipemia. Tras su comercialización en España en 2008, poco después se retiró a la vista de los casos que indujo de problemas psiquiátricos, depresión e ideaciones suicidas.

En 2012, la FDA estadounidense autorizó la comercialización de lorcaserina (Belviq®), un agonista de los receptores 5-HT_{2C} de la serotonina (presentes en las neuronas productoras de POMC), con la indicación de uso como complemento a una dieta de restricción calórica y un aumento de la actividad física en la gestión crónica del peso en adultos con un IMC inicial ≥ 30 kg/m² o para quienes tengan ≥ 27 kg/m² y además presenten al menos una comorbilidad relacionada (hipertensión, dislipemia, diabetes tipo 2, etc.). En cambio, no se autorizó en la UE por considerar la EMA que su balance riesgo-beneficio era desfavorable: el beneficio clínico parecía modesto y no se podía descartar una acción sobre los receptores serotoninérgicos 5HT_{2A/B}, que determina un riesgo para las válvulas cardíacas, de aparición de un síndrome serotoninérgico o de síntomas depresivos; también quedaba por resolver la potencial carcinogenicidad demostrada en animales relativa a la aparición de casos de cáncer de mama, de células escamosas, schwannoma y astrocitoma.

En resumen, se observa con lo anterior cómo se ha recurrido a diferentes hipótesis farmacológicas para combatir la obesidad, pero no se

⁶ Curiosamente, en 2012 la FDA autorizó la asociación de fentermina y topiramato (Qsymia®), que combina la acción anorexígena del anfetamínico con la antiepiléptica del topiramato, como complemento a una dieta de restricción energética y aumento de la actividad física en la gestión crónica del peso en adultos con un IMC inicial ≥ 30 kg/m² o quienes tengan ≥ 27 kg/m² y además presenten al menos una comorbilidad relacionada (hipertensión, dislipemia, diabetes tipo 2, etc.). Sin embargo, la EMA rechazó su autorización en la UE alegando que los beneficios no superaban los riesgos de su utilización, dado que no se había establecido suficientemente la seguridad cardiovascular de fentermina a largo plazo y se desconocía la frecuencia de los efectos psiquiátricos adversos o la posible teratogenicidad (labio leporino) derivados del uso de topiramato.

ha encontrado aún el fármaco ideal: tras años de uso, se han retirado medicamentos por efectos adversos graves (Figura 6). Se trata, pues, de una situación en la que conseguir un balance riesgo/beneficio aceptable no parece sencillo, lo cual justifica la restricción de los fármacos autorizados a las situaciones más graves ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ o sobrepeso asociado a comorbilidades que aumenten el riesgo car-

diovascular). A pesar de las nuevas opciones terapéuticas que han ido apareciendo, el tratamiento farmacológico de la obesidad sigue limitado por la modesta eficacia, los problemas de seguridad y la recuperación de peso una vez se suspende el tratamiento. A continuación, se describen las características de los fármacos de que se dispone actualmente.

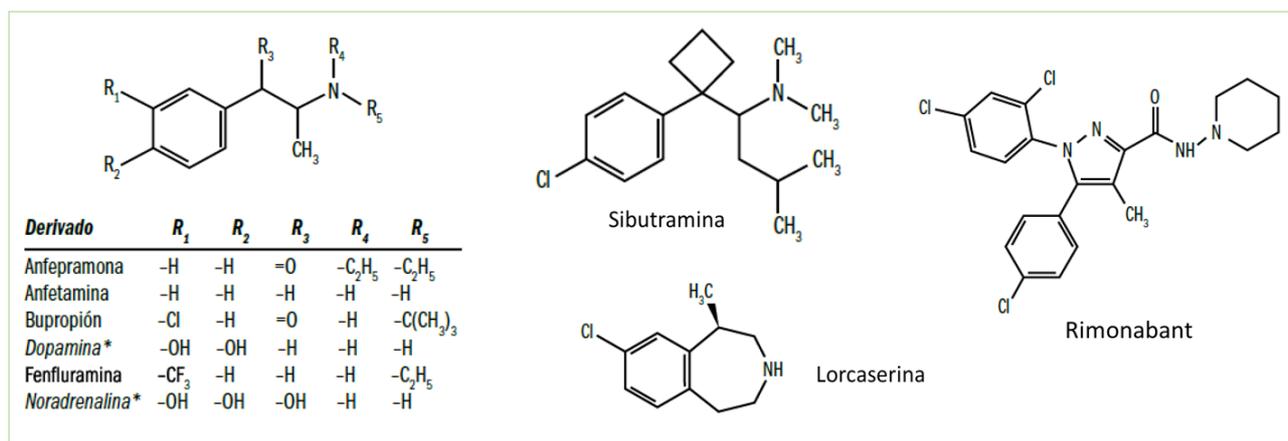


Figura 6. Estructuras químicas de algunos de los fármacos anti-obesidad ya retirados del mercado.

* Sin grupo metilo en la estructura base.

ORLISTAT

Formulado en cápsulas de 60 mg (Alli®, Beacita®, Elimens®, Linestat®, Normofit®, Oriloss® y Orlidunn®, no sujetos a prescripción médica) o de 120 mg (Normostat®, Orlistat® y Xenical®, sujetos a prescripción médica), fue autorizado en la UE en 2011. Hasta hace poco tiempo era el único fármaco disponible con indicación aprobada para el tratamiento de la obesidad en pacientes con un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ o en pacientes con sobrepeso y factores de riesgo asociado, junto con una dieta hipocalórica moderada.

Se trata de un derivado saturado de lipstatina, producto natural producido por *Streptomyces toxytricini*, que actúa como un potente **inhibidor de las lipasas gastrointestinales**: su administración conjunta con las principales comidas produce una reducción de la hidrólisis de los triglicéridos⁷ y, consecuentemente, dismi-

nuye la absorción de grasas, incluyendo al colesterol. Al reducirse esa absorción, se forma en el intestino una fase oleosa persistente que también puede ayudar a “secuestrar” el colesterol presente en los alimentos, contribuyendo así a la menor absorción. Es preciso recordar que tanto los triglicéridos como el colesterol no absorbidos son eliminados a través de las heces, que se suelen tornar más oleosas y, con frecuencia, se producen episodios de esteatorrea (diarrea grasa).

Estructuralmente, orlistat se caracteriza por la existencia de una larga cadena hidrocarbonada, similar a la de los ácidos grasos y, sobre todo, por un agrupamiento betalactámico (Figura 7), del que depende directamente su ca-

gástrica, lipasa pancreática, carboxiléster lipasa y fosfolipasa A2. De todas ellas, la que más trascendencia tiene es la lipasa pancreática, debido a que es la directamente implicada en la hidrólisis de los triglicéridos de cadena larga. No obstante, en algunas personas con deficiencia de lipasa pancreática se ha observado que la lipasa gástrica y la carboxiléster lipasa son capaces de compensar en buena parte tal deficiencia.

⁷ La hidrólisis de los triglicéridos es un paso crítico para la absorción de las grasas. En los seres humanos son cuatro los enzimas de tipo lipolítico que participan en la digestión de las grasas: lipasa

pacidad inhibidora de las lipasas, ya que es capaz de reaccionar con un grupo hidroxilo (-OH) de un resto de serina de la lipasa y formar un éster –mediante la apertura del anillo beta-lactámico–, inactivando al enzima de forma irreversible.

A la dosis de 120 mg/8 h y administrado conjuntamente con las comidas, orlistat reduce en término medio un 30% la absorción de la grasa dietética. Esa reducción es determinante para el efecto adelgazante, que se potencia

cuando el paciente se somete a una dieta moderadamente hipocalórica (reducción media de 600 kcal/día sobre sus necesidades metabólicas). En estas condiciones, el fármaco produce al cabo de 1 año de tratamiento una reducción media de 8-10 kg de peso en personas obesas ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). No obstante, se debe tener en cuenta que solo la dieta es capaz de reducir 5-6 kg, por lo que solo podría atribuirse a orlistat una reducción “extra” de peso de unos 3-4 kg/año.

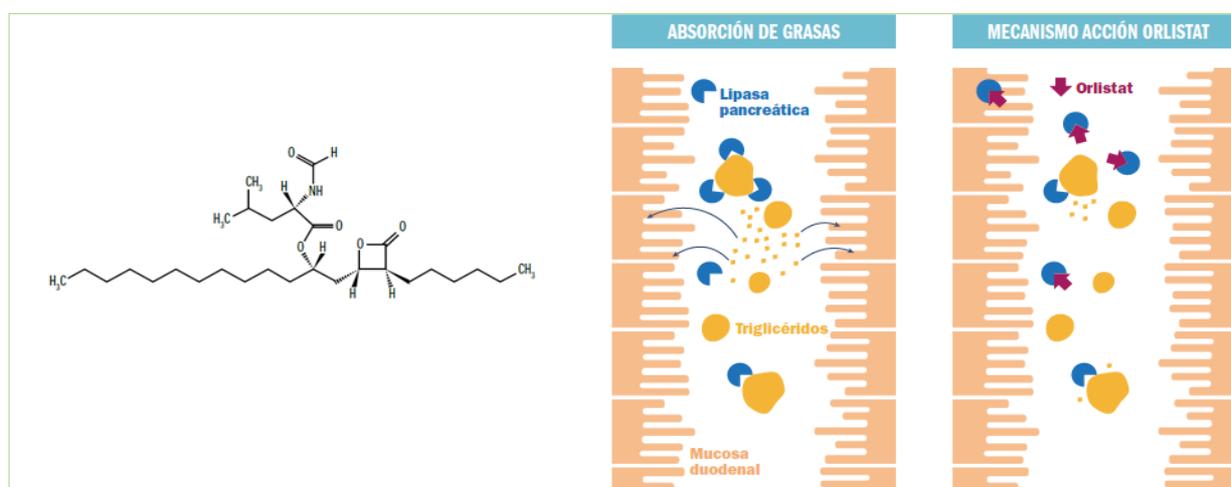


Figura 7. Estructura química del orlistat y representación gráfica de su mecanismo de acción.

La respuesta al tratamiento (acompañado siempre de dieta hipocalórica) implica una reducción del peso tras un año de > 5% del peso corporal en el 70-80% de los pacientes y de > 10% en el 40-45% de los pacientes; esas tasas de respondedores son significativamente superiores a las descritas solo con dieta y placebo (del 50-55% y el 20-25%, respectivamente). El tratamiento con orlistat durante periodos superiores a 1 año presenta el común problema de *rebote* de los tratamientos de adelgazamiento –recuperación del peso perdido al cabo de un corto tiempo–, si bien de forma leve. Se acepta que, en todos los casos, el tratamiento debe suspenderse si el paciente no ha perdido > 5% del peso corporal tras 12 semanas.

Por otra parte, la mayoría de los ensayos clínicos realizados con orlistat han constatado una reducción notable en los niveles de lípidos plasmáticos, en especial de LDL, aunque también se han descrito descensos de colesterol

total, triglicéridos y del cociente LDL/HDL. Igualmente, los sujetos tratados con orlistat y dieta mostraron descensos moderados pero significativos de los niveles de glucemia, de insulina y de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en sangre. Esto tiene un especial interés en los pacientes con diabetes tipo 2 (no insulino-dependiente), tan relacionada con la obesidad, y debe tenerse presente en pacientes tratados con hipoglucemiantes, para considerar la necesidad de ajustes posológicos. De hecho, algunos estudios específicos en pacientes diabéticos obesos han revelado que la respuesta al orlistat (más dieta) está en la misma línea que la mencionada anteriormente, pero con descensos de peso más moderados tras 1 año de tratamiento (6 vs. 4 kg con placebo); ventajosamente, orlistat aportó un beneficio sustancial en el control de la glucemia, al prevenir el paso desde el estado de *intolerancia a la glucosa* al de *diabetes tipo 2* (conversión del 2,6% vs. 10,4% con placebo).

Desde el punto de vista de su seguridad, se debe subrayar que el grado de absorción del fármaco es mínimo, por lo que su toxicidad sistémica es improbable. Sin embargo, produce efectos adversos de carácter no sistémico en un alto porcentaje de pacientes, aunque son poco importantes y prácticamente todos tienen un origen digestivo y fundamentalmente relacionado con la defecación; los más frecuentes son: heces esteatorreicas, meteorismo, diarrea, dolor abdominal y urgencia defecatoria. Tales reacciones adversas suelen Pese al perfil toxicológico relativamente benigno del fármaco, las agencias reguladoras internacionales han emitido algunas advertencias de seguridad. Por ejemplo, la EMA ordenó incluir en las fichas técnicas de los medicamentos con orlistat una nueva información relativa al riesgo de nefropatía en pacientes con enfermedad renal y referente al riesgo de interacciones potencialmente importantes con levotiroxina y con antiepilépticos. También se ha incluido una advertencia relativa a la posibilidad de efectos adversos como hepatitis, colelitiasis e incremento de transaminasas y de fosfatasa alcalina.

NALTREXONA / BUPROPIÓN

La asociación de estos fármacos se autorizó a finales de 2016 (Mysimba®, no comercializado actualmente en España) como coadyuvante de una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física para el control del peso en pacientes adultos con un IMC ≥ 30 kg/m² o con sobrepeso en presencia de una o más patologías concomitantes relacionadas con el peso (como diabetes tipo 2, dislipidemia o hipertensión controlada). Se trata de una combinación de un antagonista de los receptores opioides μ (naltrexona) con un inhibidor débil de la recaptación de noradrenalina y dopamina (bupropión); los dos fármacos por separado ya se utilizaban en medicamentos monocomponentes en el tratamiento complementario para mantener la abstinencia en un programa de desintoxicación de opioides o de alcohol el primero, y para el manejo

disminuir con el uso continuado del fármaco, si bien también pueden condicionar una reducción de la ingesta de grasa por los pacientes. Asimismo, orlistat puede reducir la absorción de vitaminas liposolubles –tocoferol, calciferoles y betacaroteno– y, aunque no parece afectar significativamente a la absorción de retinol, se recomienda que los pacientes tomen una dieta rica en frutas y verduras y, si fuera necesaria, la suplementación con preparados vitamínicos en tratamientos prolongados.

de la depresión mayor y la deshabitación tabáquica el segundo.

Bupropión está estructuralmente relacionado con las anfetaminas y, en especial, con la anfepramona, posiblemente el derivado anfetamínico con menor potencia neuroexcitadora. Pero, a pesar de esa aparente relación, no puede ser considerado como un derivado anfetamínico y, de hecho, su perfil farmacológico es el de un antidepresivo inhibidor de la recaptación de neurotransmisores. Por su parte, naltrexona es un derivado sintético de la oximorfona que difiere en su estructura en que el grupo metilo del átomo de nitrógeno se reemplaza por el grupo ciclopropilmetilo (Figura 8).

El mecanismo de acción anti-obesidad de la asociación todavía no está del todo claro. Se ha postulado que bupropión estimula las neuronas del hipotálamo productoras de POMC, que liberan la proteína precursora de la hormona estimulante de melanocitos α (α -MSH), que a su vez se une y estimula los receptores de la melanocortina-4 (MC4-R). Cuando se libera la α -MSH, las neuronas productoras de POMC liberan simultáneamente β -endorfina, un agonista endógeno de los receptores μ ; la unión posterior de la β -endorfina a los receptores μ en las neuronas POMC media un ciclo de autorregulación negativo en dichas neuronas que conduce a una reducción de la liberación de α -MSH. Para facilitar una activación más potente y duradera de las neuronas POMC, la naltrexona bloquea este ciclo de autorregulación inhibitorio, de modo que amplifica los efectos del bupropión sobre el balance calórico.

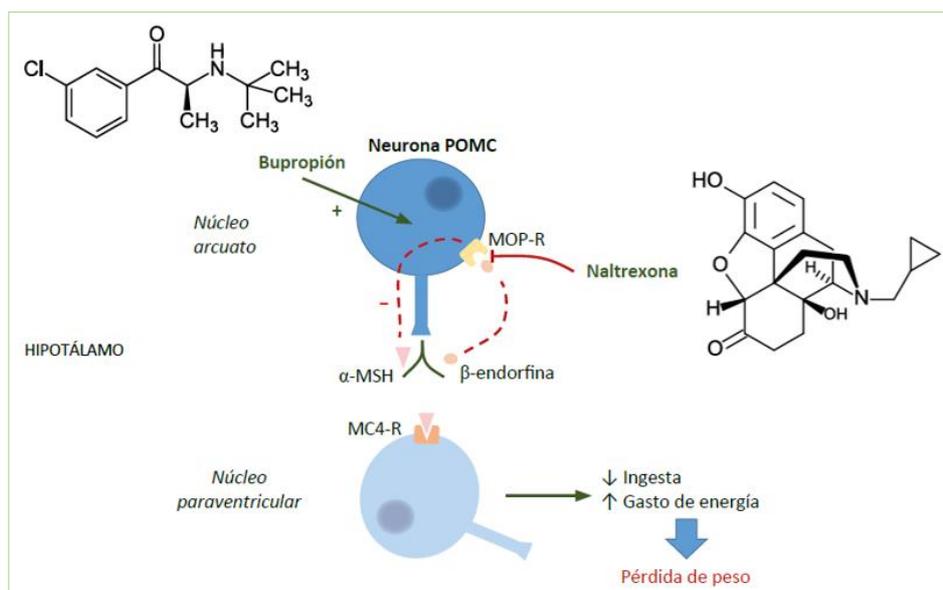


Figura 8. Estructuras químicas de bupropión y naltrexona, y representación gráfica del mecanismo de acción propuesto para su efecto anorexígeno.

La dosis inicial recomendada del medicamento es de un comprimido de liberación prolongada al día tomado por la mañana (8 mg hidrocloreuro de naltrexona/90 mg bupropión), y se debe escalar la dosis durante 4 semanas con la adición de un comprimido diario cada semana. La dosis máxima recomendada es de 4 comprimidos/día (2 por la mañana y 2 por la noche), esto es, un total diario de 32 mg hidrocloreuro de naltrexona y 360 mg bupropión. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda administrar 1 comprimido cada 12 h, y no está recomendada su administración en pacientes con insuficiencia hepática.

En los estudios clínicos, la pérdida media de peso con el uso de la combinación en comparación con placebo fue aproximadamente del 4%. Se ha observado que mejora los niveles de HDL y reduce los de triglicéridos. En todo caso, si transcurridas 16 semanas de tratamiento el paciente no ha perdido $\geq 5\%$ del peso corporal inicial, su administración debe suspenderse.

En términos de seguridad, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son las relacionadas con el tracto gastrointestinal: náuseas, estreñimiento, vómitos, mareos y sequedad de boca. Durante la investigación clínica se notificó daño hepático inducido por el medicamento, y también se han descrito casos de enzimas hepáticas elevadas durante

el periodo poscomercialización. La asociación de naltrexona y bupropión no se debe administrar a los pacientes que están recibiendo un tratamiento crónico con opiáceos ni con inhibidores de la monoaminooxidasa (por ejemplo, pacientes con depresión o enfermedad de Parkinson); tampoco debe utilizarse en caso de embarazo o lactancia.

Finalmente, es conveniente tener en cuenta los efectos adversos descritos para cada principio activo en su uso por separado. Se conoce que bupropión puede causar agitación, ansiedad, insomnio y, más raramente, convulsiones; además, el uso de antidepresivos –incluyendo bupropión– se ha asociado a comportamientos suicidas, por lo que es muy importante advertir a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico o comportamiento o pensamiento suicida, así como cualquier anomalía de la conducta, para que acudan al médico en caso de aparición.

LIRAGLUTIDA

La liraglutida es un fármaco hipoglucemiante que está comercializado desde 2009 para el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 (Victoza®), y que fue también autorizado (Saxenda®) para su uso, en combinación con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física, para controlar el peso en pacien-

tes adultos con un IMC ≥ 30 kg/m² (obesidad) o en pacientes con 27-30 kg/m² (sobrepeso) que presentan al menos una comorbilidad relacionada con el peso, como alteraciones de la glucemia (prediabetes o diabetes tipo 2), hipertensión, dislipidemia o apnea obstructiva del sueño.

Se trata de un análogo del GLP-1 obtenido por la tecnología del ADN recombinante a partir de la citada incretina, que actúa como agonista de los receptores de esta molécula y, por ello, comparte sus efectos farmacológicos. Los análogos de GLP-1 (se han diseñado otros, como semaglutida, dulaglutida, etc.) mimetizan las acciones de las incretinas que se secretan en el intestino en situaciones de hiperglucemia posprandial –en respuesta a la ingestión de glucosa y grasas–, estimulando la secreción pancreática de insulina; además, enlentecen el vaciado gástrico y aumentan la sensación de saciedad a través de sus efectos centrales sobre el hipotálamo (Figura 9). Liraglutida es, por tanto, un regulador del apetito y de la ingesta de alimentos y, aunque su mecanismo de acción anti-obesidad no está totalmente esclarecido, es posible que esté relacionado con efectos gastrointestinales y cerebrales. Actualmente también se está investigando la semaglutida en la misma indicación que la mencionada para liraglutida.

semivida plasmática muy corta (1-2 min), liraglutida tiene una semivida de 13 h y puede ser administrada una vez al día en inyección subcutánea (pluma precargada). Tras su administración, se absorbe lentamente, siendo su biodisponibilidad del 55% y su unión a proteínas plasmáticas bastante elevada (97%). La dosis inicial del fármaco es de 0,6 mg una vez al día, la cual se debe aumentar hasta 3 mg/día en intervalos de 0,6 mg/semana para que mejore la tolerancia gastrointestinal. Se debe considerar interrumpir el tratamiento si el paciente no tolera un aumento de la dosis durante 2 semanas consecutivas. Además, el tratamiento debe suspenderse en el supuesto de que los pacientes no hayan perdido al menos el 5% de su peso corporal inicial pasadas 12 semanas.

La administración de liraglutida por periodos de 1 año ha evidenciado reducciones adicionales del 5% del peso corporal respecto a placebo en pacientes con un peso inicial de entre 100 a 118 kg; pero, tras la retirada del tratamiento, se verifica una recuperación parcial del peso durante los 3 meses posteriores. Adicionalmente, el fármaco contribuye a reducir la presión arterial, a mejorar los parámetros de riesgo cardiovascular y a disminuir la mortalidad por causas cardiovasculares, por lo que se considera de elección en pacientes con diabetes tipo 2 o prediabetes.

Respecto a su perfil toxicológico, es un fármaco bien tolerado: los efectos adversos más frecuentes son las molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos o diarrea), que suelen aparecer al inicio del tratamiento, pero disminuyen en gravedad e incidencia durante el tratamiento continuado. Por otro lado, se han notificado casos de pancreatitis aguda, colelitiasis, incremento de la frecuencia cardíaca, deshidratación y aumento de los niveles de lipasa y amilasa. También se han descrito reacciones tiroideas (bocio, aumento de calcitonina e incluso cáncer de tiroides), más frecuentes si existe una patología tiroidea de base. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y, aunque no se han encontrado interacciones clínicamente relevantes con el fármaco, no se recomienda asociarlo con insulina (por la ausencia de estudios concluyentes sobre seguridad y eficacia de esta asociación).

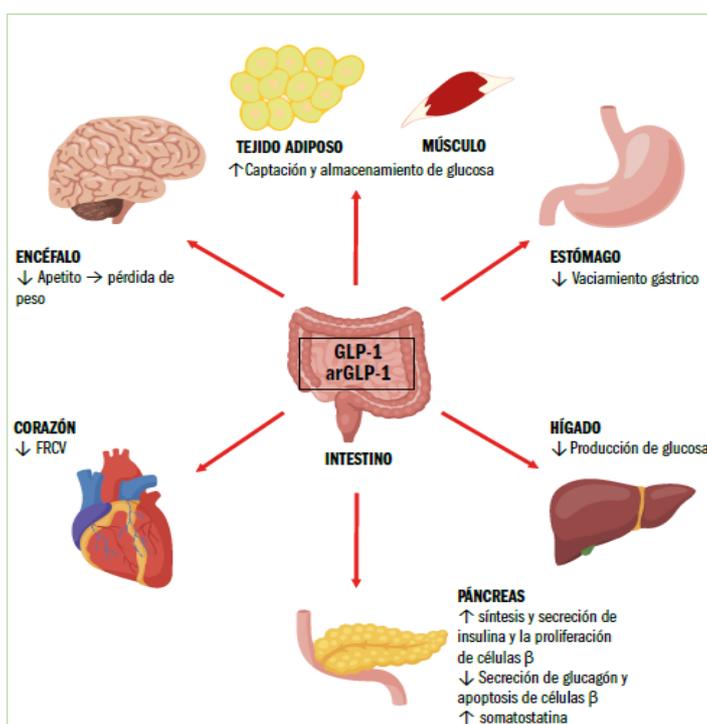


Figura 9. Acciones de GLP-1 y arGLP-1 sobre los distintos órganos. Tomada de (Díez *et al.*, 2019).

FRCV: factores de riesgo cardiovascular. GLP-1: péptido 1 similar al glucagón; arGLP-1: agonistas del receptor de GLP-1.

FITOTERAPIA

Las plantas medicinales se han postulado como una opción eficaz para la pérdida de peso, siempre que se utilicen como coadyuvante, es decir, de forma combinada con un ajuste de la dieta y un incremento en la actividad física. Es muy importante que el tratamiento fitoterapéutico sea individualizado y cuente con el asesoramiento y control de un profesional sanitario para evitar efectos adversos e interacciones con otros medicamentos utilizados.

Entre las plantas medicinales que se pueden utilizar en el tratamiento adyuvante para el control de peso sobresalen tres grupos.

- **Plantas con actividad termogénica:** las hojas del té verde (*Camellia sinensis*) contienen catequinas –entre las que destaca el galato de epigallocatecol– que tienen capacidad de inhibir la acción de enzimas como la catecol-O-metil-transferasa (COMT) y varias fosfodiesterasas, lo que aumenta los niveles de catecolaminas y favorece la termogénesis. También parece que el té verde tiene capacidad de inhibir la acción de la lipasa gástrica y la lipasa pancreática, y las bases xánticas que contiene le confieren cierto efecto diurético. En medicamentos se presenta en forma de cápsulas (Camilina Arkocapsulas®), aunque la forma más común de consumir esta planta es en infusión. El guaraná (*Paullinia cupana*) también contiene bases xánticas (cafeína) que aumentan el gasto energético, y se formula en cápsulas (Arkocapsulas Guarana®).
- **Plantas saciantes y reductoras de la absorción:** este grupo lo constituyen principalmente plantas que contienen principios activos con estructura de polisacáridos heterogéneos mucilaginosos, los cuales suelen obtenerse a partir de raíces, bulbos, frutos y semillas de plantas superiores y del talo de algunas algas. Dichos productos se hinchan al ser ingeridos con abundante cantidad de agua, originando un gel no digerible que induce sensación de saciedad. Además, actúan como retardantes de la absorción de hidratos de carbono y grasas (triglicéridos y colesterol), como suavizantes de mucosas y, tras su paso por el intestino, como reguladores del tránsito intestinal. Ejemplos de este grupo de plantas son el fucus (*Fucus vesiculosus*), la ispágula (*Plantago ovata*) y el glucomanano (*Amorphophallus konjac*).
- **Plantas con acción diurética:** en determinadas situaciones la sobrecarga ponderal puede estar asociada a una excesiva retención de líquidos, por lo que el empleo controlado y moderado de algunos diuréticos se aconseja como coadyuvante a la dieta y al aumento de ejercicio, toda vez que se ha descartado que el paciente padezca insuficiencia cardiaca o renal u obstrucción de las vías urinarias. Entre las plantas con efecto diurético se pueden destacar: el ortosifón (*Orthosiphon stamineus*), la cola de caballo (*Equisetum arvense*), el diente de león (*Taraxacum officinale*) o la alcachofa (*Cynara scolymus*). No obstante, no hay que olvidar que el objetivo principal del tratamiento del sobrepeso es la disminución de la materia grasa acumulada y no solo de agua por incremento de la diuresis.

TENDENCIAS ACTUALES EN INVESTIGACIÓN

Además de todo lo anterior, en la actualidad existen numerosos fármacos que se encuentran en desarrollo clínico para su uso en pacientes con obesidad. Los ensayos se basan en diversas estrategias, entre las que se pueden citar resumidamente las siguientes:

- Agentes con acción a nivel intestinal: se están evaluando, por ejemplo, cetilistat como inhibidor de la lipasa pancreática, oxintomodulina como agonista dual del receptor GLP-1 y del receptor de glucagón, y algunos fármacos que actúan como inhibidores de los cotransportadores de glucosa dependientes de sodio y de la diglicérido-aciltransferasa.
- Agentes con acción a nivel central: se encuentran en estudio inhibidores de la recaptación de monoaminas, como la esofensina (inicialmente desarrollada para enfermedades neurodegenerativas), y la combinación de zonisamida y bupropión. También han surgido nuevos antagonistas de los receptores de dopamina D₃, agonistas inversos μ -opioides, inhibidores de AgRP y antagonistas del receptor neuropéptido Y5 (como velneperit).
- Fármacos con acción sistémica: se está considerando el uso de resveratrol por su capacidad de activar la restricción conducida

por la molécula sirtuina 1, la cual se ha descrito como un regulador de la respuesta

central a la baja de la disponibilidad nutricional.

MEDIDAS EXTRAFARMACOLÓGICAS

Como ya se ha indicado, además de en prevención, la **dieta** hipocalórica y el **ejercicio** físico personalizados constituyen el **primer escalón del tratamiento de la obesidad**.

DIETA

Cualquier medida dietética que se contemple en el tratamiento de la obesidad debe partir del principio “*consumir menos energía de la que se gasta*”, el cual se complementa con otro no menos importante que determina que “*cualquier restricción energética que se haga no debe comportar ningún riesgo para la salud del paciente*”. El objetivo, en definitiva, es conseguir una reducción progresiva del peso, no traumática, lenta y siempre con un buen control de la función renal. Para ello, la recomendación de los especialistas es seguir una **dieta mediterránea hipocalórica**, la más beneficiosa por ser equilibrada y saludable, con baja ingesta de ácidos grasos saturados, *trans* y azúcares añadidos, y un alto consumo de fibra vegetal y ácidos grasos monoinsaturados. Conviene recordar que la dieta hipocalórica clásica –recomendada en la mayor parte de guías y consensos–, que establece un déficit de 500-1.000 calorías/día y un reparto equilibrado de nutrientes (45-55% de hidratos de carbono, 15-25% de proteínas, 25-35% de grasas totales y 20-40 g de fibra), suele presentar una escasa adherencia por parte de los pacientes, con una alta tasa de abandonos.

EJERCICIO FÍSICO

Como segundo pilar del tratamiento, se suelen aconsejar al menos 30 min de actividad física moderada 4-5 días a la semana desde la infancia, como pauta adicional al ejercicio que el niño desarrolle en el centro escolar. Los sujetos sedentarios (gasto de < 500 kcal semanales en ejercicio físico) presentan una mayor tasa de mortalidad por todas las causas respecto a quienes se consideran físicamente activos (consumo de > 2.000 kcal/semana); en medio se encontraría un grupo poblacional poco de-

finido, pero que probablemente se beneficiaría en buena medida del ejercicio físico. En todo caso, tanto para pacientes obesos como para pacientes diabéticos o con dislipemias, el ejercicio físico se debe adecuar –en términos de intensidad, duración y frecuencia– progresivamente hasta la consecución de los objetivos terapéuticos. A este respecto, nunca se debería sobrepasar la frecuencia cardiaca máxima, que se calcula restando de 220 la edad del sujeto expresada en años.

Los sujetos obesos suelen presentar una gran dificultad para realizar ejercicio físico, ya que presentan un bajo nivel de entrenamiento y, con frecuencia, padecen problemas osteoarticulares. Para evitar la sobrecarga articular, es mejor nadar o montar en bicicleta que correr. Es también muy importante incidir en el aspecto de cambio de hábitos dietéticos, así como en el incremento del gasto calórico con las actividades cotidianas (subir y bajar escaleras en vez de usar ascensor, dejar el coche aparcado lejos del sitio de destino, etc.). El ejercicio físico recomendado es el **aeróbico**⁸ (caminar es la opción preferente), durante 30-90 min diarios, preferiblemente en 3 sesiones con descansos entre ellas. Son recomendables ejercicios de resistencia 2 o 3 días a la semana que impliquen a los principales grupos musculares, utilizando 8-10 ejercicios diferentes, con un conjunto de 10-15 repeticiones para cada tipo de ejercicio programado. Este tipo de ejercicios tiene una importancia mayor si cabe después de la cirugía, para contrarrestar la pérdida de masa magra y mantener la activi-

⁸ El ejercicio aeróbico incluye cualquier tipo de ejercicio practicado a niveles moderados de intensidad durante periodos de tiempo extensos. Permite utilizar las reservas de grasa (triglicéridos) y glúcidos (glucógeno) corporales como combustibles metabólicos, empleando vías oxidativas para la generación de la energía requerida por la actividad muscular (en forma de ATP y otras moléculas energéticas). En contraposición, el ejercicio anaeróbico –las primeras fases del ejercicio y cualquier sobre esfuerzo muscular violento o intenso– es aquél en que la producción de la energía requerida por el incremento de la demanda muscular se afronta empleando vías metabólicas complementarias que no utilizan oxígeno, mucho menos eficientes energéticamente.

dad termogénica del organismo. Para la definición del plan de ejercicio especializado y más adecuado a cada persona, cobra gran importancia el papel de los educadores físicos (licenciados en Educación física y Deportiva).

No obstante, aunque resulten incuestionables sus efectos beneficiosos sobre la reducción de los niveles de grasa, sobre el riesgo cardiovascular y la salud en general, el ejercicio físico carece de utilidad por sí mismo en el tratamiento de la obesidad si no va acompañado con un plan de alimentación estructurado.

CIRUGÍA

La cirugía de la obesidad representa en la actualidad el tratamiento de elección únicamente para los casos de obesidad mórbida con IMC superiores a 40 kg/m² (mantenido más de 3-5 años) y en los que el tratamiento médico no ha dado resultados satisfactorios tras al menos 1 año; o bien cuando el IMC es superior a 35 kg/m² y se asocia a comorbilidades graves. Para ese perfil de paciente la cirugía representa la única posibilidad terapéutica efectiva a largo plazo tras el fracaso de los métodos no quirúrgicos (dieta, ejercicio físico, terapia conductual y/o tratamiento farmacológico). Su objetivo consiste en reducir la mortalidad asociada a la obesidad, controlar las patologías relacionadas con la misma y mejorar la calidad de vida a través de una pérdida de peso suficiente y mantenida en el tiempo, y con un mínimo de complicaciones, sin necesidad de que el paciente tenga que alcanzar su peso ideal.

El término **cirugía bariátrica** engloba al conjunto de procedimientos quirúrgicos usados para tratar la obesidad, buscando reducir el peso corporal a través de la disminución del aporte energético y de la formación de grasa corporal, así como estimular el consumo de la grasa ya formada, todo ello bajo dos perspectivas: restringir o reducir los alimentos ingeridos o modificar la absorción de nutrientes.

De forma previa a la intervención, se debe insistir al paciente en la necesidad de abandonar los hábitos tóxicos, especialmente el tabaco, hacer ejercicio físico moderado diario (siempre que no esté contraindicado), y modificar los hábitos alimentarios, incluyendo el inicio de una dieta específica hipocalórica du-

rante las 2-3 semanas previas a la cirugía. Hoy en día la mayoría de las intervenciones se realizan mediante laparoscopia, que reduce la estancia y el dolor posoperatorios, además de favorecer la recuperación de los pacientes obesos mórbidos y con comorbilidades (respiratorias, especialmente). Las **técnicas restrictivas** son procedimientos que reducen el volumen de la cavidad gástrica y que, consecuentemente, limitan drásticamente la ingesta de alimentos; entre ellas cabe citar la gastroplastia vertical en banda, la gastroplastia vertical anillada, la banda gástrica ajustable, la manga gástrica o gastrectomía vertical, o la plicatura gástrica, entre otras. Las técnicas malabsortivas –como el *bypass* yeyunoileal– son mucho menos frecuentes que las anteriores.

OTROS PROCEDIMIENTOS NO QUIRÚRGICOS

Entre los diversos dispositivos y técnicas no farmacológicas que se utilizan en personas obesas cuando el tratamiento con dieta hipocalórica y aumento de la actividad física no logran una pérdida de peso suficiente, destaca el **balón intragástrico**. Consiste en la implantación por vía endoscópica de un balón de silicona (500-700 ml) relleno de suero fisiológico y un colorante (azul de metileno), que se mantiene habitualmente durante 6-7 meses, produciendo en el paciente una disminución de la ingesta oral y una sensación de plenitud precoz por la distensión gástrica que provoca; tal sensación se conserva por más tiempo, ya que el balón disminuye la velocidad del vaciamiento gástrico. La pérdida de peso asociada a su implantación es notable (ronda los 15-20 kg), pero en la mayoría de los casos se produce una recuperación de peso tras la retirada. Esta técnica se considera más bien como un tratamiento de transición hacia otro tipo de tratamiento con efectos más permanentes, normalmente quirúrgico. En ningún caso se acepta como alternativa al tratamiento dietético-farmacológico, habida cuenta de la recuperación de peso tras su eliminación.

Otro procedimiento utilizado es la estimulación gástrica implantable (*marcapasos gástrico*), que regula el apetito enviando descargas neuroeléctricas para producir sensación de saciedad (Díez *et al.*, 2021).

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, pueden contribuir al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los pacientes con sobrepeso u obesidad, y a ciudadanos con antecedentes o riesgo aumentado de padecerlos. A la vista de las particularidades de la enfermedad, y teniendo en consideración que la práctica totalidad de los pacientes obesos van a estar en tratamientos crónicos a nivel ambulatorio (con visitas frecuentes a la farmacia para obtener la medicación frente a las comorbilidades), la figura del farmacéutico como el profesional sanitario más cercano y accesible para la población adquiere un gran interés en la promoción de la prevención, en la detección de factores de riesgo y signos de alerta para una actuación temprana, y en la consecución de los objetivos del proceso terapéutico.

Dadas las características de la red española de farmacias –amplitud de horarios, capilaridad y ubicuidad–, parece evidente el vasto potencial divulgador del farmacéutico para favorecer hábitos de vida saludables y su incuestionable papel para derivar al médico a personas con problemas relevantes de salud. Facilita, además, la disponibilidad de los medicamentos usados en la farmacoterapia coadyuvante de la obesidad (algunos de ellos dispensables sin receta médica, como los formulados con orlistat 60 mg), con claras implicaciones en la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

También es preciso indicar que los pacientes obesos que sufran eventos cardiovasculares con cierto grado de gravedad, así como aquellos que por la severidad de su patología requieran la realización de procedimientos quirúrgicos, van a requerir ingresos hospitalarios con mayor o menor frecuencia, para su abordaje agudo. En ese contexto, gana especial relevancia la figura del farmacéutico hospitalario, que participará de la optimización del tratamiento farmacológico en el seguimiento por los equipos de atención especializada, ya que los fármacos anti-

obesidad comportan un riesgo nada desdeñable de eventos adversos. Así, la coordinación asistencial entre la farmacia hospitalaria y la comunitaria se revela como un factor clave para minimizar la morbimortalidad de este tipo de pacientes.

En definitiva, con la integración efectiva del farmacéutico en los equipos multidisciplinares de atención primaria y especializada, se pueden identificar varias vías de actuación para con los pacientes con obesidad o sobrepeso y factores de alto riesgo cardiovascular a través de los **Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales**.

I. Educación sanitaria orientada a la prevención

Los conocimientos que el farmacéutico tiene sobre alimentación y nutrición le permiten ser una herramienta muy importante en la prevención primaria de la obesidad, tomando ventaja de la confianza de la sociedad para ofrecer consejos nutricionales y de estilos de vida muy útiles a pacientes y usuarios.

Esto cobra especial relevancia con la identificación de los grupos de pacientes que pueden beneficiarse en mayor medida de las medidas profilácticas (véase el apartado específico de Prevención). No obstante, todos los consejos serán aplicables desde la infancia, pues se ha observado que el exceso de peso se inicia en edades tempranas de la vida: se estima que 1 de cada 10 niños en España tiene sobrepeso y un 25% de los niños con sobrepeso pasan a ser obesos, duplicándose la prevalencia de la obesidad de los 4 a los 6 años (3 de cada 4 niños obesos a los 4 años siguen con obesidad a los 6 años). Esta condición parece persistir a lo largo del tiempo, por lo que es muy importante prevenir la ganancia de peso, siendo posteriormente difícil revertir el proceso.

De hecho, hay que dejar claro que la obesidad es un trastorno metabólico crónico y que no basta con perder peso una vez. Por tanto,

cuando se alcance el peso adecuado, deberá establecerse una dieta de mantenimiento.

A modo de recordatorio, entre los consejos nutricionales básicos para una alimentación saludable que se pueden aportar desde la farmacia sobresalen los siguientes:

- Los alimentos deben ser variados, de todos los grupos. Los alimentos frescos de origen vegetal deben constituir la base de cada comida, recomendándose limitar la presencia de alimentos de origen animal. Entre los alimentos preferidos están: lácteos descremados, carnes con bajo contenido graso, huevos, vegetales y frutas, cereales y derivados integrales, legumbres y aceites vegetales. En cambio, se recomienda restringir o evitar el consumo de grasas presentes en alimentos como lácteos enteros, carnes con grasa, fiambres y embutidos, quesos duros, snacks, salsas, etc.
- La dieta debe ser equilibrada e imaginativa. Se pueden usar condimentos a fin de evitar los fritos y rebozados.
- El agua potable debe ser la bebida principal, consumida en cantidad diaria suficiente (1,5-2 l/día). Hay que evitar/minimizar el consumo de bebidas alcohólicas, que carecen de valor nutritivo.
- Cuantos menos alimentos ultraprocesados se ingieran, mejor. Igualmente, se prefiere evitar el consumo de alimentos con alto contenido de azúcares refinados (dulces, azúcar de mesa, gaseosas, golosinas, etc.).
- Se debe comer en cantidades moderadas, realizando al menos 4 comidas principales al día (desayuno, almuerzo, merienda y cena), en horarios establecidos y, preferentemente, con compañía. Conviene evitar ayunos prolongados.

El segundo pilar de la educación sanitaria en este ámbito es el de la lucha contra el sedentarismo. Los expertos coinciden en la necesidad de la promoción de un estilo de vida activo y de la prescripción de ejercicio físico tanto a nivel ambulatorio como a nivel hospitalario como parte fundamental de la asesoría sobre control de peso, que óptimamente debería continuarse en los centros deportivos con profesionales

especializados. Lo ideal es que el paciente elija algún tipo de ejercicio que le sea agradable, cómodo de practicar y adecuado a su situación.

A modo de ejemplo de un conjunto de recomendaciones saludables, la SEEDO propuso el año pasado un *decálogo de medidas pos-COVID*⁹, a fin de combatir el impacto negativo de los periodos de confinamiento:

- *Controla el peso y, si has subido, ponte manos a la obra para perderlo de forma inmediata, no esperes.*
- *Busca ayuda profesional contrastada, hay mucha desinformación y mucho riesgo en las dietas o productos milagro.*
- *Haz actividad física de intensidad moderada al menos 30 minutos al día. Debes conseguir sudar al hacerlo.*
- *Menos coche y más bicicleta o caminar. Planea trayectos al trabajo andando. Ponte como objetivo razonable el de 10.000 pasos al día.*
- *Deshazte de todos los alimentos hipercalóricos y procesados que tengas almacenados.*
- *Vuelve a los alimentos frescos. Siempre 1 plato de verdura y fruta de postre en cada comida. Evita fritos y salsas.*
- *Sorprende a tus familiares y amigos con nuevas recetas saludables. Y no te desanimes si no les gusta la primera vez. Para ellos tampoco es fácil.*
- *Reduce el consumo de alcohol.*
- *Recupera tu ritmo de vida. Actívalte por las mañanas y duerme por las noches.*
- *Las personas con sobrepeso presentan una peor evolución si padeces COVID-19, por lo que perderlo es la opción más rentable para tu salud.*

Conviene advertir a los ciudadanos de que en el mercado existen numerosos productos que supuestamente se recomiendan para el tratamiento del sobrepeso o la obesidad, pero

⁹ Disponible en:
https://www.seedo.es/images/site/PosicionamientoSEEDO2020/DECALOGO_SEEDO_POSTCOVID.pdf.

que la mayoría de las veces se publicitan para perder peso sin esfuerzo (modificaciones de dieta y estilo de vida). Estos *productos milagro* suelen incluir mezclas diversas (diuréticos como el té verde, la cola de caballo o el té de java [*Ortosiphon aristatus*], anfetaminas, y/o laxantes como la zaragatona [*Plantago psillyum*], la ispágula [*Plantago ovata*], el fucus, el sen o cáscara sagrada), cuyo uso sin control puede ser perjudicial para su salud. Algunos de estos suplementos alimenticios pueden encontrarse en supermercados, tiendas especializadas, herbolarios y, sobre todo, a través de Internet. Su venta se ha multiplicado en los últimos años, y suele concentrarse en las épocas de antes y durante el verano. Buena parte de ellos carecen de estudios, y los que hay, suelen estar mal diseñados; otros pueden suponer una ayuda, pero no sirven para alcanzar los efectos milagrosos publicitados. Sus principales acciones fisiológicas son laxantes, diuréticas, carminativas, estimulantes tiroideos y estimulantes del sistema nervioso central, funciones que pueden ser peligrosas si se utilizan en periodos prolongados de tiempo y sin una supervisión médica.

En esta línea se pueden esbozar una serie de *consejos prácticos y advertencias* aplicables a la mayoría de los pacientes obesos:

- Acuda a su médico para que le oriente y establezca de acuerdo con él objetivos alcanzables antes de tomar decisiones.
- No se deje engañar, ya que tiene mucho que perder: no recurra a tratamientos farmacológicos sin registro oficial; no siga nunca un tratamiento en el que no se especifique la composición cuantitativa y cualitativa; recuerde que las autoridades sanitarias retiraron los medicamentos que contenían anfetaminas indicadas en el tratamiento de la obesidad al valorar que comportaban más riesgo que beneficio, por lo que su utilización ilegal se asocia aún a mayores riesgos; y tenga presente que las dietas rápidas consiguen perder peso a costa del agua corporal y la masa muscular, sin eliminar la grasa: volverá a recuperar peso a la misma velocidad y pondrá en juego su salud.
- Adopte pequeñas costumbres que le ayuden a controlar la comida y pida a su familia que le apoye. Para ello, planifique lo que va a comer (incluso lo que compra) e intente no picar mientras cocina, establezca un lugar y un horario fijo para las comidas, coma sentado y sin prisas, utilice platos pequeños y coma a bocados pequeños, masti-cando lentamente.

Por último, como divulgador sanitario, el farmacéutico también puede *resolver* ciertas *dudas* que presenten los ciudadanos, así como *combatir* posibles *bulos* que puedan difundirse, incluyendo aquellos relativos a la medicación coadyuvante. Algunos ejemplos se exponen a continuación.

- > *¿Engordan menos los productos "light"?* Para ser calificados así, este tipo de productos, que están proliferando mucho últimamente, deben acompañarse de una reducción del valor energético de $\geq 30\%$ con respecto al producto convencional. El aporte de calorías suele reducirse mediante la disminución de la cantidad de hidratos de carbono, sustituidos generalmente por edulcorantes, aunque también puede disminuirse el aporte de grasas. Los alimentos *light* son menos calóricos, pero no quiere decir que no aporten calorías. En general, no suelen formar parte de una dieta saludable, y su abuso en la dieta puede aumentar el riesgo de que se produzcan desequilibrios nutricionales. Es recomendable consultar el etiquetado nutricional de los mismos y hacer un consumo adecuado dentro de una dieta nutricionalmente equilibrada.
- > *¿Qué aumento de peso se considera normal durante el embarazo?* Durante el embarazo es recomendable que se vaya ganando peso progresivamente, entre 8 y 12 kg (1-2 kg el primer trimestre, 3,5-4 kg el segundo, y 5-5,5 kg el tercer trimestre). Las mujeres con bajo peso deben aumentar más de peso, mientras que las mujeres con sobrepeso u obesas necesitan menor aumento. Cabe destacar que estas últimas tienen un mayor riesgo de presentar problemas durante el embarazo, como abortos espontáneos, diabetes gestacional, preeclampsia, necesidad de realizar cesárea, etc. A la paciente embarazada con sobrepeso u obesa se le debe recomendar que tenga una alimentación saludable y que no siga una

dieta de adelgazamiento mientras dure el embarazo.

- > *Una amiga me ha recomendado una dieta que dice que es muy efectiva.* Cada vez existen más “dietas milagro” que aseguran proporcionar una reducción de peso rápida y sin esfuerzo, y suelen tener nombres atractivos (“de la alcachofa”, “de la piña”, “del pomelo”, etc.). La mayoría de ellas son hipocalóricas y nutricionalmente desequilibradas, por lo que pueden llegar a suponer un riesgo para salud: si bien provocan una pérdida de peso temporal, pueden causar importantes desequilibrios en el organismo. La reducción de peso suele ser en base a la pérdida de líquidos y electrolitos, reservas de glucógeno y proteínas corporales, pero no en pérdida de grasa, que es lo fundamental. Para la pérdida de peso, la clave es la realización de ejercicio físico de forma constante y la adquisición de unos buenos hábitos alimentarios mediante el consejo de un profesional sanitario.
- > *Soy portador de un marcapasos, ¿puedo medir mi porcentaje de grasa corporal a través de una báscula de bioimpedancia?* Este tipo de básculas miden el peso de la persona y la composición corporal (porcentaje de grasa, músculo, agua, etc.) mediante la determinación de la bioimpedancia o resistencia que el tejido graso opone al paso de una corriente alterna imperceptible (procedente de los electrodos). Aunque son seguras, no se recomienda que las utilicen mujeres embarazadas ni personas con marcapasos (pueden afectar a la actividad eléctrica de esos dispositivos).
- > *He oído que la metformina se utiliza para perder peso, ¿es así?* La metformina es un fármaco de administración oral que se emplea para disminuir los niveles de glucosa en la diabetes *mellitus* tipo 2; es, de hecho, el fármaco de elección en esos pacientes, y especialmente en los que tienen sobrepeso. Si bien es cierto que su empleo se puede asociar a una reducción de peso en diabéticos, no está indicado para ello, y sus efectos secundarios pueden ser potencialmente graves, por lo cual no debe tomarse nunca sin el control médico

correspondiente. De nuevo, el mejor consejo es el de adelgazar a través de hábitos saludables y acudir al médico o nutricionista si no se consigue.

II. Evaluación nutricional y detección precoz

Toda vez que se observa un problema de sobrepeso o se detecta una situación de riesgo, el farmacéutico puede contribuir al adecuado diagnóstico mediante la **valoración del estado nutricional** del individuo. Con este fin, puede resultar de interés la exploración física de ciertas zonas u órganos corporales con elevada capacidad de regeneración (piel, cabello, labios, ojos, etc.), cuyo estado puede alertar sobre posibles deficiencias nutricionales. Conocer los antecedentes familiares, los tratamientos (medicamentos que puedan interactuar con alimentos, que modifiquen el apetito, etc.), la situación económica, cultural o el estilo de vida de los pacientes, también puede ayudar a detectar posibles deficiencias nutricionales.

Se puede complementar la información de interés mediante la cuantificación de la ingesta de nutrientes durante un periodo de tiempo medio. La comparación de los datos obtenidos con las tablas de ingestas recomendadas permitirá al farmacéutico conocer el patrón de consumo de alimentos e identificar alteraciones en la dieta. Para ello, se suele recurrir a encuestas dietéticas que pueden ser de diferentes tipos (tales como los cuestionarios de frecuencia de consumo, los diarios dietéticos, los recordatorios de 24 h, etc.) dependiendo del objetivo que se pretenda alcanzar.

De igual modo, la determinación de **parámetros antropométricos y de composición corporal** contribuirá a la detección precoz de pacientes cuya condición hace recomendable su **derivación** para un más estrecho control médico que permita una reducción temprana de los riesgos asociados a la obesidad. Si bien deben ser tomadas con precisión y por personal entrenado, son medidas fáciles de obtener que posteriormente deben compararse con tablas

de referencia apropiadas. Entre otros parámetros, destacan los siguientes:

- > Talla y peso: son los parámetros más habituales de medida. Se recomienda tomar las mediciones en ropa interior y sin zapatos, y con la vejiga y recto evacuados. A partir de estos datos se calcula el IMC, que se define por el peso dividido entre la talla al cuadrado $IMC = (kg) / (m^2)$.
- > Talla y circunferencia de la muñeca: la relación entre estas medidas permite determinar la complexión mediante la fórmula [Complexión = talla (cm)/perímetro muñeca (cm)]. Según el valor obtenido, la complexión puede ser pequeña (hombres >10,1; mujeres > 10,9), mediana (hombres 9,6-10,1; mujeres 9,9-10,9) o grande (hombres < 9,6; mujeres < 9,9).
- > Pliegues cutáneos: permiten estimar la cantidad de grasa corporal total, ya que en los humanos la mitad de la grasa corporal se encuentra en la capa subcutánea. Los que más comúnmente se miden son los pliegues bicipital, tricipital, subescapular y abdominal. Aunque suele ser variable, el porcentaje de grasa corporal aumenta con la edad y suele ser superior en mujeres.
- > Perímetros corporales: sirven para determinar la masa muscular (perímetro del brazo) y conocer la distribución de la grasa corporal y determinar el tipo de obesidad (perímetro abdominal). El *índice cintura-cadera* (ICC) es el cociente entre los perímetros de la cintura y cadera y es un buen indicador de la obesidad central; junto con el *índice cintura-talla* (ICT) se usa como predictor de riesgo de alteraciones cardiovasculares. El perímetro de la cintura se puede medir fácilmente con una cinta métrica, siendo preferible que el individuo esté en reposo, relajado y de pie, que se desabroche la ropa y el cinturón (que puedan comprimir su abdomen), y que relaje el abdomen; la medida se realizará en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca y el ombligo, en el momento en que la persona respira lentamente y expulsa el aire. Los valores máximos saludables según la OMS: son de 88 cm y

102 cm en mujeres y hombres, respectivamente.

- > Impedancia bioeléctrica: permite discriminar entre tejido magro y tejido graso corporal, basándose entre la distinta resistencia que el agua y los tejidos corporales ofrecen al paso de una corriente eléctrica.

Con la misma finalidad se puede llevar a cabo una evaluación bioquímica del estado nutricional. Conocer en la farmacia los parámetros bioquímicos de que dispone un paciente en seguimiento puede ser útil para poder detectar tanto problemas de nueva aparición como su evolución con posibles tratamientos instaurados. Existen algunos biomarcadores que aportan una información indirecta del estado nutricional por su correlación con las proteínas viscerales, el estatus energético o el balance de nutrientes; algunos de los más usados son: los niveles de albúmina, prealbúmina, transferrina, balance nitrogenado, recuento total de linfocitos, colesterol, etc.

III. Optimización de la farmacoterapia

Una vez confirmado el diagnóstico de obesidad y establecido el tratamiento por el médico, el farmacéutico, como profesional experto en el medicamento, debe velar por el uso seguro y eficaz de los mismos para que los pacientes alcancen el máximo beneficio clínico. Esto es aplicable tanto en el entorno hospitalario (donde acudirán los pacientes que sufran eventos cardiovasculares graves o vayan a someterse a procedimientos quirúrgicos), como, con igual o mayor relevancia, en el ámbito comunitario para pacientes con sobrepeso u obesidad crónicos. Conviene recordar que el farmacéutico conoce toda la medicación que utiliza un paciente ambulatorio, no solo la prescrita frente a la obesidad, sino también los tratamientos para enfermedades concomitantes, aquellos que no necesitan prescripción, el uso de complementos alimenticios, etc.

En la **dispensación** de cualquier medicamento durante el curso de la enfermedad, el farmacéutico comprobará que el paciente cuenta con toda la información necesaria para

que su uso sea efectivo y seguro. Debe averiguar si existe algún criterio que impida la dispensación, tal como: alergia a algún componente del medicamento, una contraindicación absoluta, interacciones con otros medicamentos o alimentos, una duplicidad o una situación fisiológica especial (como embarazo o lactancia). En una dispensación de inicio, la labor del farmacéutico es la de asegurar que la persona sale de la farmacia conociendo para qué sirve y cuál es su correcto proceso de uso. Si se trata de una dispensación de continuación, evaluará si el medicamento está siendo eficaz y seguro, verificando los posibles cambios en el régimen terapéutico (dosis, pauta posológica, duración, adición de nuevos medicamentos, etc.) y si el paciente ha experimentado algún problema de seguridad sospechoso de una posible reacción adversa, interacción, contraindicación, etc.

Como en tantas enfermedades que requieren cuidados crónicos, la adherencia al tratamiento pautado es uno de los pilares del abordaje de la obesidad. Así, la **promoción de un alto nivel de adherencia** a los cambios de estilo de vida, alimentación y tratamientos farmacológicos coadyuvantes –incluyendo el posible uso de fármacos frente a comorbilidades cardiovasculares, dislipemias o diabetes, entre otras de las más comunes– es una faceta que puede reforzarse desde la farmacia. Las estrategias para asegurar que el paciente se involucra voluntariamente en su tratamiento deben desarrollarse de forma personalizada, con el paciente y la familia, fomentando su confianza en los fármacos; pueden incluir información verbal y escrita y recursos interactivos, debiendo siempre recordarse que las consecuencias del incumplimiento pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida, un menor control de la enfermedad y mayor probabilidad de complicaciones, hasta la aparición de efectos secundarios o incluso de mortalidad. La adherencia parece un factor especialmente crítico cuando el paciente recibe la asociación de bupropión y naltrexona (Mysimba®), pues puede verse limitada por la necesidad de la administración de hasta 4 comprimidos diarios.

De igual modo, tras una dispensación de inicio o continuación, un adecuado **seguimiento**

farmacoterapéutico (ofrecido por el farmacéutico de forma rutinaria, sistematizada y registrada/documentada, con reuniones periódicas con el paciente) permitirá detectar, atenuar y resolver la posible aparición de resultados negativos y problemas relacionados con los medicamentos. La farmacovigilancia ante posibles reacciones adversas (con su correspondiente notificación, en su caso, al Sistema Nacional de Farmacovigilancia), y la identificación y prevención de interacciones farmacológicas y contraindicaciones de los agentes anti-obesidad¹⁰ revertirán en una mejor calidad de vida de los pacientes.

Como se ha sugerido previamente, el papel de los complementos alimenticios es importante en los resultados de la farmacoterapia. Se pueden citar los resultados de una reciente encuesta (N= 1.000) desarrollada por la OCU¹¹ (Organización de Consumidores y Usuarios) que ha revelado que hasta el 42% de los españoles ha tomado algún tipo de suplemento alimenticio en los últimos 12 meses (en su mayoría, productos a base de vitaminas), y que 1 de cada 4 sujetos consultados los consume sin la prescripción ni la supervisión de un médico, farmacéutico o nutricionista que valore los posibles efectos adversos y contraindicaciones; más de la mitad los adquieren a través de Internet. Constatándose un aumento notable de su consumo durante la pandemia por coronavirus, casi el 30% de los encuestados consideran que no comportan riesgos, que no hay límites en la cantidad de vitaminas y minerales que pueden tomarse o que cualquiera puede tomarlos, sin importar su edad, estado de salud o medicación; solo el 40% de los encuestados son conocedores de los riesgos de su uso sin control. A este respecto, el farmacéutico debe transmitir el

¹⁰ Para todo ello, además de lo especificado en este artículo y de la recomendación de consultar las fichas técnicas aprobadas para los medicamentos, si se tiene en cuenta que la información científica se actualiza constantemente, cobran especial relevancia las bases de datos que contienen información actualizada y pormenorizada sobre aspectos farmacológicos. Es el caso, por ejemplo, de la **base de datos BOT PLUS**, que permite, entre otras funcionalidades, la detección de interacciones farmacológicas entre múltiples medicamentos comerciales y/o principios activos, para su evaluación a la hora de optimizar tratamientos.

¹¹ Disponible en: <https://www.ocu.org/alimentacion/comer-bien/noticias/suplementos-encuesta>.

mensaje de que, si se lleva una alimentación variada, compuesta mayoritariamente de productos frescos, y de origen vegetal e integral, muy probablemente no sea necesario ningún complemento alimenticio (no habrá carencias nutricionales); no obstante, si se usan, debe hacerse bajo supervisión de un profesional sanitario, extremando las precauciones si se trata de una mujer embarazada o en periodo de lactancia, si coexiste una enfermedad hepática o renal, o si se toma medicación de forma crónica. No se debe subestimar el riesgo de efectos adversos en caso de sobreingesta o si se combinan suplementos alimenticios (por ejemplo, con plantas medicinales) con ciertos medicamentos.

Por otra parte, en la optimización de resultados clínicos también es crucial una adecuada **dosificación de fármacos según el peso** del paciente, especialmente en casos de obesidad mórbida. En ese ajuste posológico la figura del farmacéutico hospitalario, en coordinación con el resto del equipo asistencial, cobra una especial relevancia, por ejemplo, cuando los pacientes son ingresados para someterse a una cirugía bariátrica. Si bien la dosificación de fármacos muy diversos en adultos con peso normal se realiza en función de unas dosis estándares, definiéndose dosis máximas recomendadas según peso o superficie corporal del paciente, en el caso de pacientes obesos –sobre todo, con obesidad mórbida– ocurre que el peso total no es el mayoritariamente recomendado (se usa con más frecuencia el peso ideal o el peso ajustado) y que existe un predominio de las dosis máximas sobre las dosis estándares. A este respecto, algunos trabajos han abordado el establecimiento de una serie de recomendaciones para la dosificación de fármacos, mayoritariamente de aquellos de uso por vía parenteral (véase Serra *et al.*, 2008)¹².

¹² Estudios previos habían demostrado que la dosificación inapropiada de fármacos respecto al peso del paciente aumenta el riesgo de ineffectividad y de efectos adversos, así como el coste derivado de un tratamiento incorrecto. Por ejemplo, en pacientes hospitalizados, se había observado que una pauta posológica inapropiada respecto al peso y la función renal es responsable de hasta el 42% de todos los efectos adversos registrados.

Finalmente, conviene recordar y tener presente algunos conceptos sobre el perfil beneficio-riesgo de los fármacos usados en pacientes obesos, como los descritos a continuación.

- Las personas obesas presentan volúmenes de distribución y periodos de eliminación mucho mayores, especialmente en lo que se refiere a los fármacos lipófilos (fármacos empleados en neuropsiquiatría, anestésicos generales, etc.). En cuanto a la unión a la albúmina (distribución), la obesidad no afecta significativamente, pero el aumento del colesterol y de los triglicéridos sí puede interferir en la unión a proteínas plasmáticas y aumentar la concentración de fármaco libre. Por ello, hay que tener una especial precaución cuando se usen fármacos de estrecho margen terapéutico, ya que pueden darse situaciones de toxicidad o de fracaso terapéutico. Entre los grupos de fármacos a considerar por estos riesgos están: antimicrobianos, anticoagulantes, citostáticos, antiepilépticos, anestésicos y sedantes, y los fármacos utilizados para tratar el sistema cardiovascular.
- No se suele disponer de mucha información farmacocinética de pacientes obesos, ya que generalmente suelen quedar excluidos de los ensayos clínicos.
- En relación con el tratamiento con orlistat (quizá el fármaco anti-obesidad más ampliamente empleado), hay que tener en cuenta lo siguiente: no debe administrarse a menores de 18 años, en mujeres embarazadas o lactantes, en pacientes con malabsorción digestiva o colestasis, o en quienes tomen ciclosporina o anticoagulantes orales; solo está indicado en personas con un IMC ≥ 28 kg/m²; debe consultarse al médico antes de iniciar el tratamiento si es diabético, hipertenso, hipercolesterolémico o está en tratamiento con amiodarona; debe tomarse antes, durante o como máximo 1 h tras las comidas, no debiéndose administrar el medicamento si no come o si la comida no contiene grasa; el tratamiento no debe durar más de 6 meses, debiéndose continuar posteriormente con la dieta hipocalórica y baja en grasa para evitar

recuperar la pérdida de peso. La adopción de una dieta baja en grasa evita las diarreas oleosas, la flatulencia y el meteorismo, y es recomendable tomar un complemento vitamínico al acostarse para compensar la posible pérdida de vitaminas liposolubles. En cualquier caso, no deben esperarse resultados inmediatos con orlistat: la pérdida de peso es progresiva pero lenta (400-900 g/semana) si se cumplen las recomendaciones.

- Si se emplean plantas medicinales, se debe recordar que los medicamentos que

contienen fucus están contraindicados en personas con hipertiroidismo o sensibilidad al yodo. Igualmente, la presencia de mucílagos en el intestino puede disminuir la absorción de los glúcidos y potenciar el efecto de antidiabéticos orales o insulina, por lo que, para evitar interacciones, se recomienda distanciar al menos 2 h la administración de fucus de la de otros medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN, 2016) - Ministerio de Sanidad.** Estudio ALADINO 2015: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2015. 2016. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Estudio_ALADINO_2015.pdf.
- **Diego L, Madridejos R, Robert L.** Tratamiento farmacológico de la obesidad: nuevos medicamentos, mismos problemas. BIT. 2017; 28(2).
- **Díez LM, Díaz O, Dévora C, Fernández del Pozo MB.** Nutrición y obesidad. En: *Trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2019; p. 323-54.
- **Gómez-Ambrosi J, Silva C, Catalán V, Rodríguez A, Galofré JC, Escalada J et al.** Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care*. 2012; 35(2): 383-8.
- **Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Gra-ciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F.** Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev*. 2012; 388-92.
- **Hernández A, Zomeño MD, Dégano IR, Pérez-Fernández S, Goday A, Vila J et al.** Exceso de peso en España: situación actual, proyecciones para 2030 y sobrecoste directo estimado para el Sistema Nacional de Salud. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018; 72(11): 916-24.
- **Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J et al.** Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Nutr*. 2016; pii: S1575-0922(16)30109-7. DOI: 10.1016/j.endonu.2016.07.002.
- **NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC).** Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390(10113): 2627-42.
- **Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM.** Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014; 311: 806-14.
- **Pérez-Rodrigo C, Bárbara GH, Citores MG, Aranceta-Bartrina J.** Prevalencia de obesidad y factores de riesgo cardiovascular asociados en la población general española: estudio ENPE. *Revista Española de Cardiología*. 2021. DOI: 10.1016/j.recesp.2020.12.013.
- **Serra G, Delgado O, Martínez-López I, Pérez-Rodríguez O.** Recomendaciones para la dosificación de fármacos en la obesidad mórbida. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130(20): 778-82. DOI: 10.1157/13121104. PMID: 18579032.