

Esta sección contiene parte de las conferencias dictadas anualmente en el marco del programa de Educación Continua de la Sociedad Chilena de Pediatría.

Tratamiento no nutricional de la obesidad infanto-juvenil

FERNANDO CARRASCO N.¹

Introducción

Para un manejo exitoso de la obesidad, sobre la base de la planificación alimentaria y aumento en la actividad física, puede requerirse de tratamientos farmacológicos coadyuvantes como en cualquier otra enfermedad crónica, especialmente si existen comorbilidades.

La farmacoterapia en obesidad se debe considerar en el contexto de un tratamiento integral y en los consensos internacionales se ha reservado hasta ahora sólo para adultos, cuando ha fracasado el tratamiento no farmacológico en pacientes con índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m², y en pacientes con IMC mayor de 27 cuando existe patología asociada de relevancia como diabetes, hipertensión arterial o hipercolesterolemia.

Los objetivos de la farmacoterapia de la obesidad apuntan a disminuir la ingesta alimentaria, aumentar el gasto energético y la oxidación de lípidos, o inhibir la digestión y absorción de macronutrientes de la dieta. Un fármaco ideal para el tratamiento de la obesidad debiera permitir una reducción significativa en el peso y en las co-morbilidades, presentar efectos colaterales tolerables y/o transitorios, tener eficacia mantenida a largo plazo, no poseer propiedades adictivas ni reacciones adversas mayores después de años de uso, tener un mecanismo de

acción conocido y un costo razonable (WHO 1997).

La obesidad del niño y del adolescente se asocia frecuentemente a comorbilidades durante la vida adulta, y condiciona un alto riesgo de obesidad en la adultez mientras más se dilate su enfrentamiento. Considerando la baja efectividad de los programas para el control del peso corporal en adolescentes, se ha planteado la necesidad de probar desde alternativas de apoyo farmacológico hasta técnicas de cirugía bariátrica, en los casos severos que no responden al tratamiento conservador. La farmacoterapia en adolescentes obesos debiera considerarse como un tratamiento de excepción rigurosamente evaluada por el equipo médico.

Alternativas farmacológicas ensayadas en adolescentes

En el grupo de obesos entre 12 y 18 años se han efectuado experiencias con distintas alternativas farmacológicas y en general por períodos de observación limitados.

Fármacos que disminuyen la ingesta de alimentos

Los inhibidores del apetito pueden considerarse como coadyuvantes para lograr adheren-

1. Nutriólogo. Profesor Asistente. Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Correspondencia a:
Fernando Carrasco N.
E-mail: fcarrasc@med.uchile.cl

cia a un plan de alimentación en pacientes en los que se intenta promover un cambio de hábitos, pero no deben constituirse en la única medida terapéutica ya que esto conduce a un alto porcentaje de fracaso a largo plazo. Los fármacos con este mecanismo de acción se clasifican como adrenérgicos (ej. derivados de anfetaminas, efedrina), serotoninérgicos (ej. fluoxetina, sertralina), o con acción dual (ej. Sibutramina).

Sibutramina

Este fármaco ha mostrado un efecto reductor de peso dosis-dependiente en estudios clínicos en pacientes obesos, con una eficacia comprobada en la mantención del peso corporal después de 1 año de uso continuo, cuando se utilizan dosis de 10 y 15 mg/día. Su mecanismo de acción es doble, inhibiendo la recaptura de serotonina y de adrenalina en las terminaciones sinápticas, con lo cual conduce a una reducción global de la ingesta de alimentos y a un incremento en el gasto energético. Por la vida media larga de sus metabolitos activos, se dosifica en una toma diaria matinal. Los efectos colaterales son leves y generalmente se presentan con dosis elevadas, pudiendo observarse hipertensión arterial, taquicardia, cefalea, insomnio, constipación y sequedad bucal. Por lo anterior, no es recomendable su asociación con otros fármacos que puedan elevar la presión arterial como los agonistas adrenérgicos.

El uso de sibutramina en adolescentes obesos ha sido comunicado en 2 estudios controlados. En la experiencia desarrollada por Van Mil y cols (Int J Obes 2000; Suppl 1: 184S), se evaluó la eficacia de 12 semanas de sibutramina (10 mg/día), en 24 adolescentes obesos (12-17 años; IMC: 25-43,9 kg/m²). En este estudio no se encontró diferencia significativa en la reducción del peso o en la disminución del gasto energético de reposo al comparar los pacientes con sibutramina con aquellos que recibieron placebo.

En el segundo estudio, publicado por Berkowitz y cols (JAMA 2003), se observó la variación de peso en adolescentes obesos (13-17 años; IMC 32-44 kg/m²), después de 6 meses de sibutramina 10-15 mg/día más terapia conductual (n = 43), en comparación con tera-

pia conductual más placebo (n = 39). Los pacientes con sibutramina lograron una reducción de peso significativamente mayor a los 6 meses ($7,8 \pm 6,3$ kg vs $3,2 \pm 6,1$ kg; $p < 0,01$), en comparación con placebo. En el seguimiento entre el 7º mes y el año, todos los pacientes recibieron sibutramina, observándose una recuperación de $0,8 \pm 10,5$ kg en el grupo con sibutramina desde el inicio, y una reducción adicional de $1,3 \pm 5,4$ kg en aquellos con placebo por 6 meses. Los efectos adversos observados fueron principalmente aumento de la presión arterial y/o frecuencia de pulso en un 12% de los pacientes, frecuencia similar a la observada en adultos.

Fármacos termogénicos y lipolíticos

Efedrina-Cafeína

La efedrina estimula los receptores β_1 , β_2 y β_3 -adrenérgicos, lo cual conduce a un incremento en el gasto energético y utilización de grasas como combustible energético. La cafeína es una xantina que inhibe los receptores de adenosina y la fosfodiesterasa y potencia la acción de la efedrina bloqueando la adaptación de los receptores ("down-regulation"). En estudios de al menos un año de duración, se ha demostrado que la combinación de ambas drogas es superior en su efecto reductor de peso que cada una por separada y que placebo.

En un estudio controlado y doble ciego en 32 adolescentes obesos (14-17 años; IMC: 28,3-51,8 kg/m²), Molnar y cols (Int J Obes 2000), probaron la eficacia a 20 semanas plazo de una combinación de efedrina/cafeína (10 mg/100 mg), 3 veces al día, junto a una dieta con déficit calórico de 500 kcal/día. En los 29 pacientes que terminaron el estudio (hubo 3 abandonos en el grupo placebo), se observó una reducción significativamente superior en el porcentaje del peso inicial ($14,4 \pm 10,5$ vs $2,2 \pm 5,8\%$), y en el % de masa grasa ($6,6 \pm 6,0$ vs $0,5 \pm 2,7\%$), en el grupo efedrina/cafeína vs placebo. Los efectos adversos fueron indistinguibles entre ambos grupos. Otra ventaja del tratamiento fue evitar la adaptación metabólica, que en el grupo placebo se manifestó con una reducción de 8% en el gasto energético de reposo.

Inhibidores de la absorción de macronutrientes

Orlistat

Este fármaco es un inhibidor de las lipasas gastrointestinales, especialmente la lipasa pancreática, que al disminuir la hidrólisis intestinal de los triglicéridos provenientes de la dieta, impide la absorción de hasta un 30% de ellos. En ensayos clínicos en humanos obesos ha mostrado un efecto reductor de peso significativamente mayor, y una mayor proporción de pacientes que mantienen una reducción de 5 a 10% del peso inicial, después de años de seguimiento, en comparación con placebo. Los estudios dosis-respuesta han determinado que el efecto máximo, medido por la excreción de grasa fecal, se observa al usar una dosis diaria de 360 mg (120 mg, 3 veces al día con cada comida). Además de la reducción de peso con orlistat se ha estudiado su efectividad en mejorar el control de las comorbilidades. En diabetes tipo 2 se ha observado disminución incidencia de la enfermedad, reducción en las dosis de hipoglicemiantes orales, mejor control glicémico y reducción en Hb glicosilada. También se han obtenido reducciones significativas en colesterol total, colesterol LDL, y en la presión arterial diastólica en comparación con placebo. Entre otros efectos beneficiosos del uso de orlistat en el tratamiento de la obesidad, se ha reportado recientemente una mejoría en la resistencia insulínica en diabéticos tipo 2, que sería independiente de la reducción de peso observada (Kelley D. Diabetes Care 2004). Otro posible efecto beneficioso de orlistat se ha ensayado al indicarlo en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, observándose en un pequeño estudio no controlado, una mejoría significativa después de 6 meses de tratamiento.

Uno de los inconvenientes es la elevada frecuencia de efectos adversos intestinales, tales como deposiciones oleosas e incontinencia fecal, cuando el paciente no sigue una dieta baja en grasas. Otro inconveniente es que puede provocar malabsorción de vitaminas liposolubles, siendo recomendable, ante su uso prolongado, la suplementación oral de vitaminas A, D y E. Está contraindicado su uso en síndromes de malabsorción crónico y en colestasias.

La primera experiencia con orlistat en adolescentes fue desarrollada por McDuffie y cols, en un estudio piloto no controlado y sin doble ciego. Los autores probaron el efecto de 12 semanas de tratamiento con orlistat (120 mg 3 veces al día), en 20 obesos entre 12 y 17 años (IMC: $43,8 \pm 12,4$ kg/m²), con comorbilidades asociadas, junto con un plan de ejercicio físico, dieta y terapia conductual. En los 17 pacientes que completaron el tratamiento se observó una reducción significativa en el peso ($2,6 \pm 3,0\%$), porcentaje de masa grasa ($4,6 \pm 4,2\%$), colesterol total y de LDL, con un aumento significativo en la sensibilidad insulínica, y efectos gastrointestinales leves que disminuyeron durante el tratamiento. En estos adolescentes disminuyó la absorción de vitamina E y D, no así la absorción de vitamina A, y sólo los niveles séricos de vitamina D disminuyen a los 3-6 meses de tratamiento a pesar de la suplementación con multivitamínicos (Obes Res 2002; 10: 642-50).

El mayor estudio con orlistat en adolescentes obesos fue presentado por Chanoine y cols, en el Congreso Europeo de Obesidad de 2004. El estudio se efectuó con un diseño doble ciego y controlado con placebo, en 357 adolescentes obesos entre 12 y 16 años, sin comorbilidades. Después de 1 año de tratamiento con dieta más orlistat o placebo, se observó una mayor reducción del IMC en el grupo con orlistat que con placebo ($-1,8\%$ vs $+0,43\%$; $-0,6$ vs $-0,2$ kg/m²; $p < 0,001$), y un mayor porcentaje de adolescentes que lograron una disminución $>$ de 5% y 10% en el IMC con orlistat vs placebo (26,5% vs 15,7% y 13,3% vs 4,5%, respectivamente; $p < 0,005$). La pérdida de masa grasa también fue significativamente mayor con orlistat que con placebo ($p < 0,05$). La tolerancia al fármaco fue aceptable en la mayoría de los pacientes al igual que lo reportado en los estudios en adultos. Hasta la fecha es el único fármaco aprobado por la FDA para tratar adolescentes obesos.

Otros Fármacos

Metformina

Aunque este fármaco no tiene un mecanismo demostrado sobre el balance energético

para ser usado en el tratamiento de la obesidad, su efecto en la prevención de ganancia de peso, incluso reducción de peso, se ha observado en adultos obesos hiperinsulinémicos, intolerantes a la glucosa, diabéticos, y en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Freemark y Bursey (Pediatrics 2001), estudiaron el efecto de la administración de metformina en adolescentes (12-19 años), obesos hiperinsulinémicos con familiares diabéticos en primer o segundo grado. Durante 6 meses 14 pacientes ($14,4 \pm 0,6$ años; $41,5 \pm 0,9$ kg/m²), recibieron metformina 500 mg por 2 veces al día, y 15 pacientes recibieron placebo ($15,4 \pm 0,5$ años; $38,7 \pm 1,3$ kg/m²), sin indicación de restricción alimentaria. Todos los adolescentes tenían valores de insulinemia basal mayores de 15 uU/ml e resistencia insulínica según distintos indicadores (ej. HOMA = $5,3 \pm 0,65$ y $6,6 \pm 0,78$ en el grupo placebo y metformina, respectivamente). Después de 6 meses de seguimiento se observó una reducción significativa del IMC de 1,3% sobre el valor inicial en el grupo con metformina ($-0,5$ kg/m²), en comparación con un aumento de 2,3% ($+0,9$ kg/m²) en el grupo placebo. En los pacientes con metformina se produjo un descenso significativo en la insulinemia basal ($31,5 \pm 3,4$ a $19,2 \pm 1,5$ uU/ml) y en los indicadores de resistencia insulínica (HOMA inicial: $6,6 \pm 0,78$; HOMA 6 meses: $3,5 \pm 0,29$), no así en aquellos que recibieron placebo. Aunque no se conoce el mecanismo por el cual la metformina favorece la reducción de peso, se sugiere que en parte sea por una reducción en la ingesta de alimentos.

En un estudio no controlado en 19 niños y adolescentes (10-18 años), en tratamiento con drogas psicotrópicas por enfermedad bipolar o psicosis, Morrison y cols (Am J Psychiatry 2002), observaron el cambio de peso al adicionar metformina 500 mg por 2 veces al día. Los pacientes llevaban 1 a 36 meses de tratamiento con psicotrópicos (olanzapina, risperidona, valproato), y habían ganado entre 6 y 59 kg. Al iniciar el tratamiento con metformina 15 de ellos perdieron peso, 3 subieron menos de 1,6 kg y uno no varió su peso. La eficacia de la metformina en revertir el incremento en el apetito o los cambios metabólicos inducidos por estos fármacos (resistencia insulínica), debe

ser demostrada en estudios controlados con medición de múltiples parámetros que incluyan mediciones de balance energético y metabolismo de la glucosa.

Tratamientos no recomendables para la obesidad

Muchos fármacos por su gran efecto inhibidor del apetito, por inducir una rápida pérdida de peso, o por ser comercializados como "productos naturales" supuestamente inocuos, han sido utilizados para tratar a pacientes obesos, siendo los adolescentes obesos un grupo que no ha escapado a éste tipo de tratamientos. Algunos de estos fármacos presentan un alto riesgo para la salud, y no debieran prescribirse. Las anfetaminas y derivados (dietilpropión, femproporex), producen rápida dependencia y tolerancia (requieren dosis crecientes para mantener su efecto), inducen excitabilidad, irritabilidad, y presentan mala tolerancia cardiovascular. Las hormonas tiroideas y extractos de tiroides promueven pérdida de peso con gran compromiso muscular, pérdida de masa ósea, y se asocian a hipertrofia cardíaca cuando se utilizan por período prolongados. Los diuréticos y laxantes producen una reducción brusca de peso por deshidratación, con el riesgo de alteraciones hidroelectrolíticas severas por depleción de potasio.

Otros productos se comercializan para el tratamiento de la obesidad sin tener un fundamento científico. Ciertos productos naturales con supuesto efecto termogénico o lipolítico como el picolinato de cromo, ácido hidroxycítrico, l-carnitina, y piruvato de calcio, no han demostrado eficacia en estudios controlados contra placebo efectuados en humanos, y presentados ante la comunidad científica. Un supuesto inhibidor de la absorción de grasas denominado "Chitosan", no demostró evitar la absorción de la grasa ingerida al compararlo con placebo en un estudio controlado en humanos. De igual forma se ha demostrado recientemente la ineficacia, para el tratamiento de la obesidad, de un producto que inhibiría en un alto porcentaje la absorción de almidones de la dieta (phaseolamina, extracto de phaseola vulgaris) (Díaz y cols, Rev Chil Nutr 2004).

Cirugía bariátrica en adolescentes obesos

En adultos se consideran pacientes con indicación de cirugía bariátrica aquellos que habiendo fracasado en reiterados planes de tratamiento médico multidisciplinario presentan un IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$, o un IMC entre 35 y 40 kg/m^2 , con patología asociada de relevancia médica como hipertensión arterial, diabetes tipo 2, dislipidemia, apnea del sueño u osteoartritis de grandes articulaciones. La cirugía bariátrica, en especial el bypass gástrico, ha mostrado consistentemente un mayor éxito a largo plazo que los tratamientos no quirúrgicos con mantención del peso reducido, mejoría en las comorbilidades y con una mejor calidad de vida para los pacientes.

La otra alternativa es la banda gástrica ajustable laparoscópica, que entre sus ventajas destaca su baja agresividad (mortalidad 10 veces menor que el bypass abierto), reducida estada postoperatoria, su reversibilidad y bajo riesgo de deficiencias nutricionales. Por estas razones esta técnica se recomienda en pacientes jóvenes, con IMC menor de 40, y sin problemas metabólicos. Lamentablemente, las pérdidas de peso no son tan buenas como con el bypass gástrico, se da un alto porcentaje de reoperaciones (hasta 66%) por problemas con la banda o por insuficiente baja de peso, requiere controles periódicos para ajuste de su tensión, y la banda presenta un alto costo.

Para la población de adolescentes con obesidad grave se han delineado algunos criterios para indicar cirugía bariátrica tales como:

- Fracaso en tratamientos multidisciplinarios para reducir peso por más de 6 meses.
- Madurez fisiológica o cerca de alcanzarla.
- IMC de 40 kg/m^2 o más con comorbilidades serias o IMC de 50 kg/m^2 o más y comorbilidades menos severas.
- Estar de acuerdo en someterse a evaluaciones médicas y psicológicas exhaustivas tanto antes como después de la cirugía.
- Estar de acuerdo en adherir al plan alimentario postoperatorio.
- Demostrar capacidad de decisión y dar el consentimiento informado.
- Tener una buena red de apoyo familiar.

Hasta la fecha existen pocos datos que permitan comparar la efectividad y seguridad de

las diferentes técnicas de cirugía bariátrica, pero tanto el bypass gástrico en Y de Roux como la banda gástrica ajustable han mostrado efectividad en controlar las consecuencias de la obesidad severa de adolescentes. Al revisar la literatura científica, el bypass gástrico aparece como el procedimiento quirúrgico más desarrollado y recomendado en adolescentes obesos, encontrándose escasos reportes con banda gástrica laparoscópica.

Conclusiones

Considerando que la obesidad es una patología crónica que requiere para su manejo de múltiples alternativas terapéuticas, los fármacos que demuestren su eficacia y seguridad pueden adquirir un rol en el tratamiento de niños y adolescentes ante el fracaso de las medidas no farmacológicas. En casos de obesidad severa asociada a enfermedades de alto riesgo vital, se han aplicado en adolescentes distintas técnicas quirúrgicas que han mostrado ser exitosas en grandes series de adultos con obesidad mórbida. Se está a la espera de resultados a largo plazo con estos procedimientos quirúrgicos, tanto en relación a los cambios en el peso y comorbilidades, como sobre aspectos psicosociales y calidad de vida, antes de recomendar estos tratamientos en forma rutinaria.

Referencias

- 1.- WHO: Obesity- Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO onslutation on Obesity. Geneve, June 1997: 224-8.
- 2.- Astrup A, Breum L, Toubro S, et al: The effect and satiety of an ephedrine/cafeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. A double blind trial. Int J Obes 1992; 16: 269-77.
- 3.- Bray GA, Ryan DH, Gordon D, et al: A double-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine. Obes Res 1996; 4: 263-70.
- 4.- Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, et al: Long-term maintenance of weight loss after a VLCD: sibutramine vs placebo. Am J Med 1999; 106: 179-84.
- 5.- Bray GA: Pharmacologic Therapy of Obesity. In: The Management of Eating Disorders and Obesity. Edited by Goldstein DJ. Humana Press Inc., New Jersey 1999: 213-48.

- 6.- *Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, et al*: Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group: Lancet 1998; 352: 167-72.
- 7.- *Heshka S, Heymsfield SB*: Pharmacological Treatment of Obesity. In: Eating Disorders and Obesity: A Comprehensive Handbook. Brownell KD and Fairburn CG, eds. The Guilford Press, New York, 1995: 61-4.
- 8.- *Yanovski SZ, Yanovski JA*: Obesity: Drug Therapy. N Engl J Med 2002; 346: 591-602.
- 9.- *Minsal*: Propuesta y Fundamentos para una Norma de Manejo Quirúrgico del Paciente Obeso. Comité de Expertos y Unidad de Nutrición, Ministerio de Salud de Chile. 2004.
- 10.- *Inge TH, Krebs NF, García VF, et al*: Bariatric Surgery for Severely Overweight Adolescents: Concerns and Recommendations. Pediatrics 2004; 114: 217-23.