



Presente y futuro del tratamiento farmacológico de la obesidad

Present and future of pharmacological treatment of obesity

Enrique Juan Díaz Greene,^{*,‡} Sonia de Regules Silva,^{*,§}
Violeta Santibañez Silva,[¶] Rebeca Sarai García Abarca[¶]

Citar como: Díaz GEJ, de Regules SS, Santibañez SV, García ARS. Presente y futuro del tratamiento farmacológico de la obesidad. Acta Med GA. 2025; 23 (2): 143-147. <https://dx.doi.org/10.35366/119477>

Resumen

La obesidad se define como "la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud". Este es un problema de salud pública que ha ido aumentando su prevalencia en las últimas décadas, capaz de generar alteraciones metabólicas que aumentan la morbimortalidad. En la actualidad, la definición de obesidad que nos brinda la Organización Mundial de la Salud (OMS) habla de una acumulación excesiva o distribución anormal de grasa corporal que afecta la salud. Antes de 1990, se prescribían diferentes fármacos que buscaban tratar la obesidad, como el dinitrofenol, las anfetaminas, la fentermina, entre otros; lamentablemente estos fármacos carecían de estudios que sustentaran su eficacia y se retiraron del mercado. El tratamiento de la obesidad se debe abordar dependiendo del grado de obesidad y del paciente; las modificaciones en el estilo de vida y dieta son básicos dentro del tratamiento. Dentro de las nuevas terapéuticas utilizadas se encuentra el uso de retatrutide, un triple agonista de receptores GLP-1/GIP/GCG, cuyo efecto reduce la ingesta de alimentos y aumenta el gasto energético, promoviendo la reducción del peso junto con mejoría en los niveles de glucosa, no obstante, apenas se encuentra en fase 1B.

Palabras clave: orlistat, liraglutida, naltrexona/bupropión, triple agonistas de receptores GLP-1/GIP/GCG, índice de masa corporal.

Abstract

Obesity is "the abnormal or excessive accumulation of fat that may be harmful to health". This is a public health problem that has increased its prevalence in recent decades, causing metabolic alterations that raise morbidity and mortality. Currently, the World Health Organization's definition of obesity refers to an excessive accumulation or abnormal distribution of body fat that affects health. Before 1990, various drugs were prescribed to treat obesity, such as dinitrophenol, amphetamines, and phentermine, among others; unfortunately, these drugs lacked studies supporting their effectiveness and were withdrawn from the market. The treatment of obesity should be approached based on the degree of obesity and the patient; lifestyle and diet modifications are essential in the treatment. Among the new therapies used is the use of retatrutide, a triple agonist of GLP-1/GIP/GCG receptors, whose effect reduces food intake and increases energy expenditure, promoting weight reduction along with improvement in glucose levels; however, it is still in phase 1B.

Keywords: orlistat, liraglutide, naltrexone/bupropion, GLP-1/GIP/GCG receptor triple agonists, body mass index.

Abreviaturas:

FDA = Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)
FGF21 = factor de crecimiento de fibroblastos 21
IMC = índice de masa corporal

OMA = Obesity Medicine Association (Asociación de Medicina de la Obesidad)
OMS = Organización Mundial de la Salud
TGA = tejido graso pardo

* Hospital Angeles Pedregal.

‡ Profesor titular de Medicina Interna. ORCID: 0000-0003-3581-5763

§ Médico internista. Nutrición Clínica.

¶ Médico pasante del Servicio Social. Facultad de Medicina de la Universidad del Valle de México, Campus Coyoacán, México.

Correspondencia:

Violeta Santibañez Silva
Correo electrónico: violesanti19@gmail.com

Recibido: 29-04-2024. Aceptado: 29-07-2024.



INTRODUCCIÓN

La obesidad se define como “la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud”,¹ este aumento en el porcentaje de grasa corporal que se ocasiona no sólo se relaciona con otras patologías que aumentan el riesgo cardiovascular, sino que por sí sola es capaz de generar alteraciones metabólicas que aumentan la morbimortalidad.^{2,3} Estadísticamente, se ha reportado que 60% de la población adulta mexicana presenta al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (obesidad y sobrepeso, hipertensión arterial sistémica, diabetes, tabaquismo y dislipidemias).⁴ En el año 2016, la prevalencia de sobrepeso y obesidad dentro de la población fue de 72.5%, se estima que esta alta prevalencia es por la transición nutricional hacia un consumo aumentado de alimentos con alto contenido calórico, grasas y azúcares.⁵ La ENSANUT 2022 reportó una prevalencia de sobrepeso en mayores de 20 años de 38.3% (35.8% en mujeres y 41.2% en hombres), de obesidad de 36.9% (41% en mujeres y 32.3% en hombres) y de obesidad abdominal de 81% (87.9% en mujeres y 73.9% en hombres), siendo de 76.8% en mujeres y 73.5% en hombres, con una prevalencia mayor en los adultos de 40 a 60 años (44.4%).⁶ Ante estas cifras, la obesidad ha llegado a considerarse una pandemia de nivel mundial, lo que ha generado en las últimas décadas la necesidad constante de desarrollar nuevas opciones terapéuticas dentro del ámbito científico.⁷

DEFINICIÓN ACTUAL Y CLASIFICACIÓN

Hoy en día, la definición que nos brinda la Organización Mundial de la Salud (OMS) de obesidad habla de una acumulación excesiva o distribución anormal de grasa corporal que afecta la salud.² De acuerdo con la Asociación de Medicina de la Obesidad (OMA, por sus siglas en inglés *Obesity Medicine Association*) se define como una enfermedad crónica, progresiva, recurrente y tratable, de origen multifactorial y neuroconductual en la que el aumento de grasa corporal promueve la disfunción del tejido adiposo.⁸

La mayoría de las veces evaluar la obesidad es una tarea compleja dado que existen dificultades al momento de efectuar las mediciones que ocasionan que los valores obtenidos no sean muy verídicos, pues se alejan de la exactitud.⁹ Por esta razón, se ha optado por clasificarse de manera rutinaria a través del cálculo del índice de masa corporal (IMC), no obstante, este criterio es demasiado limitado y en la actualidad se pueden utilizar otras mediciones adicionales como el índice cintura-cadera, la plicometría y el cálculo de porcentaje de grasa corporal a través del método de bioimpedancia.^{3,10}

La clasificación de la obesidad puede establecerse mediante el IMC por grados de obesidad (*Tabla 1*), sin embargo, otra forma de clasificación es de acuerdo con los polimorfismos genéticos (*Tabla 2*).^{2,5,10}

ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL TRATAMIENTO

El sobrepeso y la obesidad son dos patologías que a lo largo del tiempo han incrementado su incidencia, no sólo a nivel nacional, pues ha afectado tanto a países desarrollados como a aquellos que aún están en desarrollo, llegando a convertirse en un problema de salud pública que preocupa a la OMS. Para que ambas enfermedades puedan originarse se requieren de diversos factores que en ocasiones llegan a estar íntimamente relacionados; ya sea la predisposición genética, una ingesta calórica excesiva o en la mayoría de los casos la falta de actividad física, mejor conocida como sedentarismo, todo esto llega a contribuir en la historia natural de estas patologías. Cabe mencionar que a lo largo de la historia se han implementado diversos tratamientos con la finalidad de combatir la obesidad y existe evidencia de que la obesidad no es un problema de salud reciente, pues incluso podemos verlo plasmado en algunas representaciones prehistóricas como figuras paleolíticas, que van desde la civilización egipcia hasta la actualidad. En otras palabras, la obesidad ha estado presente en todas las culturas y civilizaciones de la humanidad a lo largo de la historia, abordando diversos enfoques multidisciplinarios para su tratamiento. La palabra “obeso” tiene origen etimológico del latín y fue definida por primera vez en el siglo XIV como “aquella persona con exceso de peso que afecta su movilidad y salud”.^{11,12}

Antes de 1990, se prescribían diferentes fármacos que buscaban tratar la obesidad, como el dinitrofenol, las anfetaminas, la fentermina, entre otros, lamentablemente estos fármacos carecían de estudios que sustentaran su

Tabla 1: Clasificación de la obesidad de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC).

| IMC (kg/m ²) | Clasificación |
|--------------------------|--------------------|
| 18.5-24.9 | Normal |
| 25-29.9 | Sobrepeso |
| 30-34.9 | Obesidad grado I |
| 35-39.9 | Obesidad grado II |
| 40 | Obesidad grado III |

Adaptado de: Pérez-Campos E et al.²

Tabla 2: Tipos de obesidad de acuerdo con los polimorfismos genéticos.

| Tipo de obesidad | Definición |
|----------------------------------|---|
| Obeso metabólicamente saludable | Ausencia de alteraciones metabólicas como diabetes tipo 2, dislipidemia o hipertensión |
| Obeso metabólicamente anormal | Alteraciones metabólicas y de índice de masa corporal (IMC) que pueden integrar parte del síndrome metabólico |
| Obeso metabólico con peso normal | Aparece en pacientes con IMC 25 kg/m ² con hiperinsulinemia, aumento de la adiposidad abdominal, hipertrigliceridemia e hipertensión |
| Obeso sarcopénico | IMC 25 kg/m ² con debilidad muscular y baja masa muscular |

Adaptado de: Pérez-Campos E et al.²

eficacia y se retiraron del mercado.¹¹ En las décadas de 1990 al 2010, se comercializaron tres fármacos: la sibutramina, misma que fue retirada en 2010 por los efectos adversos que ocasiona a nivel cardiovascular; el rimonabant, que fue suspendido en 2008, pues se descubrió que a la larga influye en una afectación psiquiátrica; y el orlistat, que hasta la fecha es el único que continúa en el mercado por su efectividad, sin embargo, tiene una principal limitación y es la baja tolerabilidad, pues ocasiona efectos secundarios gastrointestinales en aproximadamente 15-30% de los pacientes y afecta la absorción de vitaminas liposolubles.¹¹

En Latinoamérica, la población mexicana se encuentra dentro de las cinco poblaciones con mayor prevalencia de obesidad, con un aumento en los índices a pesar de las medidas que se han tomado para prevenirlo, lo que demuestra una falta de efectividad de dichas estrategias. Actualmente, la obesidad se atribuye a los individuos que la padecen o a los padres, y no se toma en cuenta los determinantes sociales como la pobreza y la migración, y se omiten factores importantes que intervienen en su fisiopatología, como genéticos, epigenéticos y ambientales. Por todo lo anterior, se destaca la necesidad de considerar nuevas estrategias que sean basadas en evidencia y adaptadas a las diferentes características culturales, como mejorar la calidad de la atención médica, invertir recursos para la prevención de la enfermedad en las diferentes regiones del país y considerar el acceso a una alimentación saludable, por mencionar algunos ejemplos, enfatizando en la importancia de una intervención temprana.^{12,13}

TRATAMIENTOS ACTUALES

La *Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2017, Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad* establece que el tratamiento del sobrepeso y la obesidad debe considerarse un abordaje integral individualizado que considere

los principios éticos y científicos que respalden las decisiones médicas y que, obligadamente, incluyan intervenciones nutriólogicas, psicológicas y de actividad física.¹⁴

De los fármacos utilizados como tratamiento de la obesidad, el orlistat, un inhibidor irreversible de las lipasas gástricas y pancreáticas ha sido estudiado como opción terapéutica pero no se han obtenido resultados favorables, ya que la pérdida de peso es hasta 3% y los efectos adversos muy frecuentes.^{15,16} La metformina es otro fármaco que se empleó no sólo para el control de peso en personas diabéticas, sino también en aquellas no diabéticas, logrando una disminución del 2% del peso en los pacientes con una buena tolerabilidad.³

Durante la última década, han surgido alternativas farmacológicas para tratar la obesidad como la lorcaserina, aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) en 2012.¹¹ Una opción terapéutica empleada en el control del peso son los antidepresivos como la mencionada naltrexona/bupropión que ha demostrado disminuir el apetito y, por consiguiente, el peso, aprobada por la FDA en 2014.^{11,16} Los anticonvulsivos como la fentermina/topiramato también han demostrado tener un efecto para la reducción del peso, siendo aprobados por la FDA en 2012.^{11,16} Por otra parte, la liraglutida es un fármaco de la clase GLP-1RA que inicialmente se utilizó para el tratamiento de la diabetes, no obstante, ha demostrado lograr una reducción de peso de hasta 9% con dosis de 3 mg diarios, aprobada por la FDA en 2014.^{11,15,16} Los fármacos de tipo SGL T2i como la dapagliflozina ha demostrado también un efecto benéfico para la pérdida de peso, logrando una reducción de hasta 2 kg en 24 semanas.¹⁵ No se debe olvidar que la elección entre estos medicamentos dentro de la terapéutica debe considerar la pérdida de peso deseada, tolerabilidad, vía de administración, comorbilidades del paciente y costos, aunado a un manejo interdisciplinario y aumento de la actividad física.¹¹

FUTURO DEL TRATAMIENTO

El nuevo concepto de obesidad como una enfermedad que por sí sola aumenta la morbimortalidad de las personas, conlleva a considerar este padecimiento como un problema epidemiológico y esto, a su vez, ha aumentado el interés de la industria farmacéutica por investigar nuevas opciones terapéuticas que, junto con la modificación en el estilo de vida, logren la reducción del peso de 5-15% de acuerdo con las últimas guías, para un mejor estado metabólico de los pacientes.^{8,11}

Dentro de las nuevas terapéuticas utilizadas se encuentra el uso de retatrutide, un triple agonista de receptores GLP-1/GIP/GCG, cuyo efecto reduce la ingesta de alimentos y aumenta el gasto energético, lo que promueve la reducción del peso, así como la mejoría en los niveles de glucosa, sin embargo, apenas se encuentra en fase 1B.^{8,17} Por otra parte, se considera la combinación de liraglutida con fármacos que actúan a nivel central dado que aumentan el gasto energético, como el mirabegrón o el beloranib, por mencionar algunos ejemplos. Estos nuevos agentes farmacológicos han ampliado las opciones para el manejo de la obesidad, generalmente los encontramos indicados como tratamiento de segunda línea para aquellos pacientes en los que ha fallado la terapia convencional.¹¹

Aun cuando los recientes blancos terapéuticos para el tratamiento de la obesidad han demostrado ser efectivos, se han buscado nuevos objetivos para continuar con el avance en el tratamiento de esta patología.⁵ El estudio del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) ha abierto una opción terapéutica con agonistas de FGF21 que ha demostrado una reducción de peso aunado a una nueva opción terapéutica de diabetes y esteatohepatitis no alcohólica.⁵ Cabe mencionar la disfunción del tejido adiposo en la obesidad caracterizado por una reducción en la quema de grasas por falta de activación y disminución de la cantidad del tejido graso pardo (TGA), la estimulación del TGA se asocia a menor peso corporal y mejora del metabolismo de la glucosa y lípidos. Las terapias más novedosas buscan esta estimulación del TGA como blanco terapéutico; estudios sobre los agonistas del receptor B3-adrenérgico muestran que ejercen una respuesta termogénica por la proteína UCP1 que actúa en el TGA, ofreciendo una opción terapéutica prometedora.¹⁷

CONCLUSIONES

La creciente importancia de la obesidad y sus efectos directos sobre el aumento de la morbimortalidad ha obligado a los investigadores a buscar nuevos objetivos terapéuticos para el tratamiento farmacológico de ésta. Es importante obtener un panorama general del tratamiento que anterior-

mente se usaba, el tratamiento actual sugerido y las nuevas opciones que se encuentran en investigación para controlar y reducir esta patología. La elección del tratamiento siempre debe considerar la presencia de comorbilidades, tolerabilidad y costos, dando siempre la mejor opción individualizada a nuestro paciente, tomando en cuenta que la modificación del estilo de vida y la implementación de una dieta es siempre la base para la reducción del peso. De los nuevos estudios para el desarrollo de fármacos, hay que tener en cuenta que los triples agonistas de los receptores de GLP-1/GIP/GCG son los más prometedores hasta el momento con ensayos ya en fase 1B.

REFERENCIAS

1. Meneses-Sierra E, Ochoa-Martínez C, Burciaga-Jiménez E. Abordaje multidisciplinario del sobrepeso y la obesidad en adultos. *Med Int Méx* [Internet]. 2023; 39 (2): 329-366. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2023/mim232l.pdf>
2. Perez-Campos E, Mayoral LC, Andrade G, Mayoral EC, Huerta T, Canseco S et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res* [Internet]. 2020; 151 (1): 11-21. Available in: http://dx.doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_1768_17
3. Fitch AK, Bays HE. Obesity definition, diagnosis, bias, standard operating procedures (SOPs), and telehealth: an Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. *Obesity Pillars* [Internet]. 2022; 1: 100004. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.obpill.2021.100004>
4. Pavía-López AA, Alcocer-Gamba MA, Ruiz-Gastelum ED, Mayorga-Butrón JL, Mehta R, Díaz-Aragón FA et al. Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Arch Cardiol Mex* [Internet]. 2022; 92 (Supl): 1-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24875/acm.m22000081>
5. Shamah-Levy T, Campos-Nonato I, Cuevas-Nasu L, Hernández-Barrera L, Morales-Ruán M del C, Rivera-Dommarco J et al. Sobrepeso y obesidad en población mexicana en condición de vulnerabilidad. Resultados de la Ensanut 100k. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2019; 61 (6, nov-dic): 852-865. Disponible en: <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/10585>
6. Campos-Nonato I, Galván-Valencia O, en Nutr Pobl D, Hernández-Barrera L, en Epidem D, Oviedo-Solís C et al. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Pública de México* [Internet]. 2023; 65: S238-S247. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2022/doctos/analiticos/31-Obesidad.y.riesgo-ENSANUT2022-14809-72498-2-10-20230619.pdf>
7. Wang L, Liu Y, Hu F, Zhou Z. The potential mechanisms of white adipose tissue browning: a novel target for the treatment of obesity. *Nutr Hosp* [Internet]. 2022; 39 (2): 411-424. Available in: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/03852/show#>
8. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, Du Y, Lou J, Gurbuz S, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet* [Internet]. 2023; 402 (10401): 529-544. Available in: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01053-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01053-x)
9. Kaufer-Horwitz M, Carreto-Adán MG, Pérez-Hernández F. Perímetro de cuello y éxito del tratamiento de pacientes con obesidad: estudio de vida real. *Gac Med Mex* [Internet]. 2019; 155 (6): 596-601.

- Disponible en: https://www.gacetamedicademexico.com/files/gmm_19_155_6_596-601.pdf
10. Kaufer-Horwitz M, Pérez Hernández JF. La obesidad: aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Inter Disciplina* [Internet]. 2022; 10 (26): 147-175. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22201/ceiich.24485705e.2022.26.80973>
 11. Benaiges D, Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA, Climent E, Goday A. Pasado, presente y futuro de la farmacoterapia para la obesidad. *Clin Invest Arterioscler* [Internet]. 2017; 29 (6): 256-264. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-pdf-S0214916817300852>
 12. Salazar López R. La obesidad y su tratamiento a lo largo del tiempo. *Rev Col Cirugía Plástica y Reconstructi* [Internet]. 2020; 26 (1): 71-75. Disponible en: <https://www.cioplastica.com/ojs/index.php/rccp/article/viewFile/138/pdf>
 13. Ruiz-Cota P, Bacardí-Gascón M, Jiménez-Cruz A. Historia, tendencias y causas de la obesidad en México. *JONNPR* [Internet]. 2019; 4 (7): 737-745. Disponible en: <https://revistas.proeditio.com/jonnpr/article/view/HISTORIA>
 14. DOF - Diario Oficial de la Federación [Internet]. Gob.mx. [citado el 21 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5523105&fecha=18/05/2018
 15. Kloock S, Ziegler CG, Dischinger U. Obesity and its comorbidities, current treatment options and future perspectives: Challenging bariatric surgery? *Pharmacol Ther* [Internet]. 2023; 251 (108549): 108549. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108549>
 16. Dias S, Paredes S, Ribeiro L. Drugs involved in dyslipidemia and obesity treatment: Focus on adipose tissue. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2018; 2018: 2637418. Available in: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/2637418>
 17. Genchi VA, Palma G, Sorice GP, D'Oria R, Caccioppoli C, Marrano N et al. Pharmacological modulation of adaptive thermogenesis: new clues for obesity management? *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2023; 46 (11): 2213-2236. Available in: <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-023-02125-0>