

Protocolo Farmacológico Centro-americano

Dr. César de León

Coordinadora

Dra María Luisa Ponce

Participantes

Dra Margarita Nuila

Dra Fátima R. Urrutia

Dra Reynaldo Acuña

Dra María Díaz

Dr Rafael Díaz

Dra Anyanzi Pinzón

Dr Raúl Morin

Dra Rossana Alcaraz

INTRODUÇÃO

Doenças metabólicas são aqueles que estão associados com perturbações do metabolismo. Podem ser herdada ou adquirida, o metabolismo é um conjunto de processos bioquímicos e físico-químicas que ocorrem numa célula e do organismo.

Diabetes Mellitus (DM) é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção e / ou na acção da insulina. Hiperglicemia crônica está associada a danos de longo prazo, disfunção e falência de vários órgãos especialmente os olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos.

CLASSIFICAÇÃO

1. Em 1997, a Associação Americana de Diabetes (ADA) propôs uma classificação que é atual.

Inclui quatro categorias de pacientes, e um grupo 5 de indivíduos que têm níveis anormais de glicose em alto risco de desenvolver diabetes (também a um maior risco cardiovascular):

2. Diabetes mellitus tipo 1
3. Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)
4. Outros tipos específicos de diabetes
5. Diabetes Gestacional
6. Intolerância à glicose e glicemia de jejum alterada

Diabetes Mellitus tipo 1: Caracterizada por una destrucción de las células beta pancreáticas, deficiencia absoluta de insulina, tendencia a la cetoacidosis y necesidad de

tratamiento con insulina para vivir (insulinodependientes).

7. Se distinguen dos sub-grupos:
8. **Diabetes autoinmune:** con marcadores positivos en un 85-95% de los casos, anticuerpos antiislotes (ICAs), antiGADs (*decarboxilasa del ac. glutámico*) y anti tirosina fosfatasas IA2 e IA2 β . Esta forma también se asocia a genes HLA.
9. **Diabetes idiopática:** Con igual comportamiento metabólico, pero sin asociación con marcadores de autoinmunidad ni de HLA.
10. **Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2):** Caracterizada por insulino-resistencia y deficiencia (no absoluta) de insulina. Es un grupo heterogéneo de pacientes, la mayoría obesos y/o con distribución de grasa predominantemente abdominal, con fuerte predisposición genética no bien definida (multigénica). Con niveles de insulina plasmática normal o elevada, sin tendencia a la acidosis, responden a dieta e hipoglicemiantes orales, aunque muchos con el tiempo requieren de insulina para su control, pero ella no es indispensable para preservar la vida (insulino-requiere).
11. Intolerancia a la glucosa y glicemia de ayuna alterada:
12. **La Intolerancia a la glucosa** se caracteriza por una respuesta anormal a una sobrecarga de glucosa suministrada por vía oral. Este estado se asocia a mayor prevalencia de patología cardiovascular y a riesgo de desarrollar diabetes clínica (5-15% por año).
13. **Glicemia de ayuno alterada** se caracteriza por el hallazgo de una glicemia de ayuno entre 100 y 125 mg/dl. Su identificación sugiere el realizar una prueba de sobrecarga de glucosa oral, para la clasificación definitiva.

DIAGNOSTICO

Para el diagnóstico definitivo de DM y otras categorías de la regulación de la glucosa, se usa la determinación

de glucosa en plasma o suero. En ayunas de 10 a 12 horas, las glicemias normales son < 100 mg/dl.

En un test de sobrecarga oral a la glucosa (75 g), las glicemias normales son:

Basal < 100, a los 30, 60 y 90 minutos < 200 y los 120 minutos post sobrecarga < 140 mg/dl

Diabetes Mellitus: El paciente debe cumplir con alguno de estos 3 criterios lo que debe ser confirmado en otra oportunidad para asegurar el diagnóstico.

1. Glicemia (en cualquier momento) \geq 200 mg/dl, asociada a síntomas clásicos (poliuria, polidipsia, baja de peso)

2. Dos o más glicemias \geq 126 mg/dl.

3.-Respuesta a la sobrecarga a la glucosa alterada con una glicemia a los 120 minutos post sobrecarga \geq 200 mg/dl.

Intolerancia a la glucosa: Se diagnostica cuando el sujeto presenta una glicemia de ayuno < 126 mg/dl y a los 120 minutos post sobrecarga oral de glucosa entre 140 y 199 mg/dl.

Glicemia de ayuna alterada: Una persona tiene una glicemia de ayunas alterada si tiene valores entre 100 y 125 mg/dl. Será conveniente estudiarla con una sobrecarga oral a la glucosa.

MANEJO DEL PACIENTE OBESO DIABETICO

Uno de los factores de riesgo metabólicos mas importante para padecer esta entidades patológicas es la obesidad. Para notar la importancia que tiene la obesidad en relación con la diabetes tipo 2, hay que tener en cuenta que el 80% de las personas que la padecen cuentan con exceso de peso.

La diabetes tipo 2 es considerada en la actualidad como un equivalente de enfermedad cardiovascular y es la cuarta causa de muerte en adultos panameños.

Los pacientes con síndrome metabólico y **tolerancia normal** a la glucosa y/o glucosa de ayuno alterada (entre 111 y 125 mg/dl) deben iniciar **modificación del estilo de vida** para mantener una glucosa en ayuno < 100 mg/dl, y una glucosa postprandial a las 2 horas <140 mg/dl y HbA1c < 6%.

Los pacientes con síndrome metabólico e **intolerancia** a la glucosa aislada o combinada con glucosa de ayuno alterada, al igual que los pacientes

diagnosticados con Diabetes tipo 2 deben **iniciar tratamiento** para lograr una glucemia en ayuno <100 mg/dl, una glucosa postprandial a las 2 horas < 140 mg/dl y HbA1c < 6.5%.

El tratamiento farmacológico debe incluir el uso de hipoglucemiantes orales tales como: biguanidas (metformina), sulfonilureas (glibenclamida, glicepirida, gliclazida); meglitinidas (repaglinida); inhibidores de la alfa glucosidasa (acarbose); inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa (Sitagliptina, Vildagliptina y Saxagliptina)

Las tiazolidinedionas han reportado falla hepática y ganancia de peso.

La insulino-resistencia es el mecanismo fisiopatológico que marca el inicio del desarrollo de la diabetes tipo 2 en el obeso, por lo tanto las biguanidas (metformina) son los fármacos de primera elección. Estas han demostrado una reducción significativa de las complicaciones macrovasculares en dichos pacientes. Pueden utilizarse como monoterapia o en combinación con los fármacos antes mencionados dependiendo del caso y considerar la incorporación de la insulina en caso de presentarse un fallo terapéutico.

Hay que monitorizar al paciente por lo menos cada 3 meses y verificar sus valores de glucosa e insulina en ayuno y postprandial, así como de HbA1c para verificar si logra las metas antes expuestas y además considerar otro tipo de alteraciones que acompañan al síndrome metabólico y que no están incluidas en los criterios diagnósticos, pero que es necesario reconocer y tratar en conjunto, como lo son:

Hiperuricemia.

Incremento de factores protrombóticos: el fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1).

Aumento de homocisteína.

Incremento de citocinas proinflamatorias.

Síndrome de ovarios poliquísticos.

Esteatohepatitis no alcohólica o hígado graso no alcohólico.

PACIENTE OBESO DM2

Para manejar la obesidad en este paciente podríamos iniciar con Fentermina para inducir al paciente a una

perdida rápida de peso (2 a 3 Kg por mes) y predecible a corto plazo (1 a 3 meses) para luego pasarlo a Mazindol ya que puede ser utilizado por largos periodos (de 6 meses a 2 años) indicado de preferencia en obesos que requieren no sólo de la inhibición del hambre, si no también en pacientes en los que hay que mejorar la insulino-resistencia. De no lograr la meta esperada (control glicémico y HbA1C < 6,5 %) en un lapso de 6 meses a un año se propondrá la cirugía metabólica antes de perder su reserva pancreática, tomando en cuenta que este paciente, ha manejado insulino resistencia por lo menos durante 10 años antes de declararse diabético.

PACIENTE DIABETICO CON SOBREPESO

A los pacientes DMT2 con IMC < 27 no se le recomienda tratamiento con fármacos supresores de apetito, ya que con cambios en el estilo de vida, alimentación saludable y ejercicio puede lograr su meta. El tipo de actividad física recomendada varía de acuerdo a la edad y a las características de cada individuo, por lo que se recomienda valorar al paciente para determinar su riesgo y así poder indicar el tipo de ejercicio a realizar y su intensidad.

Los pacientes DMT2 con IMC > 27 se les recomienda el mismo manejo anterior pero califican para manejar su sobrepeso con Mazindol ya que mejora la insulino resistencia.

En general, los pacientes diabéticos con sobrepeso no son candidatos para cirugía metabólica a menos que coexistan 2 o mas comorbilidades o que no logren la meta del control glicémico en un lapso de un año.

PACIENTE DIABETICO NORMOPESO

Particularmente este paciente debe tener mejor pronóstico y debe manejarse farmacológicamente y con cambios en su estilo de vida de manera permanente.

PACIENTE DIABETICO TIPO 1 O CON DIABETES AUTOINMUNE

Generalmente este tipo paciente no es obeso, pero no hay reglas absolutas en medicina. Tendría peor pronóstico el diabético tipo 1 si aumenta de peso, ya que se le irían sumando otras comorbilidades

asociadas a obesidad, por lo que se evaluaría el riesgo beneficio de la cirugía metabólica en este paciente.

Cirugía metabólica

La incidencia de obesidad y diabetes ha aumentado en forma alarmante, hasta el momento actual la cirugía bariátrica confiere los mejores resultados a largo plazo en cuanto a pérdida de peso y control de las comorbilidades asociadas. La Cirugía Metabólica (**CM**) se refiere al tratamiento quirúrgico de la Diabetes Mellitus tipo 2, representando una nueva opción de tratamiento para esta enfermedad hasta hoy día considerada sólo de tratamiento médico.

El control metabólico que se consigue con los procedimientos mal-absortivos y mixtos es mejor y en un tiempo menor, sugiriendo otros mecanismos distintos a la pérdida de peso. Se han propuesto dos teorías, la del intestino proximal, en la que se presume que existen receptores en el duodeno y primera porción del yeyuno que son excluidos del contacto con los alimentos, y por otro lado la del intestino distal, en la que la llegada de alimento a la porción distal estimula a la secreción de hormonas como el péptido similar al glucagón-1 o el péptido YY, que estimulan directamente al páncreas mejorando la resistencia a la insulina. Se han propuesto una variedad de procedimientos encaminados a la corrección de los trastornos metabólicos sin tener un impacto importante en el peso; los resultados de estos estudios aún en fase de experimentación son alentadores, y abren una nueva área de investigación y potencialmente de tratamiento para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

La **CM** deriva de la cirugía bariátrica o cirugía para la obesidad Mórvida. Se realizan dos tipos de intervenciones: 1) **Bypass (derivación) gástrico** y 2) **Bypass duodeno-yeyunal**, el cual consiste en excluir el duodeno y el segmento proximal del yeyuno (primeras porciones del intestino delgado) del tránsito de los alimentos, produciendo cambios en hormonas y receptores ubicados en esta área, las cuales tienen que ver con el control de la glicemia. Este procedimiento también puede realizarse en combinación con la Manga Gástrica. A diferencia de la cirugía bariátrica, la CM se puede realizar en pacientes con un IMC < 35, ya que el objetivo principal de la misma es el tratamiento de la diabetes y no de la obesidad. En este tipo de cirugía se ha reportado remisión de la diabetes en un 85% de los casos y mejoría en un 15%. Es ideal para pacientes que por algún motivo no pueden llevar de manera correcta su tratamiento o aquéllos de difícil control.

DIABETES Y TRATAMIENTO MÉDICO ACTUAL

Sabemos que la DMT2 es una enfermedad crónica y progresiva. El estudio UKPDS, realizado en diabéticos tipo 2 con intervención farmacológica y seguimiento de 15 años, observó que los niveles de glicemia y hemoglobina glicosilada fueron al alza progresivamente pese a cualquier tratamiento. El tratamiento actual de la DMT2 se basa en dieta, ejercicio y diferentes niveles de terapia farmacológica. El tratamiento farmacológico no ha logrado modificar el curso progresivo de la enfermedad, existiendo actualmente controversia en cuanto a la seguridad a largo plazo de las distintas clases farmacéuticas y de las metas de control glicémico.

CIRUGÍA Y DMT2

La experiencia acumulada en el tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida ha mostrado que la DMT2 puede ser controlada mediante cirugía. Buchwald mostró en un meta-análisis que cerca del 85% de los pacientes obesos mórbidos con DM2 permanecían euglicémicos a más de 14 años de seguimiento, con remisión de esta patología en más del 75%, lo que fue más frecuente en la derivación biliopancreática - DBP (98,9%), seguida por el *bypass* gástrico (83,7%) y en menor proporción para las técnicas sólo restrictivas (47,9% para banda gástrica)(4). La restricción gástrica y la derivación del tránsito intestinal son los principales cambios que explican la baja de peso y los cambios metabólicos después de una cirugía bariátrica.

Es una cirugía que cambia el curso clínico de la DMT2, con una remisión del 98%, sin necesidad de tomar medicamentos y evitando las complicaciones propias de la enfermedad (ceguera, insuficiencia renal, etc.) El control de la diabetes y sus múltiples enfermedades se observa desde los primeros días después de la cirugía...

Ventajas de la Cirugía Metabólica

- Remite la Diabetes de Tipo II en un 98%
- Ayuda con el apnea del sueño
- Reduce los riesgos de alto colesterol
- Evita problemas en la columna, rodillas, tobillos, etc.
- Ofrece los mayores beneficios que cualquier otra cirugía para la obesidad

FARMACOTERAPIA EN PACIENTES CON CIRUGIA BARIATICA

PROCEDIMIENTOS PREOPERATORIOS

No existen guías definidas acerca de los procedimientos preoperatorios de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, existiendo controversia sobre los exámenes a realizar, ni que medicamentos utilizar.

Es indispensable no solo una adecuada historia clínica y examen físico-mental, sino que también un detallado análisis de laboratorio que permita conocer el estado actual del paciente y sus enfermedades concomitantes.

Muchos recomiendan realizar entre estos una ultrasonografía abdominal y espirometría, con lo cual se evalúa la presencia de colelitiasis y el funcionamiento pulmonar. En caso de colelitiasis se recomienda la colecistectomía al mismo tiempo de la intervención, aunque algunos centros extirpan la vesicular de manera profiláctica, ya que la rápida pérdida de peso corporal incrementa de manera importante el riesgo de colelitiasis, que puede alcanzar hasta un 30% o más.

De igual manera se tiende a realizar rutinariamente endoscopia oral con la finalidad de detectar alteraciones gastroesofágicas e infección por *Helicobacter Pylori*, de estar presente este último debe erradicarse, con lo cual se disminuye el riesgo de cáncer y úlcera gastroduodenal a corto y mediano plazo.

La valoración psiquiátrica de todo paciente a ser sometido a cirugía bariátrica, es un requisito muy importante, ya que la presencia de una psicopatía o trastornos de la alimentación, influye sobre los resultados.

Los fármacos anti-obesidad que se pueden usar en esta etapa deben de seleccionarse cuidadosamente ya que con un IMC tan elevado con toda seguridad esta acompañada de más de alguna co-morbilidad como Diabetes, Dislipidemias e Hipertensión.

Todo fármaco anti-obesidad sobre todo los de acción central debe de suspenderse al menos un mes antes del procedimiento quirúrgico.

PROCEDIMIENTOS POSTOPERATORIOS

Es necesario después de la cirugía bariátrica un control estricto del paciente, particularmente por las potenciales complicaciones técnicas, nutricionales y psiquiátricas que puedan surgir a corto y/o a largo plazo.

Ello implica evaluaciones periódicas por un equipo multidisciplinario: cirujano, nutriólogo, nutricionista, psiquiatra, etc. de tal forma de detectar oportunamente las complicaciones y al mismo tiempo valorar los resultados, como también dictar las pautas nutricionales y de actividad física adecuadas para asegurar el éxito futuro de la cirugía.

La anemia, deficiencias de vitaminas B12 y liposolubles, malnutrición proteica e hipoparatiroidismo secundario, son potenciales complicaciones y deben ser tratadas farmacológicamente con hierro, vitaminas y minerales de manera permanente.

RECOMENDACIONES DEL USO DE FARMACOS POSTERIOR A LA CIRUGIA METABOLICA.

La recomendación es la terapia integral, con abordaje multidisciplinario posterior a la cirugía y dar seguimiento, de acuerdo a las evidencias hay recaídas en pacientes de 6 meses a un año por falta de apego al tratamiento respecto a la modificación de los estilos de vida motivo por el cual el paciente recupera peso nuevamente en este momento se recomienda el uso de farmacoterapia anti-obesidad para lograr un mayor apego estos cambios de vida.

DISLIPIDEMIAS

La hipercolesterolemia se define como una elevación del CT y/o cLDL en la sangre. También se utiliza a menudo al término dislipemia, para abarcar el hecho de que puede estar acompañado por una disminución del cHDL o de un aumento de los TG, estableciéndose el diagnóstico de dislipemia cuando la contracción de CT, cLDL, TG, o apolipoproteína B (apoB) presentan concentraciones por encima del percentil 90, o el cHDL o la apolipoproteína A-I presenta concentraciones por debajo del percentil 10 para la población general. Según el nivel de CT se habla de hipercolesterolemia límite, cuando las cifras de CT están entre 200-249 mg/dl o hipercolesterolemia definida, cuando el CT es > 250 mg/dl. Sin embargo, en prevención secundaria y en pacientes diabéticos hablamos de hipercolesterolemia definida para valores de CT > 200 mg/dl.

Buchwald publica en Circulation in 1964 el tratamiento operatorio de las hiperlipidemias e inaugura el sistema más eficaz de tratar la dislipemia con el Programa Control Quirúrgico de las Hyperlipidemias (**POSCH**), el único estudio clínico randomizado de lípidos/aterosclerosis usando una modalidad quirúrgica del bypass ileal parcial mucho más efectivo a largo plazo que ninguna terapéutica pero que fue abandonado al aparecer estatinas.

Tratamiento de las Dislipidemias

Tomando en cuenta que el objetivo del tratamiento de la obesidad es reducir complicaciones e incrementar la duración y la calidad de vida, situación que mejora igualmente la productividad de la población, necesitamos recalcar lo siguiente.

Considerando que cada día tenemos más casos de Obesidad y es la Obesidad Central el factor indispensable para realizar el diagnóstico de Síndrome Metabólico y que son factores incluidos en este síndrome el aumento del nivel de los triglicéridos sanguíneos y una baja del HDL, debemos concentrarnos en la prevención y tratamiento de estas dislipidemias. Igualmente una de las comorbilidades del Síndrome mencionado es la esteatosis hepática no alcohólica la cual nos puede llevar a serias complicaciones.

En cuanto a las dislipidemias en sí, no son, según los expertos que realizan los exámenes pre operatorios para las cirugías metabólicas, un impedimento para realizar las mismas pero definitivamente que deben ser tratadas con medicamentos según el caso, al igual que los consabidos cambios en el estilo de vida.

Inicialmente saber los antecedentes personales patológicos y familiares para que nos orienten a conocer si la etiología de esta dislipidemia es primaria o bien se trata de una consecuencia fisiopatológica a la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. No olvidemos que los trastornos tiroideos, hipotiroidismo, nos llevan a una dislipidemia, por lo que no podemos obviar las pruebas tiroideas en el estudio del paciente obeso y el tratamiento del desorden tiroideo.

Los bariatras opinan que para óptimos resultados es preferible someter a cirugía a un paciente obeso que no ha respondido a dieta, medicamentos y cambios en el estilo de vida dentro de los cinco años después del diagnóstico de la enfermedad aún cuando también puede haber buenos resultados (menos del 80 %) a 10 años del diagnóstico inicial.

Si en seis meses de cambios en la dieta, ejercicios y medicación no se puede controlar exitosamente la presión arterial, la diabetes mellitus y la dislipidemia, será el momento de derivarlo al bariatra para su evaluación.

Recomendaciones de expertos nos indican que:

1. El escrutinio de una dislipidemia es costo/efectivo en todo adulto mayor de 20 años y que debemos clasificar los casos por síndromes (hipercolesterolemia aislada, hipertrigliceridemia aislada, hiperlipidemia mixta e hipoalfalipoproteinemia).
2. Que la identificación de la etiología ayuda a la estimación del riesgo cardiovascular.
3. Que el tratamiento médico de las dislipidemias es **prioritario** en los siguientes casos : cardiopatía isquémica, insuficiencia carotídea, insuficiencia arterial de miembros inferiores, la diabetes, la intolerancia a la glucosa, el síndrome metabólico, la hipercolesterolemia familiar, la hiperlipidemia familiar combinada, otras dislipidemias primarias (disbetalipoproteinemia, la hipertrigliceridemia familiar combinada, la hipoalfalipoproteinemia familiar) si coexisten con otro factor de riesgo cardiovascular, la dislipidemia por trasplante, por síndrome nefrótico o por antirretrovirales.
4. Aunque no recomiendan utilizar sistemáticamente el índice de Framingham, individuos con un riesgo superior a 20 % en 10 años al momento de su evaluación o al extrapolar su pronóstico a la edad de 60 años también serán considerados prioritarios para recibir tratamiento farmacológico.
5. Los individuos no considerados en los casos prioritarios, el tratamiento debe basarse en modificaciones del estilo de vida.
6. El colesterol LDL es la primera fracción de los lípidos a tratar y la meta primaria del tratamiento en la hipercolesterolemia aislada y el colesterol no -HDL es la meta para pacientes con triglicéridos > a 200 mg/dl
7. La hipertrigliceridemia que se considera más recientemente como un factor independiente de riesgo cardiovascular, por su papel en el complejo de aterogénesis a concentraciones significativamente más bajas que las anteriormente aceptadas como elevadas, para la cual se han modificado los puntos de corte considerando lo óptimo cifras ≤ de 150 mg/dl y considerar hipercolesterolemia cifras ≥ 200 mg/dl .Si

aunado a esto tenemos cifras limítrofes de colesterol no HDL (\geq de 160 mg/dl), su corrección también debe ser considerada como un objetivo terapéutico.

8. En la hipoalfalipoproteinemia aislada, el objetivo es aumentar el HDL (\geq 45 mg/dl en hombres y \geq 50 mg/dl en mujeres) y si encontramos dificultad en aumentarlo, debemos insistir en bajar el LDL a menos de 80 mg/dl.

9. Siendo la Apo B una fracción muy aterogénica y difícil de cuantificar, un método bastante adecuado para hacerlo sería la medición de la fracción de colesterol no HDL.

A nosotros como médicos nos corresponde evaluar no tanto cifras sino calcular el riesgo cardiovascular del paciente tomando en cuenta los factores establecidos, según consensos anteriores.

Otros autores sugieren agregar el Score del Calcio como un estudio más fino para cuantificar riesgos ya que los factores de riesgo usuales que tomamos en cuenta, no tienen la suficiente capacidad predictiva de eventos cardiovasculares o bien extendiendo el cálculo de riesgo de 10 a 20 años.

El Dr. Rubinstein, experto en Efectividad Clínica, menciona que un subgrupo de los eventos cardiovasculares (entre un 10 y 33 %) no son fácilmente atribuibles a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

Recordar que los pacientes con alto riesgo cardiovascular deben tener un LDL $<$ 100 mg/dl y los que han tenido ya un evento cardiovascular se sugiere que la cifra sea $<$ 70 mg/dl, con TG $<$ 150 mg/dl y HDL $>$ 40 mg/dl en hombres y $>$ 50 mg/dl en mujeres.

Clasificación de las dislipidemias de acuerdo con su concentración sanguínea.

1. **Hipercolesterolemia** : Colesterol total $>$ de 200 mg/dl y Triglicéridos $<$ de 200 mg/dl

2. **Hiperlipidemia mixta** : Colesterol total $>$ de 200 mg/dl y Triglicéridos $>$ de 150 mg/dl

3. **Hipertrigliceridemia** : Triglicéridos $>$ de 200 mg/dl y Colesterol total $>$ de 200 mg/dl

4. **HDL-C bajo** : en hombres $<$ de 45 mg/dl y en mujeres $<$ de 50 mg/dl

En general, las recomendaciones para lograr metas en control de los lípidos tienen poca variación y en la actualidad se recomienda:

- Triglicéridos menor de 150 mg/dl
- HDL en hombres mayor de 45 mg/dl
- HDL en mujeres mayor de 50 mg/dl
- Colesterol total menor de 200 mg/dl
- LDL 130 mg/dl en pacientes con bajo riesgo cardiovascular
- LDL menor de 100 mg/dl en pacientes de alto riesgo cardiovascular
- Colesterol no HDL menor de 130 mg/dl
- LDL menor de 100 mg/dl en niños y adolescentes

En pacientes que no muestren afección mixta el **orden de prioridades** del tratamiento es el siguiente :

1. Reducción del colesterol LDL
2. Aumento del colesterol HDL
3. Reducción del nivel de triglicéridos, sin embargo cuando su nivel es mayor de 400 mg/dl es prioritario su manejo por el riesgo de pancreatitis
4. Hiperlipidemia combinada

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Inicialmente realizamos el cambio en el estilo de vida que siempre será básico.

Se utilizan fármacos de elección como las:

- **Estatinas** (simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pravastatina, lovastatina, pitavastatina)
- **Fibratos** (gemfibroxilo, fenofibrato y ciprofibrato)

- *Ezetimiba*
- *Ácido nicotínico*
- *Secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam)*

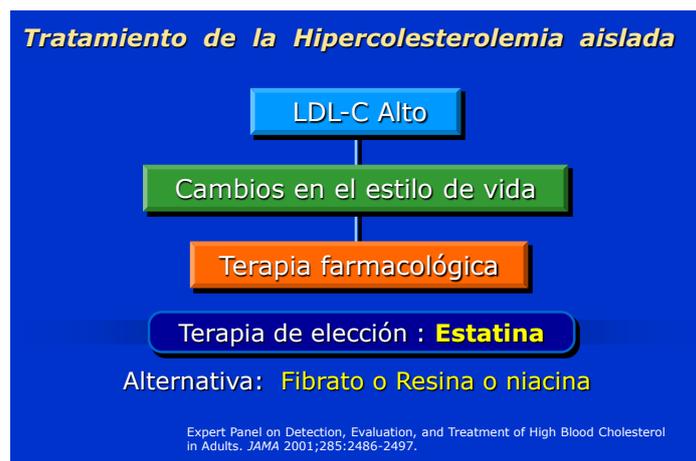
Concentraciones de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (**LDL-C**) que requieren considerar la necesidad de tratamiento farmacológico en función de la categoría de riesgo.

Categoría de riesgo	LDL-C (mg/dl)
Cardiopatía coronaria	≥ 130
	100 y 129 es optativo
Múltiples factores de riesgo (≤ 2)	
	≥ 130 si riesgo a 10 años es del 10 al 20 %
	≥ 160 si riesgo a 10 años es < 10 %
0 – 1 factor de riesgo	≥ 190
	(entre 160 y 189 es opcional)

Tratamiento para disminuir el LDL

Los fármacos más utilizados son las **estatinas**, iniciando con dosis moderadas y la respuesta al tratamiento debe ser evaluada en término de seis semanas y si se han alcanzado los objetivos terapéuticos se mantiene la dosis, en caso contrario se intensifica el tratamiento aumentando la dosis de estatinas o combinando con un secuestrador de los ácidos biliares o con el ácido nicotínico.

La respuesta al tratamiento debe ser valorada nuevamente en seis semanas y a partir de entonces cada cuatro a seis meses o más frecuentemente si se considera necesario.



Tratamiento para disminuir Triglicéridos

Al actuar sobre la concentración adecuada de LDL y si los TG están moderadamente elevados, debemos prestar atención más a la actividad física y en que pierda peso corporal y si están más elevados aún (200 a 499 mg/dl) se utilizan fibratos o ácido nicotínico aunados a estatinas si aún no tenemos una buena cifra de LDL.

En casos de TG (≥ 500 mg/dl, el objetivo prioritario del tratamiento es reducir los TG para evitar el riesgo de una pancreatitis aguda por lo que se utilizan fibratos o ácido nicotínico. Después de haber obtenido reducción de TG hay que concentrarse en la reducción de LDL para evitar cardiopatía coronaria.



Tratamiento de HDL-C bajo

El ATP III no especifica un objetivo terapéutico en la elevación del HDL-C porque no existen datos suficientes para hacerlo y porque los fármacos actuales no son muy eficaces para aumentar el HDL.

Sin embargo se puede utilizar el ácido nicotínico aunado al ejercicio físico aunque hasta ahora no se ha obtenido mucho éxito.

También son medicamentos efectivos en aumentar el HDL el cual generalmente está disminuido por genética, los fibratos, especialmente el fenofibrato, que aunque se utiliza para bajar triglicéridos, también logra mejorar el HDL. Hay demostrada utilidad en el estudio GISSI-prevention el uso de omega 3(DHA + EPA = 1000 a 2000 mg/día).

Tratamiento Dislipidemias Mixtas

Se utilizan las estatinas y dependiendo del resultado se puede combinar con fibratos preferiblemente con fenofibrato (no usar gemfibrozilo ni ciprofibratos) y no administrar a la misma hora del día.

Ver cuadro



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

Sugerimos la conveniencia de la utilización de los fármacos y formulaciones descritas más adelante, como auxiliares en el tratamiento de la Obesidad, en el entendido de que:

1. No hay enfermedades sino enfermos.
2. De que por sí solos los fármacos anti obesidad no curan la enfermedad, solo se utilizan para inducir un cambio en la conducta alimentaria y luego ser retirados de manera escalonada.
3. El manejo debe ser integral e individualizado. El fármaco se elige según el historial y el examen físico de cada paciente.

4. Que toda enfermedad crónica requiere de un manejo (tratamiento farmacológico y no farmacológico) igualmente crónico, esto es, a mediano y largo plazo y siempre bajo supervisión médica.

5. El médico y solo él es quien está, tanto por razones inherentes a la propia profesión como legalmente, facultado para la prescripción de fármacos.

Cuando exista evidencia de falta de respuesta al tratamiento dieto terapéutico, a la prescripción de actividad física y ejercicio en un periodo de al menos tres meses en pacientes con IMC > 30, con o sin comorbilidades o en pacientes con IMC > 27 con una o más comorbilidades, se podrán prescribir medicamentos para el tratamiento del sobrepeso y la obesidad.

6. Es preferible la utilización de un fármaco de liberación prolongada, lo que contribuye al apego del paciente al tratamiento al obtenerse beneficios como la acción terapéutica prolongada y la significativa reducción de los efectos colaterales indeseables entre otros.

Para su prescripción se deberá atender a las siguientes recomendaciones, generalidades, particularidades y contraindicaciones farmacológicas de las diversas sales propuestas, así como de las precauciones que deben observarse al decidirse la utilización de las mismas como son las interacciones farmacológicas y las posibles reacciones adversas descritas en la literatura médica, considerado todo esto dentro de la monografía de cada producto y/o mínimamente en la información para prescribir (IPP) que los diversos laboratorios productores están obligados a proporcionar al médico que así lo solicite, además del buen juicio y criterio del médico tratante, estructurando un esquema de tres fases.

CLASIFICACIÓN

Centrales (Catecolaminérgicos)

1. Anfepiramona
2. Clobenzorex
3. Fentermina
4. Fenproporex
5. Mazindol
6. Lorcaserina

7. Fentermina + Topiramato

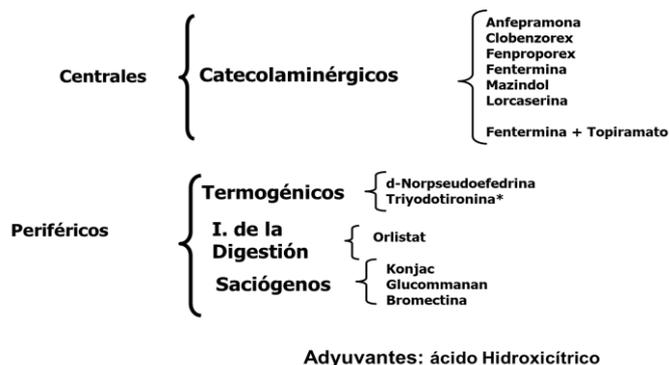
Periféricos

3. Termogénicos: d-norpseudoefedrina
4. De la digestión: Orlistat
5. Saciógenos: Glucomanano de Konjac, Bromectina

Adyuvantes

1. Ácido Hidroxicítrico

Clasificación de los medicamentos que favorecen la pérdida de peso considerando su sitio y mecanismo de acción.



Recomendaciones

1. Fármacos para corto plazo (de 1 hasta 6 meses): Fentermina, Clobenzorex.
2. Fármacos para largo plazo (de 6 meses hasta 2 años): Mazindol, Femproporex, Anfepramona, Orlistat, Lorcaserina. Formulación: Femproporex/ Diazepam, d-Norpseudoefedrina/Aloína/Atropina, Norpseudoefedrina/Diazepam/Liotironina/Aloína/Atropina.
3. Productos Complementarios (Fibras dietéticas): Glucomanano de Konjac, Bromectina.
4. Adyuvantes: Ácido Hidroxicítrico.

Generalidades

De forma general, los distintos fármacos anti-obesidad pueden emplearse en diferentes pacientes, siempre y cuando estén médicamente supervisados y

acompañados de un adecuado plan nutricional y un programa de actividad física.

Particularidades

1. Fentermina: Se recomienda de primera elección para tratamientos en los que se busca un resultado “rápido” (2 a 3 Kg por mes) y predecible a corto plazo (1 a 3 meses); especialmente útil en el paciente que va a ser intervenido quirúrgicamente de manera programada y necesita una reducción de peso para disminuir su riesgo quirúrgico, tanto en el acto transoperatorio (facilitar la técnica quirúrgica a emplearse, disminuir requerimientos anestésicos y tiempos quirúrgicos, etc.) como en el posoperatorio (mejor patrón respiratorio, menor incapacidad física, menor riesgo de infecciones o cicatrización inadecuada, etc.).
2. Clobenzorex: Indicado especialmente en los pacientes obesos con hipertrigliceridemia dado que no provoca resíntesis hepática de estos elementos grasos a nivel hepático.
3. Mazindol: Indicado particularmente en pacientes adolescentes obesos, en aquellos con resistencia a la insulina y en diabéticos obesos.
4. Femproporex: Fármaco anti obesidad de uso general indicado de preferencia en obesos que requieren no sólo de la inhibición del hambre, sino de una movilización adicional de los lípidos (triglicéridos) contenidos en el interior de los adipocitos por vía de la activación del AMPc.
5. Femproporex/Diazepam: Indicación primaria en pacientes obesos con tendencia a la hiperfagia compulsiva simple o aquella que es mediada por estrés o ansiedad, meta que se obtiene gracias al efecto ansiolítico del diazepam contenido en la fórmula.
6. d-Nor-pseudoefedrina/Aloína/Atropina: Fármaco anti obesidad de uso general en donde se requiere de un significativo efecto inhibitor del hambre además de su efecto termogénico y que evita también los riesgos de constipación intestinal. Se debe manejar con precaución en pacientes diabéticos.
7. d-norpseudoefedrina/Diazepam/Liotironina/Aloína/Atropina: Indicado principalmente en las pacientes obesas perimenopáusicas cuyo funcionamiento hormonal se encuentra disminuido particularmente por esta condición; en aquellos casos en los que se sospeche una función tiroidea discretamente disminuida descrita por Sang y Krotkiewski como “hipotiroidismo funcional del paciente obeso”. En aquellos casos en los

que por vía del laboratorio de análisis clínico se pueda documentar un hipotiroidismo sub clínico. También es sumamente útil en aquellos pacientes que por sus comorbilidades requieren de la máxima potencia farmacológica disponible, o en los que otras alternativas farmacológicas han fallado. Adicionalmente y en base al diazepam de la fórmula, en todos aquellos casos que presenten componente ansioso.

8. Anfepramona: Indicado preferentemente en pacientes obesos hipertensos.

9. Orlistat: Recomendado únicamente en pacientes obesos altamente consumidores de grasa y/o en aquellos en quienes no es aconsejable la utilización de algún otro fármaco de acción central dado que por su sitio y mecanismo de acción el Orlistat actúa exclusivamente en la luz intestinal inhibiendo la acción de la lipasa, provocando con ello un bloqueo en la absorción del 30% aproximadamente de la grasa ingerida en la dieta.

10. Lorcaserina: Indicado para el tratamiento de la obesidad. Su mecanismo de acción consiste en provocar pérdida de apetito mediante una acción agonista sobre los receptores de la serotonina del tipo 5-HT_{2C} situados en el cerebro, lo cual ocasiona sensación de saciedad temprana. El 27 de junio del año 2012, la agencia de alimentos y medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó su uso para el tratamiento de la obesidad con algunas restricciones, estando indicando su empleo en pacientes con índice de masa corporal mayor de 30, o en aquellos con índice de masa corporal mayor de 27 que presenten también otras patologías asociadas a la obesidad, como diabetes, hipertensión arterial o niveles elevados de colesterol en sangre.

12.- Fentermina/ topiramato; combinación de fentermina, anoréxico amina simpaticomimética y topiramato de liberación prolongada, fármaco antiepiléptico, antimigrañoso, que causa una sensación de saciedad. Es un agente antiepiléptico que modula los canales de calcio y sodio además de bloquear los receptores de glutamato. Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la obesidad, así como también efectos favorables en las comorbilidades asociadas al exceso de peso. También se ha visto mejoría de la sintomatología en patologías de la conducta alimentaria tales como el trastorno por atracones (*binge eating disorder*) y comer nocturno (*night eating syndrome*). Indicado como complemento de una dieta baja en calorías y el

aumento de la actividad física para el tratamiento en adultos.

Sus Indicaciones son: **Para pacientes adultos con un IMC>30, o de por lo IMC<27 y que padezcan comorbilidades como de hipertensión arterial diabetes mellitus 2, o dislipidemias.**

Los pacientes que recibieron la dosis recomendada de 7,5 miligramos de fentermina y 46 de topiramato perdieron en promedio 6,7 por ciento de su peso corporal. Mientras, los que recibieron una dosis más alta de 15 miligramos de fentermina y 92 de topiramato, perdieron en promedio 8,9 por ciento de su peso total, explicó la FDA.

Limitaciones de uso: El efecto de fentermina/topiramato en la morbilidad y mortalidad cardiovascular no se ha establecido La seguridad y la eficacia del medicamento en combinación con otros productos destinados a la pérdida de peso, incluyendo la prescripción y medicamentos de venta sin receta y los preparados a base de plantas, no se han establecido

Las autoridades de la FDA advirtieron de que la fentermina/topiramato no debe usarse durante el embarazo porque puede causar daños al feto y recomendó que las mujeres en edad reproductiva utilicen algún método anticonceptivo mientras estén bajo tratamiento. (Washington, Estados Unidos | Publicado el 18 de julio de 2012)

11. Glucomanano de konjac: Es una planta originaria del Sudeste Asiático, así como zonas de Japón, China, Corea e Indonesia. Está formado por una mezcla de polisacáridos complejos los cuales no se absorben ni se digieren, por lo tanto no aportan calorías al organismo. Esta sustancia es capaz de absorber agua del organismo formando así un gel denso en el estómago que no es asimilable por el cuerpo, provocando saciedad temprana y brindando la posibilidad de reducir la absorción de grasas y azúcares a nivel intestinal ayudando a evitar la aparición del estreñimiento que suele asociarse a las dietas y regímenes de adelgazamiento.

12. Ácido hidroxicitrico (Garcinia cambogia): Su origen natural permite su uso por períodos largos de tiempo, sin riesgos ni efectos secundarios. Inhibe la formación de grasa y tiene un efecto calmante del apetito que no afecta el sistema nervioso central. El ácido hidroxicitrico, inhibe la lipogénesis, es decir, reduce la conversión de carbohidratos en grasa y disminuye la

producción de colesterol y ácidos grasos. Estudios clínicos demuestran también que el ácido hidroxícitrico suprime el apetito y ayuda a acelerar la combustión del exceso de grasa en el hígado.

Como puede observarse existe una gran gama de opciones que el médico bariatra puede utilizar como monoterapia o en terapia combinada para inducir al paciente obeso a perder peso. Queda a discreción del facultativo la elección de la o las mejores opciones dependiendo de la condición del paciente.

FARMACOTERAPIA EN PACIENTES CON CIRUGIA BARIATICA

PROCEDIMIENTOS PREOPERATORIOS

No existen guías definidas acerca de los procedimientos preoperatorios de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, existiendo controversia sobre los exámenes a realizar, ni que medicamentos utilizar.

Es indispensable no solo una adecuada historia clínica y examen físico mental, sino que también un detallado análisis de laboratorio que permita conocer el estado actual del paciente y sus enfermedades concomitantes.

Muchos recomiendan realizar entre estos una ultrasonografía abdominal y espirometría, con lo cual se evalúa la presencia de coleditiasis y el funcionamiento pulmonar. En caso de coleditiasis se recomienda la colecistectomía al mismo tiempo de la intervención, aunque algunos centros extirpan la vesicular de manera profiláctica, ya que la rápida pérdida de peso corporal incrementa de manera importante el riesgo de coleditiasis, que puede alcanzar hasta un 30% o más.

De igual manera se tiende a realizar rutinariamente endoscopia oral con la finalidad de detectar alteraciones gastroesofágicas e infección por *Helicobacter Pylori*, de estar presente este último debe erradicarse, con lo cual se disminuye el riesgo de cáncer y úlcera gastroduodenal a corto y mediano plazo.

La valoración psiquiátrica de todo paciente a ser sometido a cirugía bariátrica, es un requisito muy importante, ya que la presencia de una psicopatía o trastornos de la alimentación, influye sobre los resultados.

Los fármacos anti-obesidad que se pueden usar en esta etapa deben de seleccionarse cuidadosamente ya que

con un IMC tan elevado con toda seguridad esta acompañada de más de alguna comorbilidad como Diabetes, Dislipidemias e Hipertensión.

Todo fármaco anti-obesidad sobre todo los de acción central debe de suspenderse al menos un mes antes del procedimiento quirúrgico.

PROCEDIMIENTOS POSTOPERATORIOS

Es necesario después de la cirugía bariátrica un control estricto del paciente, particularmente por las potenciales complicaciones técnicas, nutricionales y psiquiátricas que puedan surgir a corto y/o a largo plazo.

Ello implica evaluaciones periódicas por un equipo multidisciplinario: cirujano, nutriólogo, nutricionista, psiquiatra, etc. de tal forma de detectar oportunamente las complicaciones y al mismo tiempo valorar los resultados, como también dictar las pautas nutricionales y de actividad física adecuadas para asegurar el éxito futuro de la cirugía.

La anemia, deficiencias de vitaminas B12 y liposolubles, malnutrición proteica e hipoparatiroidismo secundario, son potenciales complicaciones y deben ser tratadas farmacológicamente con hierro, vitaminas y minerales de manera permanente.

RECOMENDACIONES DEL USO DE FARMACOS POSTERIOR A LA CIRUGIA METABOLICA.

La recomendación es la terapia integral, con abordaje multidisciplinario posterior a la cirugía y dar seguimiento, de acuerdo a las evidencias hay recaídas en pacientes de 6 meses a un año por falta de apego al tratamiento respecto a la modificación de los estilos de vida motivo por el cual el paciente recupera peso nuevamente en este momento se recomienda el uso de farmacoterapia anti-obesidad para lograr un mayor apego estos cambios de vida.

El abordaje de la obesidad corresponde a un equipo multidisciplinario dada la complejidad de su expresión así como los factores de riesgo. El médico especializado, el psicólogo y el nutriólogo son los que deberán de controlar este padecimiento y en su momento el cirujano con comprobada experiencia en esta área. El reconocimiento e intervención de las políticas de salud para realizar planes en la población que realmente tengan impacto son indispensables ya

que la obesidad, las diabetes, las dislipidemias son problemas de salud pública en el mundo

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA: Vol. 285 No. 19, May 16, 2001 : 2486-2497
- 2.National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. Arch Intern Med 2000; 160:898-904.
- 3.-Trovo Barriga P. Obesidad y dislipidemias. Gac Méd Méx 2004; 140:S2,49-58.
- 4.-Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. Circulation 2005; 111:1992-1998.
- 5.-Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110(2):227-239
- 6.-Buchwald H. Lowering of cholesterol absorption and blood levels by Ileal exclusion. Circulation 1964. 29:713-720.
- 7.-Buchwald H. :Ten years clinical experience with partial ileal bypass in management of hyperlipidemias. Ann of Surgery 1974
- 8.-Buchwald H, Stoller CK, Campos CT et al.: partial ileal bypass for Hypercholesterolemia. 20 to 26 years follow-up for the first 57 consecutive cases. Annals of Surgery.1990: 212 (3)
- 9.-Buchwald H., Williams SE, Matts JP, Nguyen PA, Boen JR. : Overall mortality in the program on the surgical control of the hyperlipidemias. J Am Coll Surg.2002 Sep;195(3):327-31