

Juan A. Guisado-Macías¹
Fabiola Méndez-Sánchez¹
Itziar Baltasar-Tello¹
Francisco J. Zamora-Rodríguez¹
Ana B. Escudero-Sánchez¹
Francisco J. Vaz-Leal¹

Fluoxetina, topiramato y combinación de ambos en el control de la conducta alimentaria antes de la cirugía bariátrica

¹Servicio de Psiquiatría. Complejo Hospitalario de Badajoz. Universidad de Extremadura

Introducción. El tratamiento farmacológico de la obesidad está dirigido principalmente a la pérdida de peso, mantenimiento de la pérdida de peso y la reducción del riesgo (reducción de la grasa corporal, factores de riesgo cardiovasculares y la incidencia de diabetes mellitus). Entre los fármacos que han sido evaluados para bajar de peso están los antidepresivos (fluoxetina) y antiepilépticos (topiramato).

Material y Métodos. Se analiza la conducta alimentaria y la pérdida de peso en una muestra de pacientes con obesidad mórbida antes de la cirugía bariátrica. Aquellos pacientes que sufrían trastornos alimentarios se agruparon en tres grupos: un grupo recibió 40 mg de fluoxetina/día (Grupo A); topiramato 200 mg/día (Grupo B) y el otro fluoxetina 40 mg y 200 mg de topiramato (Grupo C).

Resultados. Los pacientes tratados con fluoxetina más topiramato perdieron más peso a los 3 y 6 meses antes de la cirugía.

Conclusiones. El uso de psicofármacos (fluoxetina y topiramato) en pacientes obesos mórbidos con trastornos de la alimentación puede representar una ayuda para el manejo de la conducta alimentaria antes de la cirugía bariátrica.

Palabras clave: Fluoxetina, Topiramato, Obesidad mórbida, Cirugía bariátrica

Actas Esp Psiquiatr 2016;44(3):93-6

Fluoxetine, topiramate, and combination of both to stabilize eating behavior before bariatric surgery

Introduction. Pharmacotherapy for the management of obesity is primarily aimed at weight loss, weight loss maintenance and risk reduction (reduction in body fat, risk

factors for cardiovascular disease and the incidence of diabetes mellitus). Among drugs that have been evaluated for weight loss include antidepressants (fluoxetine) and antiepileptic (topiramate).

Material and Methods. We analyzed eating behavior and weight loss in a sample of morbid obesity patients before bariatric surgery. The patients suffering eating disturbances symptoms were grouped into three groups: one group received 40 mg of fluoxetine/day (Group A); another group received topiramate 200 mg/day (Group B); and the third group of patients were treated with fluoxetine 40 mg and 200 mg of topiramate/day (Group C).

Results. Patients treated with fluoxetine plus topiramate lost more weight at 3 and 6 months before surgery.

Conclusions. The use of the psychopharmaceutical drug (fluoxetine and topiramate) in morbid obese patients with eating disorders could represent a new approach to the management of eating behavior before bariatric surgery.

Keywords: Fluoxetine, Topiramate, Morbid obesity, Bariatric surgery

INTRODUCCIÓN

El tratamiento farmacológico de la obesidad se ha visto salpicado por diversos problemas relacionados con el uso de productos no autorizados para la pérdida de peso, compuestos de hormonas tiroideas, diuréticos, gonadotropina coriónica y anfetaminas. Estas fórmulas milagrosas y de venta ilegal han creando falsas expectativas en la población que sufre obesidad, con pérdidas de peso y ganancias ponderales rápidas tras su uso. La obesidad es una enfermedad crónica en la que los fármacos pueden provocar algún cambio en el peso durante el tratamiento, pero en la que existe una fuerte tendencia a la recuperación ponderal cuando se dejan de tomar, si no existe un cambio importante el estilo de vida¹. Por ello el tratamiento farmacológico de la obesidad debe regirse por los siguientes criterios^{1,2}: a) no debe

Correspondencia:

Dr. Juan Antonio Guisado Macías
Servicio de Psiquiatría. Hospital Infanta Cristina
Avd. Elvas s/n, 06080, Badajoz
Correo electrónico: jaguisadom@gmail.com

utilizarse como terapia aislada, sino de forma complementaria a las terapias básicas de plan de alimentación, actividad física y cambios en el estilo de vida; b) cuando no se han conseguido pérdidas de peso únicamente con los cambios del estilo de vida (al menos durante 3 meses); c) su indicación está limitada a pacientes con IMC>30 (o >27 si se asocian comorbilidades mayores). Se debe suspender el tratamiento farmacológico si el adelgazamiento es menor del 5% después de las primeras 12 semanas o si el sujeto vuelve a ganar peso durante el tratamiento farmacológico. Actualmente sólo disponemos de una opción farmacológica aprobada para su empleo en la obesidad que es el Orlistat, un inhibidor selectivo potente de la lipasa pancreática que reduce la digestión de grasas. El fármaco tiene un efecto sobre la pérdida de grasa fecal dependiente de la dosis, incrementando dicha pérdida en torno al 30% de la grasa ingerida. El Orlistat tiene pocos efectos en personas con una dieta baja en grasas, lo que es previsible debido a su mecanismo de acción. Entre los fármacos no aprobados para el tratamiento de la obesidad, tenemos antidepressivos (bupropión y fluoxetina) y antiepilépticos (topiramato y zonisamida)².

El bupropión es un fármaco aprobado para el tratamiento de la depresión, que provoca pérdida de peso y disminuye el deseo de fumar. Probablemente actúe modulando la acción de la noradrenalina (implicada en el inicio y mantenimiento de una conducta adictiva y en los síntomas de abstinencia de la sustancia problema) y la dopamina (deseo de consumo). Sin embargo no está aprobado para la pérdida de peso². Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina son fármacos serotoninérgicos que actúan en los receptores específicos de serotonina reduciendo la ingesta alimentaria y, especialmente, la ingestión de grasas a corto plazo, con mínimos cambios o incrementos ponderales a largo plazo. Ensayos clínicos a 52 semanas realizados con fluoxetina no han encontrado cambios significativos en la pérdida de peso comparada con placebo². El topiramato y zonisamida son agentes antiepilépticos aprobados para su uso en monoterapia o en combinación³. Su mecanismo de acción está basado en la inhibición enzimática de la anhidrasa carbónica (EC 4.2.1.1), enzima involucrada en la lipogénesis celular (a nivel de citoplasma y mitocondria)⁴. Estos fármacos (fundamentalmente el topiramato) parece que tienen un amplio espectro de acción en el manejo de los atracones, conductas purgativas, pérdida de peso, bulimia nerviosa, trastorno por atracón, ingesta nocturna y problemas del sueño relacionados con la comida⁵⁻⁷. Debido a la fuerte capacidad inhibitoria de la anhidrasa carbónica han demostrado eficacia en la pérdida y mantenimiento del peso en pacientes obesos⁸.

El objetivo de nuestro estudio consiste en comparar tres tratamientos (fluoxetina, topiramato y la combinación de ambos) en pacientes con obesidad mórbida candidatos a cirugía bariátrica con síntomas alimentarios y analizar la pérdida de peso entre los grupos.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio analiza la pérdida de peso con tratamiento psicofarmacológico en 75 pacientes. Este grupo de pacientes fue evaluado antes de ser intervenidos de cirugía bariátrica para perder peso y susceptibles de recibir tratamiento por presentar una conducta alimentaria desestructurada. El 80% (n=60) han sido mujeres y el 20% (n=15) hombres con una edad media de 40 años (DE+10) y un Índice de Masa Corporal de 45,5 Kg/m²(DE+9).

La conducta alimentaria se medía con la entrevista clínica y un test autoaplicado. En la entrevista se exploraban síntomas de trastornos de la conducta alimentaria como: comer más que las personas de nuestro entorno, picoteo de alimentos y tipo de alimento preferido, cenar abundantemente (en la cena principal o levantándose de noche para comer), existencia de atracones y número por semana (para diferenciar de atracones como síntoma o como trastorno). El cuestionario que se aplicaba era el *Eating Disorder Inventory-2* (EDI-2)⁹, como complemento a la historia clínica.

Definimos la conducta disruptiva como aquel patrón alimentario irregular que afecta al estado físico del individuo y a su funcionamiento psicosocial y que está fuera del patrón familiar de consumo de alimentos e ingesta de calorías. Para ello la existencia de al menos uno de los síntomas anteriores de trastornos de la conducta alimentaria que provocara problemas físicos y de funcionamiento psicosocial nos valía para clasificar a los pacientes con problemas alimentarios antes de la intervención que podrían ser susceptibles de manejo pre-quirúrgico.

Los 75 pacientes con conducta alimentaria disruptiva se dividieron en tres grupos:

- Grupo A: (n=20). Se les prescribió 40 mg de fluoxetina/día.
- Grupo B: (n=25). Se les prescribió 200 mg de topiramato/día.
- Grupo C: (n=30). Se les prescribió 40 mg de fluoxetina más 200 mg de topiramato al día.

El muestreo fue aleatorio sistemático seleccionando los pacientes para cada grupo por orden alfabético y de llegada a la consulta. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado cuando entraron en el proceso asistencial.

RESULTADOS

Los síntomas de trastornos de la conducta alimentaria más prevalentes fueron: picoteo (81%), ingesta abundante (52%), atracones como síntoma (42%) e ingesta nocturna (13%).

La prevalencia encontrada de trastorno por atracón (TA) según criterios DSM-5¹⁰ fue del 24%.

La pérdida media de peso a los 3 meses fue de 5 Kg (rango de 0-24) y de 7,6 Kg a los 6 meses (rango de 0-19) tras la instauración del tratamiento.

Los pacientes tratados con fluoxetina más topiramato perdieron más peso a los 3 y 6 meses antes de la cirugía, siendo a los seis meses significativo estadísticamente. Topiramato fue más eficaz que fluoxetina en monoterapia para la pérdida de peso (Tabla 1).

La titulación de la medicación se hizo de la siguiente forma:

- FLUOXETINA: 20 mg de fluoxetina en el desayuno durante una semana pasando a 40 mg en el desayuno posteriormente.
- TOPIRAMATO: Fue introducido con 50 mg por la noche en la primera semana, pasando en la segunda semana a 100 mg en toma de mañana y noche, 150 mg en la tercera semana (en dos tomas) y 200 mg a partir de la tercera semana (en dos tomas).

Siempre se prescribía fluoxetina y topiramato de la misma marca para evitar sesgos por la introducción de genéricos y las diferencias en sus bioequivalencias. Este tipo de titulación y dosis se realiza para evitar efectos secundarios por introducción rápida de estos dos psicofármacos así como para evitar una mayor tendencia al abandono que hemos tenido con dosis superiores.

Comparación con los pacientes con Trastorno por Atracón (TA)

Si analizamos el perfil de tratamiento utilizado para los pacientes con Trastorno por Atracón (n=15) frente a los que sólo tenían síntomas de trastornos de la conducta alimentaria (n=75) encontramos que los pacientes con TA han recibido Fluoxetina y Topiramato en el 80% de los casos frente a Fluoxetina sólo en el 20% de los pacientes.

La dosis media utilizada en TA para los grupos fue de: 60 mg (± 10) de Fluoxetina sola y de 50 mg (± 10) de Fluoxetina más 300 mg (± 250) de Topiramato.

En relación al peso perdido en los pacientes con TA no hemos encontrado diferencias en la pérdida a los 3 y 6 meses.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio analizamos la conducta alimentaria y la pérdida de peso de una muestra de pacientes con obesidad mórbida antes de la cirugía, planteándonos si el uso de fluoxetina, topiramato o la asociación de ambos podría ayudar en el tratamiento de la obesidad antes de la cirugía.

Tabla 1	Anova de un factor			
Pérdida de Peso	Rango (Kg)	Grupo A	Grupo B	Grupo C
A los tres meses	0-24	1,1 (1,10)	2,5 (2,05)	4,4 (3,15)
A los seis meses*	0-19	3,0 (2,90)	5,4 (4,75)	8,0 (6,08)

Entre paréntesis % de pérdida de peso frente al peso inicial.
* Anova de un factor con la corrección de Bonferroni (F=6,86, GL=2, p<0,002)

Los antiepilépticos pueden ser usados en el manejo de las alteraciones alimentarias en pacientes con obesidad mórbida. Topiramato y zonisamida parece que tienen efectos beneficiosos en los trastornos alimentarios y han demostrado que ayudan a perder más peso que placebo³. El uso de fármacos antiepilépticos en el manejo de la obesidad es recomendable para la pérdida de peso y mantenimiento del mismo⁵⁻⁷ aunque se ha demostrado que la utilización de dosis altas puede provocar efectos neurológicos y mayor incumplimentación terapéutica³. En relación al antidepresivo fluoxetina, ensayos clínicos a 52 semanas realizados no han encontrado cambios significativos en la pérdida de peso comparada con placebo².

En nuestra experiencia el tratamiento con fluoxetina en monoterapia no ha provocado cambios sustanciales en el peso lo que coincidiría con otros resultados previos publicados^{2,11}.

La pérdida de peso con topiramato en monoterapia y asociado a fluoxetina ha sido efectiva en la mayoría de los pacientes, en la pérdida de peso a 3 y 6 meses coincidiendo con otros estudios^{4,5,8}. Además hemos encontrado más diferencias estadísticamente significativas a los seis meses de tratamiento donde se han conseguido pérdidas en torno al 6% frente al peso original.

Sin embargo pensamos que la dosis debe ser adaptada a cada tipo de paciente encontrando menos efectos secundarios con el escalado lento de la dosis y la evolución ponderal, sin ser necesario utilizar dosis altas como se han señalado en otros estudios³.

Si analizamos los pacientes con trastorno por atracón, las pérdidas ponderales han sido las mismas que en los pacientes con síntomas de trastornos de la conducta alimentaria, a pesar de haber recibido dosis superiores de fluoxetina y topiramato, lo que confirma la necesidad de aplicar en estos enfermos, además de tratamiento farmacológico, intervenciones psicoterapéuticas para conseguir un mejor resultado^{6,7}.

Desde el punto de vista clínico, la adición de un antiepiléptico en monoterapia o en asociación a fluoxetina en

pacientes con obesidad que presentan un comportamiento alimentario desestructurado es positiva mejorándose dicha conducta e incluso estabilizándose. El tamaño muestral y la falta de un grupo con disfunciones alimentarias en las que se intervenga con placebo limita nuestros resultados. Sin embargo la pérdida de peso de 3 y 8 kg (con rango de 0 a 24 kg) podría ayudar a mejorar la adherencia al tratamiento dietético prequirúrgico así como disminuir la morbimortalidad. Consideramos adecuada la utilización en monoterapia de topiramato y su asociación a fluoxetina en los pacientes con obesidad mórbida que presentan trastornos de la conducta alimentaria, para perder peso antes de la intervención quirúrgica, realizando una adaptación del tratamiento a cada paciente y la introducción lenta de la dosis hasta la modificación de la conducta alimentaria.

Si estudiamos el coste mensual por paciente y mes del tratamiento más eficaz (fluoxetina 40 mg + topiramato 200 mg/día) el gasto de 46 euros/paciente/mes podría ayudar a mejorar la calidad de vida y disminuir la morbimortalidad desde que se ha valorado que una reducción del 5-10% del peso corporal disminuye los factores de riesgo cardiovasculares y la posibilidad de sufrir cáncer¹.

Futuros estudios deberían valorar si la adherencia al tratamiento es mejor con la adición de psicofármacos así como la evolución ponderal a 12 meses de cara al control del enfermo mientras permanece en la lista de espera quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española para el Estudios de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Revista Española de Obesidad*. 2007;1-52.
2. Bray GA. Tratamiento farmacológico de la obesidad. In: *Obesidad: Guía para profesionales de la salud mental*. Clínicas Psiquiátricas de Norteamérica. Wadden TA, Stunkard AJ, Berkowitz IR, eds. Masson: Madrid; 2006.
3. Bray GA. Drug treatment of obesity. *Psychiatr Clin N Am*. 2005;28:193-217.
4. Supuran CT, Di Fiore A, De Simone G. Carbonic anhydrase inhibitors as emerging drugs for the treatment of obesity. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2008;1:386-92.
5. McElroy SL, Guerdjikova AI, Martens B, Keck PE Jr, Pope HG, Hudson JI. Role of antiepileptic drugs in the management of eating disorders. *CNS Drugs*. 2009;23:139-56.
6. Reas DL, Grilo CM. Current and emerging drug treatments for binge eating disorder. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2014;19:99-142.
7. Reas DL, Grilo CM. Pharmacological treatment of binge eating disorder: update review and synthesis. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:1463-78.
8. De Simone G, Di Fiore A, Supuran CT. Are carbonic anhydrase inhibitors suitable for obtaining antiobesity drugs? *Curr Pharm Des*. 2008;14:655-60.
9. Garner DM. (1991). EDI-2. Eating Disorder Inventory-2. Professional manual.
10. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5ª edición. DSM-5. Madrid: Editorial Panamericana; 2014.
11. Ioannides-Demos LL, Proietto J, McNeil JJ. Pharmacotherapy for obesity. *Drugs*. 2005;65:1391-418.