

Obesidad en el adolescente. Cuando y qué farmacoterapia.

Pascoal Moleiro, Portugal

moleirop@gmail.com

Secção de Medicina do Adolescente

Sociedade Portuguesa de Pediatria

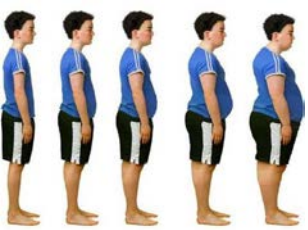




Sumario

- Visión general de la Obesidad Pediátrica
 - *Incluye adolescente obeso*
- Contexto cardiovascular y metabólico del adolescente con obesidad para "tratamiento farmacológico"
- Medicamentos aprobados y sus indicaciones





La epidemiología

- La obesidad pediátrica (OP) * tiene actualmente proporciones epidémicas (*Europa, EUA y América Latina*)
- La OP es la enfermedad crónica más común



La prevención primaria es una prioridad.

* OP incluyen sobrepeso ($IMC \geq P85$ e $<P95$) y Obesidad ($IMC > P95$)





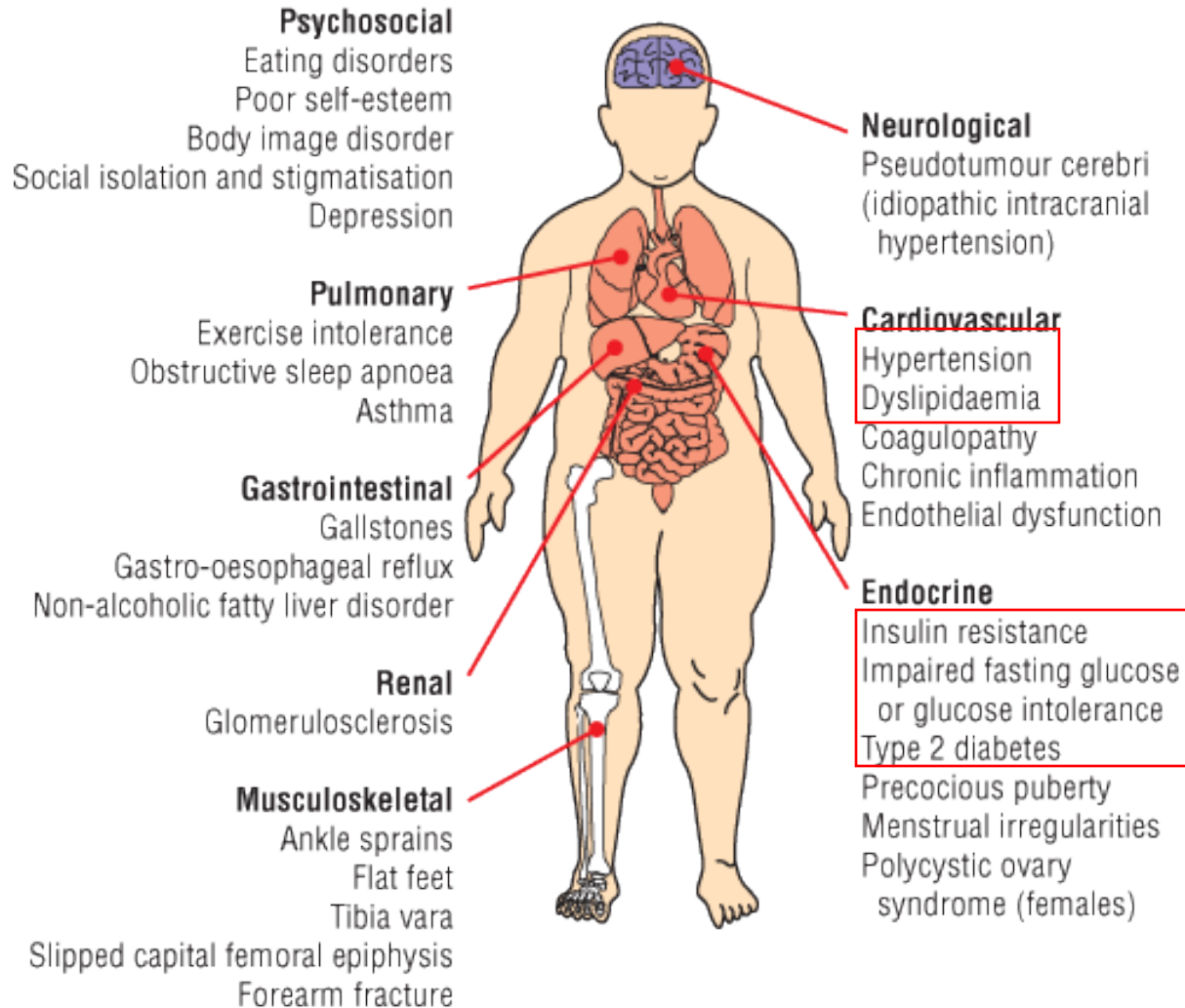
Estudios en la OP ...

- El éxito terapéutico limitado = "La intervención en el estilo de vida"
 - Efectiva sólo si **intensiva, sostenida** y personas **motivadas**
- Junto con el aumento de la prevalencia, el número creciente de pacientes con complicaciones
 - Resultados de las autopsias muestran la aterosclerosis temprana en niños
- Asociación: La prevalencia de OP / complicaciones y Los riesgos en la edad adulta





Complicaciones de la OP





Fisiopatología Cardiovascular & Metabólica

Obesidad

Resistencia a la insulina

Síndrome Metabólico

Pre-Diabetes & DM2

Esteatohepatitis

Síndrome del ovario poliquístico

Dislipidemia

Hipertensión



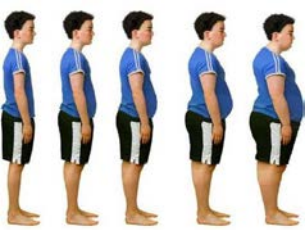


El síndrome metabólico en adolescentes

Idad (años)	Circunferencia de la cintura	triglicéridos	HDL-C	Presión arterial	Glucosa
6 a <10	> percentil 90	Síndrome Metabólico no se puede diagnosticar. Evaluaciones periódicas pueden estar indicados, especialmente si antecedentes familiares de síndrome metabólico, diabetes tipo 2, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares hipertensión o la obesidad.			
10 a <16	> percentil 90 ou valor cut-off do adulto	≥ 150mg/dL	< 40mg/dL	PAS ≥ 130 e/ou PAD ≥ 85mmHg	Em jejum ≥100mg/dL ou DM tipo 2
≥16	<p>Criterios para adultos:</p> <p>La obesidad central, definida como la circunferencia de cintura ≥ 94 cm en los hombres y ≥ 80 cm para las mujeres, más ≥ 2 de los siguientes:</p> <p>Triglicéridos ≥ 150mg/dL;</p> <p>HDL-C <40mg/dl en hombres y <50mg/dL <en mujeres o tratamiento específico para la dislipidemia;</p> <p>TA alta: SBP ≥ 130 y / o PAD ≥ 85 mmHg o tratamiento específico para la HTA;</p> <p>Cambio en la glucosa en ayunas ≥ 100mg/dL o el tipo de diagnóstico previo de DM2</p>				

Adaptado de International Diabetes Federation 2007





Farmacoterapia en adolescentes obesos

- De la obesidad en sí mismo
 - Sibutramine
 - Orlistat
 - (Metformina)
- De las complicaciones cardiovasculares y metabólicas de la obesidad
 - Hipertensión arterial (HTA)
 - Dislipidemia
 - Alteraciones del metabolismo de la glucosa (AMG)





Sibutramina

- **Aprobación** de la FDA en 1997, ≥ 16 A edad
- **Acción central** - inhibe la recaptación de serotonina
 - \downarrow el **hambre** y \uparrow la **saciedad**
 - \uparrow la termogénesis del tejido adiposo
- **Dosis de 10 a 15 mg, 1 x/día**
 - Efecto discreto y variable sobre el HDL y TG
- **Los efectos secundarios**
 - \uparrow del ritmo cardíaco y TA; QT largo y ectopia
 - Insomnio, zumbido, síndrome serotoninérgico
 - Constipación y la boca seca
- **Contraindicaciones**
 - con coronariopatías,
 - accidente cerebrovascular
 - TA no controlada

Necesidad de monitorear TA

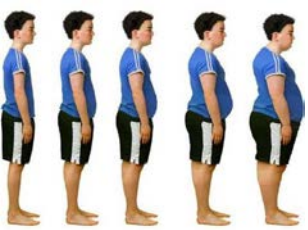




Sibutramina

- **Aprobación** de la FDA en 1997, ≥ 16 A edad
 - **Acción central** - inhibe la recaptación de serotonina y norepinefrina
 - \downarrow efecto de serotonina
 - \uparrow liberación de norepinefrina
 - **Dosis** de 10 a 15 mg, 1 x/día
 - Efecto discreto y variable sobre el HDL y TG
 - **Los efectos secundarios**
 - \uparrow del ritmo cardíaco y TA; QT largo y ectopia
 - Insomnio, zumbido, nerviosismo, boca seca
- 2010_ La sibutramina fue retirado por la FDA y la EMA**
- Estudio SCOUT : $\uparrow\uparrow$ riesgo cardiovascular**
- con coronariopatías,
 - accidente cerebrovascular
 - TA no controlada
- Necesidad de monitorear TA





Orlistat

- **Aprobado** por la FDA de 1999, **a partir de 12A**
- Actúa mediante la **inhibición de la lipasa intestinal**, con la **reducción** de aproximadamente el **30%** en la **absorción de grasas** en la dieta
- Dosis de **150 mg 3 veces / día con las comidas**
 - La **suplementación** de vitamina (ADEK)
- **Los efectos secundarios:**
 - **Esteatorrea**, con o sin déficit de vitamina ADEK, **dolor abdominal**
 - **↑recambio óseo**
 - **Colecistitis?**





Metformina

- **Aprobado en los adolescentes con DM2, $\geq 10A$**
 - aun sin la aprobación de la obesidad
- **Activación del AMP proteína quinasa**
 - \downarrow la gluconeogénesis y la producción hepática de glucosa;
 - \uparrow sensibilidad a la insulina
 - inhibe la lipogénesis
- **Dosis de 0,5 a 1g, 2 veces al día**
- **Los efectos secundarios**
 - Malestar abdominal / diarrea (<1 mes) con o sin déficit de vitamina B y acidosis láctica (raro)
 - La pérdida de vitamina B en la orina: la suplementación con vitamina diaria (?)





Efecto de los agentes farmacológicos para la obesidad del adolescente

Adaptado de Diabetes Care 2007; 30(2):395-402

	Orlistat (n=357) (1 estudio; 1 año)	Sibutramina (n= 464) (4 estudios; 6 m-1 año)	Metformina * (n= 54) (3 estudios; 8 sem-6 m)
Peso (kg)	- 2,5	- 7,7	- 3,15
IMC (Kg/m2)	- 0,86	- 2,8	- 1,38
IMC (z- score)	no evaluado	- 0,2	- 0,18
Glucosa (mg/dl)	sin efecto	sin efecto	- 3,9mg/dl
Insulina (microU/ml)	sin efecto	0 a - 7	- 8,2
Lípidos	sin efecto	TG: 0 a - 25,2 mg/dl HDL: 0 a + 3,1 mg/dl	beneficio variable

•Metformina en adolescentes: ↓ testosterona libre y el hirsutismo en pacientes con SOP, ↓ IMC y la resistencia a la insulina en chicas con hiperandrogenismo; mejora de la esteatohepatitis?

•Metformina e orlistat: ambos parecen tener beneficio en la hepatitis grasa, reducción LDL e ratio LDL/HDL





Efecto de los agentes farmacológicos para la obesidad del adolescente

- Los medicamentos producen un **leve a moderada pérdida de peso en el corto plazo**, en algunos casos de **riesgo CV**
- Sus **efectos parecen** facilitados por el **cambio en los estilos de vida**
- La **duración del tratamiento no esta establecida**, ya que los riesgos (e incluso beneficios) en el largo plazo se desconocen





Indicaciones farmacoterapia de la obesidad en adolescentes

- El adolescente **candidato** :
 - De **obesidad extrema** (2 desviaciones estándar por encima del percentil 95), **sin mejoría después de un año** de intervención intensiva en el estilo de vida
 - Las siguientes características: importante **resistencia a la insulina**, **hiperandrogenismo / SOP**, con **cambios en el metabolismo de la glucosa**; la **esteatohepatitis**; **obesidad abdominal**,
 - **Fuerte historial familiar** de diabetes, infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular

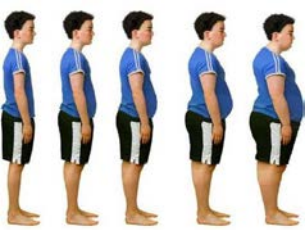


No existe una guía absoluta!



Canadian Family Physician 2011;57:195-197

Diabetes Care 2007; 30(2):395-402





Hipertensión arterial (HTA)

- **Hipertensión esencial o primaria** + frecuente en la adolescencia (85-95%)
 - HTA severa, con la participación temprana de los órganos diana → HTA secundaria
- **Obesidad:** factor de riesgo mayor HTA pediátrica (> 50%) 
- **Clasificación (sexo, edad, altura):**
 - **Prehipertensión:** PAS y / o PAD entre P90-95 o $\geq 120/80$ mmHg en adolescentes (incluso <P90)
 - **HTA:** PAS y / o PAD > percentil 95 en al menos tres ocasiones diferentes
Etapa 1: P95-99 + 5 mmHg
Etapa 2: P99 + 5 mmHg
- **HTA de la bata blanca:**
 - TA > P95 en el ámbito clínico y <P90 fuera de este entorno
 - MAPA (PA ambulatoria):
 - Valoración más de 24 horas
 - HTA 30% de los valores de > P95
 - Distingue "dippers / no-dipper"
- **Factor de riesgo:**
 - Las Enfermedades CV 
 - Deterioro de la función renal





HTA

Las directrices terapéuticas

- **Medidas no farmacológicas**

- La reducción de peso (IMC <P85)
- Dieta saludable con la restricción de sal (1,2 g / d 4-8A, 1,5 g / d > 8A)
- Ejercicio moderado a vigoroso aeróbico (40 min, 3 - 5x/sem)
CI: ex. isométrico y el deporte de alta competición en el estadio HTA fase 2 no controlada o con síntomas)
- Evitar el sedentarismo (<2 horas al día)
- Evitar el alcohol y el tabaco



Mantener las medidas no farmacológicas, así como con el anti-HTA

- **Drogas antiHTA**

- HTA sintomática o secundaria
- Presencia de daño de órgano diana
- DM1/ 2
- HTA mantenida después de las medidas no farmacológicas (obesidad)
- HTA na fase 2


- **Objetivo de TA**

- Ausencia de lesión de órgano diana: <P95
- **Daño en los órganos diana y / o comorbilidades CV: <P90**
- Enfermedad renal crónica <P75 (P50 es la proteinuria)

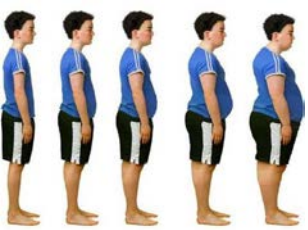




Antihipertensores

- **Todos** los fármacos antihipertensivos han demostrado su **eficacia en niños**
- **Monoterapia**, la **dosis más baja**
- Si TA **no se normalizan en 4-8 sem:** **aumentar** la dosis
- SI TA **no responde adecuadamente o efectos secundarios:** el cambio de anti-HTA, **clase diferente**
- Si la respuesta **no es suficiente**, unirse a **otro anti-HTA**
- **Elección del antihipertensivo a discreción del médico**
 - **En adolescentes obesos ...**
- **Directrices generales sobre la selección del agente antiHTA**
 - HTA **primaria:** **los IECA, ARA II**, β -adrenérgicos antagonistas, diuréticos, **antagonistas de los canales del calcio**
 - HTA **secundaria:** antagonistas de los canales de calcio para excluir causa renovascular y después mantener o elegir otro más adecuado de acuerdo con la causa
 - **Enfermedad renal crónica y DM :** **IECA, ARA II**
 - **Cefalea/ Migraña:** los antagonistas de los canales de calcio
- **Las dosis, C.I y los efectos 2rios!** 





Dislipidemia

- La **dislipidemia secundaria** es la **más frecuente** en **adolescentes** y **niños**
 - La **obesidad** es una de las causas
 - El **tratamiento** está dirigido a la **causa inicial**. Si el **perfil lipídico alterado** de manera **significativa** y / o el **riesgo CV es elevado** → drogas

Categoría	Colesterol (mg/dL)	LDL (mg/dL)
Adecuado (<P90)	<170	<110
Borderline (P90-95)	170-199	110-129
Alto (>P95)	≥ 200	≥ 130
HDL adecuado >35mg/dL (bajo <P5; borderline P5-10)		
TG adecuado <150mg/dL		

Adaptado del NCEP y AHA para niños y adolescentes





Dislipidemia

Medidas no farmacológicas

- Reducción de peso
- Dieta saludable
 - ↑ El consumo de frutas, verduras, pescado, cereales no refinados
 - ↓ Grasa (ácidos grasos trans <1%), ↓ azúcar y sal
- Ejercicio físico intenso (↑ HDL, ↓ TG)
- Fibra: la edad + 5 g / día hasta 20g/day hasta 15A
- Los esteroles vegetales ...

- En el **adolescente obeso** con ↓ HDL, ↑ TG, las medidas **no farmacológicas** son **prioritarias**.

Dieta

- Dieta baja en grasas: grasas <30%, saturadas <7% y el colesterol total <200mg/dl
- Objetivo: 130mg/dl (<110mg/dl)

Tratamiento farmacológico

- Después de 6-12 meses, si las otras medidas fallan





Dislipidemia

Criterios para la Farmacoterapia

- Aprobado en adolescentes $\geq 10A$ ($\geq 8A$)
- Tratamiento basado en el valor de LDL en presencia de otros factores de riesgo CV
 - Objetivo: $<160\text{mg/dL}$; $<130\text{mg/dl}$ ($<110\text{mg/dl}$) si antecedentes familiares de enfermedades CV y la presencia de otros factores de riesgo (obesidad, diabetes, síndrome metabólico, ...)

Características de los pacientes	Cut points para la farmacoterapia
Sin otros factores de riesgo CV	LDL $> 190\text{mg/dl}$ persistente, a pesar de dieta baja en grasas
En presencia de antecedentes familiares de ECV prematura o ≥ 2 factores de riesgo cardiovascular: obesidad, hipertensión, tabaquismo, sedentarismo	LDL $> 160\text{mg/dl}$ persistente, a pesar de dieta baja en grasas
Con diabetes mellitus	LDL $\geq 130\text{mg/dl}$, a considerar las drogas

Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. Pediatrics, 2008; 122: 198-208.

Drug Therapy of High-Risk Abnormalities in Children and Adolescents – AHA Scientific Statement. Circulation, 2007;115:1948-1967.





Farmacoterapia Dislipidemia

Las estatinas

- **Primera elección de la hipercolesterolemia pediátrica**
- **Dosis única por la noche**, aumentar la dosis hasta que el blanco alcanzado
- Las estatinas aprobadas por la FDA:
 - Simvastatina (20-40mg)
 - Pravastatina (20-40mg)
 - Lovastatina (20-40mg)
 - Atorvastatina (10-20mg)
- **Contraindicaciones:** hipersensibilidad, embarazo (anticonceptivos a las adolescentes), la lactancia, la elevación de las transaminasas, la porfiria
- **Efectos adversos:** \uparrow AST y ALT, CK \uparrow , raros episodios de rabiomiolisis
- **Interacciones con medicamentos:** los fibratos, ácido nicotínico, los inhibidores del CYP3A4

Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. Pediatrics, 2008; 122: 198-208.

Drug Therapy of High-Risk Abnormalities in Children and Adolescents – AHA Scientific Statement. Circulation, 2007;115:1948-1967.





Alteraciones en el metabolismo de la glucosa (AMG)

Los Estadios Clínicos/ Criterios

Normoglucemia

(Hiperglucemia de estrés)

Alteration en la regulación de la glucosa o Prediabetes

Disminución de la tolerancia a la glucosa (DTG)

Glucosa en plasma 2 horas después de PTOG, 140-199mg/dL (7,8-11.0mmol / L)
y / o

Glucosa Alterada en Ayunas (GAA)

Glucosa en plasma en ayunas 100-125mg/dL (5.6-6.9mmol / L)

Diabetes Mellitus

Los síntomas de la hiperglucemia y la glucosa plasmática casual ≥ 200 mg/dL (11.1mmol / L) o
glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7.0mmol / L) o
PTOG glucosa en plasma 2 horas después de ≥ 200 mg/dL (11.1mmol / L)

Pre-Diabetes

- Etapas intermedias entre la homeostasis de la glucosa normal y la diabetes

Si GAA \rightarrow PTOG. Seguimiento anual para supervisar el desarrollo de la DM.

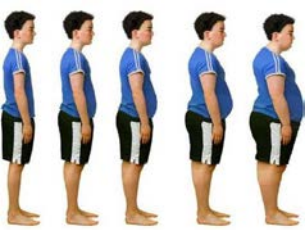
- Factores de riesgo CV y DM
- Asociación con el síndrome metabólico.



Medidas no farmacológicas

- Dieta sana + ejercicio + pérdida de 5 a 10% del peso corporal total (si es obeso) \rightarrow prevenir / retrasar la aparición de DM
- Evitar la vida sedentaria.





Farmacoterapia AMG

- **Metformina**

- Solo ADO aprobado en edad pediátrica (≥ 10 A), la dosis 1-2g/día (2 veces al día)
- Para ser considerado para la prevención de la DM2 en los adolescentes con mayor riesgo, especialmente con múltiples factores de riesgo, y especialmente si hay progresión de la hiperglucemia
- Mantener un programa de vigilancia permanente e intensivo del estilo de vida para perder peso
- Si DM 2: la metformina \pm insulina

Criterios Rastreo DM2 en niños y adolescentes

Sobrepeso / obesidad (IMC > percentil 85 para edad y sexo)

Dos más de los siguientes

Antecedentes de DM2 en los familiares de primero o segundo grado

De raza no caucásica

Signos o condiciones asociadas con resistencia a la insulina (acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia, SOP, RCIU)

Antecedentes de DM o Diabetes Gestacional durante el embarazo del niño

Edad de inicio: 10 años de edad o de la pubertad precoz (antes de que ocurra)

Frecuencia: cada 3 años

Prueba preferida: glucosa plasmática en ayunas





Farmacoterapia Cuándo intervenir?

- La intervención intensiva en el estilo de vida es la piedra angular del tratamiento de la obesidad del adolescente (incluso con resistencia a la insulina)
- Los cambios en el estilo de vida siempre debe preceder a la farmacoterapia y se mantendrá con su introducción
- Empezar cuando el riesgo de complicaciones es muy alta, o poco después de su inicio. Anticipar si la historia familiar es de riesgo



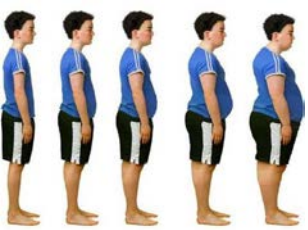


Farmacoterapia

¿Qué medicamentos para elegir?

- La selección es individual, con la evaluación del estado cardiovascular y metabólico, historia familiar y la respuesta a las intervenciones actuales y anteriores
 - Orlistat: muy motivados, efectos gastrointestinales pueden limitar el cumplimiento
 - Metformina: con obesidad severa, intolerancia a la glucosa o SOP
 - Otros medicamentos (por ejemplo, de los antihipertensivos, estatinas) en la presencia de comorbilidades instalada
- Duración: la dosis mínima efectiva se suspende o reduce si se logra el objetivo (reducción del IMC, la normalización de la presión arterial, lípidos, función hepática y renal , los ciclos menstruales y mejoría del hirsutismo)
- Mantener las medidas de estilo de vida para prevenir el rebote.





Bibliografía

- Freemark M. Pharmacotherapy of Childhood Obesity. *Diabetes Care* 2007; 30(2):395-402
- Rogovick A, Goldman RD. Pharmacologic treatment of pediatric obesity. *Canadian Family Physician* 2011;57:195-197
- Wald AB, Uli NK. Pharmacotherapy in pediatric obesity: current agents and future directions. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10:205-214
- August GP, Caprio S, Fennoy I et al. Prevention and Treatment of Pediatric Obesity: Na Endocrine Society Clinical Practice Guideline Based on Expert Opinion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4576-99
- Iughetti L, China M, Berri R, Predieri B. Pharmacological Treatment of Obesity in Children and Adolescents: Present and Future. *Journal of Obesity* 2011, vol. 2011, Article ID 928165, 13 pages doi:10.1155/2011/928165
- Lurbe E,b, Cifkova R, J. Cruickshank JK et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009, 27:1719–1742
- National High Blood Pressure Education Program Working Group. Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Accessível em:*
www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp_ped.pdf
- McCrindle, B W; Urbina, E M et al. Drug Therapy of High-Risk Abnormalities in Children and adolescents – AHA Scientific Statement. *Circulation*, 2007;115:1948-1967.
- Gidding, S S. New Cholesterol Guidelines for Children. *Circulation*, 2006;114:989-991.
- Daniels S R; Greer F R and the Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics*, 2008; 122: 198-208.
- Hannon TS, Rao C, Arslanian AS. Childhood Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pediatrics* 2005; 116: 473-480.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2009; 32 (1): S62-S66.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2009. *Diabetes Care.* 2009; 32 (1): S13-S62.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. *Diabetes Care.* 2011; 34 (1): S11-S48.
- International Diabetes Federation. The IDF consensus definition of the Metabolic Syndrome in children and adolescents. *IDF communications.* 2007.
- ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007: Definition, epidemiology and classification. *Pediatric Diabetes.* 2006; 7: 343-351.
- ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007: Phases of diabetes. *Pediatric Diabetes.* 2007; 8: 44-47.

