

6. Tratamiento farmacológico de la obesidad

*Dra. Yadira Villalba Yabrudi
Médica Internista, Endocrinóloga.
Presidente Capítulo Bolívar Grande de la Asociación
Colombiana de Endocrinología
Cartagena.*

El manejo farmacológico de la obesidad, en este momento, está prácticamente limitado al uso de orlistat, pues es la única molécula aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para uso a largo plazo. Su mecanismo de acción es disminuir la absorción de la grasa a nivel intestinal, alrededor de 30%, engañando a la lipasa pancreática, encargada de digerir la grasa para poder ser absorbida y pasar a la sangre y, por ende, a todo el organismo. La no absorción del 30% de la grasa ingerida es la responsable de los efectos adversos gastrointestinales de heces oleosas y urgencia fecal, en los pacientes que no siguen una dieta baja en grasas. Un metanálisis publicado en *BMJ*⁽⁵¹⁾ en 2007 demostró una pérdida promedio de 2,89 kg frente a placebo, en pacientes seguidos por un año, con orlistat 3 veces/día; esta combinación, de modesta pérdida de peso y efectos colaterales desagradables, ha llevado a una alta tasa de deserción en los pacientes, como fue publicado en *Int J Obes*⁽⁵²⁾ durante una encuesta a 17.000 usuarios de orlistat en Canadá, 10% reportaron persistir en su uso durante el primer año, y solo el 2% a los dos años. En el 2007, Glaxosmithkline (GSK), bajo licencia de Roche, produjo ALLI®, orlistat de baja dosis, de 60 mg, en vez de los 120 mg de Xenical®, y se vendía sin fórmula médica en Estados Unidos. El primer año vendió 119,6 millones de dólares, pero las ventas cayeron a 76,7 millones en el 2008⁽⁵³⁾. En cuanto a seguridad, se han publicado hasta el momento alrededor de 13 casos de hepatitis, en pacientes que tomaron orlistat, entre 1999

y el 2009, aunque no se ha demostrado una clara relación causa-efecto⁽⁵⁴⁾.

Todos los demás medicamentos antiobesidad que hemos tenido en el pasado remoto y reciente han sido retirados del mercado por orden de la FDA en Estados Unidos o por la EMA (*European Medicines Agency*) en Europa. Recientemente fue retirada la Sibutramina (en Colombia: Reductil[®], Plenty[®], Controlex[®], Sinhabit[®], etc), que actúa en el cerebro aumentando los niveles de noradrenalina y serotonina, mediante inhibición de la recaptación de estos neurotransmisores en las sinapsis, disminuyendo el apetito y aumentando el gasto energético a través de la activación simpática. Fue retirada del mercado en octubre de 2010⁽⁵⁶⁾ debido a los efectos colaterales: taquicardia e hipertensión, demostrados en el SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular OUTcomes*), un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en pacientes con obesidad y/o sobrepeso, con alto riesgo cardiovascular⁽⁵⁵⁾. Su eficacia es mayor que la de orlistat⁽⁵¹⁾, como lo demostró el metanálisis mencionado, con una pérdida de 4,7 kg después de un año de uso continuado, con 20 - 30% de probabilidades de lograr una disminución del 5% del peso corporal del paciente.

Igualmente, fue retirado del mercado el rimonabant (Acomplia[®]) que actúa bloqueando los receptores del sistema endocanabinoide, los cuales al ser estimulados desencadenan apetito, por lo tanto al bloquearlos, el paciente siente menos hambre. Su retiro en octubre de 2008, se debió al aumento de la depresión y de las tasas de suicidio.

Anteriormente también fueron retiradas otras medicinas, la fenfluramina y la dexfenfluramina que también actuaban a nivel del sistema nervioso central, aumentando los niveles de serotonina, que al actuar sobre receptores 5-HT2B producían daño en en las válvulas cardiacas con

hipertensión pulmonar resultante. Estos medicamentos en Estados Unidos se encontraban combinados con fentermina que es un simpaticomimético, que por ende aumentaba los efectos colaterales de fenfluramina, con taquicardia e hipertensión, además del daño valvular ya mencionado. La Fentermina no se ha retirado pero se recomienda que su uso no sea por más de tres meses, debido a los efectos simpaticomiméticos, ya mencionados. En Colombia no existen fentermina ni medicamentos antiobesidad similares.

El manejo farmacológico de la obesidad actuaría básicamente a través de uno o más de los siguientes mecanismos:

I. Efecto central (tabla 10)

1. Ya probadas en el mercado: anfetaminas, sibutramina, bloqueadores de los receptores canabinoides. Este tipo de medicamentos no existe en Colombia.

En Estados Unidos existen: fentermina, dietilpropión y fendimetrazina. Estos medicamentos han sido asociados con HTA, hipertensión pulmonar, abuso y adicción, pues son estimulantes adrenérgicos que actúan centralmente, suprimiendo el apetito y aumentando el gasto energético a través de activación simpática generalizada, por eso la FDA no los ha aprobado para uso crónico en obesos y/o sobrepeso con IMC de 27 kg/m² o más, con comorbilidades. Se recomienda no prolongar su consumo por más de tres meses.

2. En investigación: Qnexa[®], Contrave[®] y Lorcaserina: todos en fase III.
 - a. **Qnexa[®]**: combinación de fentermina y topiramato: el mecanismo exacto por el que disminuye el apetito no se conoce, pero es dosis dependiente. Los efectos colaterales más frecuentes son: parestesias, boca seca y disgeusia. Hace pocos días la FDA ordenó mayor seguimiento antes de salir al mercado

para descartar que aumentara el riesgo cardiovascular.

- b. Contrave®:** combinación de bupropión, inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina, más naltrexona: antagonista opiáceo. Aumenta la actividad orexigénica en las neuronas hipotalámicas, mediante bloqueo sinérgico de las β -endorfinas, cada uno por separado disminuye el apetito.
- c. Agonistas 5-HT_{2c}:** lorcaserina es un agonista selectivo de los receptores de serotonina 5-HT_{2c}, y no actúa en los 5-HT_{2b} (donde actúa la fenfluramina en las válvulas cardiacas), suprimiendo el apetito a nivel central en sitios que tienen que ver con recompensa y estado de ánimo, así también en otras áreas que regulan el apetito: hipotálamo y núcleos del tracto superior (NTS)⁽⁵⁷⁾.

TABLA 10. MEDICAMENTOS DE ACCIÓN CENTRAL

Medicamentos	Laboratorio	Mecanismo	Fase de desarrollo	Efecto secundario
Sibutramina	Abbott	Inhibidor de recaptación selectiva de serotonina y noradrenalina. Sensación de saciedad.	Lanzado en 1999, retirado del mercado en 2010.	Cefalea, boca seca, constipación, ritmo de pulso elevado, insomnio.
Fentermina	Genérico	Anfetamina Activación generalizada del simpático, sensación de saciedad.	Lanzado 1970, Solo aprobado para manejo de peso por corto tiempo.	Tembor, ritmo de pulso elevado y aumento de la presión sanguínea, insomnio, potencial para adicción.
Lorcaserina	Productos Farmacéuticos Arena	Fuerte agonista de 5HT _{2c} , activa el hipotálamo y el mesolímbico, suprimiendo el apetito.	Fase III	Cefalea, mareos, náusea. No hay reporte de disfunción de válvula cardiaca a la fecha.

Qnexa®	Vivus	Combinación de topiramato (antiepiléptico que inhibe la neurotransmisión de descargas, bloqueando los canales de sodio) más fen-termina	Fase III	Parestesia, boca seca, perturbación del gusto.
Contrave®	Orexigen	Combinación de bupropión (inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina) y naltrexona (antagonista opioide).	Fase III	Náuseas, dolor de cabeza y constipación.

II. Efecto periférico: son los medicamentos antiobesidad, que no actúan en el SNC (tabla 11):

- Ya probados en el mercado: orlistat (en Colombia: Xenical®, en Estados Unidos: Alli®) ya descritos antes.
- En investigación:
 - Cetilistat:** inhibidor de la lipasa intestinal, con eficacia similar al orlistat, pero menos efectos colaterales, actualmente en fase II.
 - Fatostatina:** inhibe algunas de las enzimas que regulan la lipogénesis. Los estudios se están realizando en ratas genéticamente obesas *ob/ob*, y se ha demostrado reducción en el peso corporal, grasa visceral y glucemia en las que recibieron fatostatina.

TABLA 11. MEDICAMENTOS ANTI OBESIDAD QUE ACTÚAN PERIFÉRICAMENTE

Medicamentos	Laboratorio	Mecanismo	Fase de desarrollo	Efecto secundario
Orlistat	Roche	Inhibidor de lipasa – Inhibe la absorción de la grasa intestinal.	Lanzado en 1998, Disponible en el mercado sin receta desde 2007 en Estados Unidos.	Urgencia fecal, diarrea y dolor abdominal. Casos reportados de daño en el hígado bajo investigación.

Cetilistat	Alizyme	Inhibidor de lipasa	En investigación, fase III	Urgencia fecal, Diarrea y dolor abdominal.
Fatostatina		Elemento regulador del esterol, vinculante a inhibidor de proteína – gen regulador descendente requerido por adipogénesis	En Investigación, pruebas en animales	

III. Otros

Medicamentos que no se diseñaron para la obesidad pero se ha encontrado que pueden reducir el peso: metformina (Glucophage®), exenatida (Byetta®), pramlintida (Symlin®). Pueden provocar disminución de peso, pero inferior al 5 - 10% conseguido por el orlistat. Con exenatida se ha descrito una disminución de hasta 5 kg de peso corporal, pero tiene el inconveniente de que debe ser inyectada dos veces al día y el mecanismo de disminución del peso, es por demora del vaciamiento gástrico, produciendo saciedad y náuseas, por lo que el paciente come menos. Pramlintida, análogo sintético de la amilina, tiene el mismo efecto de demorar el vaciamiento gástrico y producir sensación de saciedad, solamente está aprobado para pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que usan insulina, no está aprobado para el tratamiento de la obesidad como ninguno de los anteriores, y debe inyectarse tres veces al día.

IV. Hormonas gastrointestinales (tabla 12)

Cuando comemos y/o bebemos, se activan los receptores de estiramiento y los quimiorreceptores que inician una señal de saciedad, transmitida por vía vagal, hasta el núcleo del tracto superior en el tallo cerebral y a su vez al

hipotálamo, donde se establece el balance homeostático de la energía, ayudándonos a frenar la ingesta.

Leptina e insulina son anabólicas, guardan reservas de energía a largo plazo y, al igual que el resto de hormonas gastrointestinales, polipéptido pancreático, amilina, péptido YY, colecistocinina, péptido similar al glucagón (GLP1), etc., se liberan predominantemente cuando comemos. La ghrelina es la única liberada predominantemente en ayunas y se ha demostrado que provoca deseos de comer.

El descubrimiento de que estas hormonas, especialmente insulina y leptina, regulan el peso corporal hacia arriba, y de que podríamos manipular éstas y el resto de hormonas gastrointestinales, para favorecer la reducción del apetito y del peso, es la esperanza para el desarrollo de otros nuevos medicamentos antiobesidad con menos efectos indeseables a nivel central o en otros sistemas.

Hasta que no tengamos claras todas las interacciones, entre el deseo fisiológico y el psicológico de comer, los mecanismos de la saciedad, el metabolismo de los nutrientes, los factores genéticos y ambientales, entre otros, que inciden en nuestro peso corporal, muy probablemente seguiremos en un proceso de ensayo y error en el desarrollo de los medicamentos antiobesidad.

TABLA 12. ANÁLOGOS DE HORMONAS COMO MEDICAMENTOS ANTIPOBESIDAD.

Exenatida	Amylin Eli Lilly	Análogo de acción prolongada, mimético de la incretina, GLP-1.	Lanzado en 2005 como tratamiento para la diabetes tipo 2. Actualmente en fase II/III de estudio para el tratamiento de la obesidad.	Náuseas y perturbación gastrointestinal, reportados casos de pancreatitis.
-----------	---------------------	--	---	--

Liraglutida	Novo Nordisk	Análogo de acción prolongada de GLP-1	Aprobado en 2009 como tratamiento para la diabetes tipo 2. Actualmente en fase II/III de estudio para el tratamiento de la obesidad.	Náuseas y perturbación gastrointestinal, reportes de carcinoma medular de tiroides en animales.
Pramlintida - metreptina	Amylin	Análogos sintéticos de amilina y leptina	Fase II/III	Náuseas
TM30338	7TM Pharma	Dual Y2 y agonista Y4	Fase II	Náuseas