

Tratamiento farmacológico de la obesidad

R. Gomis Barbará

Servicio de Endocrinología, Nutrición y Diabetes. Hospital Clínic. Barcelona

Correspondencia:

Ramón Gomis Barbará

Servicio de Endocrinología, Nutrición y Diabetes. Hospital Clínic. Barcelona

(gomis@medicina.ub.es)

Resumen

La indicación del tratamiento farmacológico de la obesidad tiene lugar cuando con dieta y actividad física no se consigue una pérdida ponderal superior al 10% del peso. Dependiendo de su mecanismo de acción, los fármacos para tratar la obesidad pueden actuar a distintos niveles como son la reducción de la ingesta, el bloqueo de la absorción de grasas, la estimulación de la termogénesis y la promoción de la apoptosis del tejido adiposo. En el momento actual solo disponemos de dos fármacos con indicación para el tratamiento de la obesidad que son eficaces para perder peso y para mantenerlo con posterioridad. La sibutramina inhibe la recaptación de noradrenalina, dopamina y serotonina favoreciendo la anorexia y el estímulo de la termogénesis. Consigue pérdidas del 4-7% en un año de tratamiento. Sus efectos secundarios son hipertensión, cefalea, insomnio y estreñimiento. Orlistat es un inhibidor de las lipasas gastrointestinales que consigue bloquear la absorción del 30% de la grasa ingerida. Es eficaz en reducir la recuperación ponderal tras la pérdida inicial. Asimismo, mejora la dislipemia y las cifras tensionales, así como la diabetes mellitus, favoreciendo la prevención del desarrollo de la misma en 52% de casos en tratamientos de cuatro años. El aumento del número de defecaciones y la interferencia con la absorción de vitaminas liposolubles son los efectos secundarios más relevantes. El futuro del tratamiento farmacológico de la obesidad contempla análogos del péptido análogo del glucagón tipo 1, que favorece la captación tisular de glucosa y la plenitud gástrica, adiponectina y agonistas PPAR-gamma que estimulan la sensibilidad insulínica. Tanto rosiglitazona como pioglitazona provocan una remodelación del tejido graso con aumento de adipocitos generados de novo, lo que puede dar lugar al desarrollo de nuevas moléculas para tratar la obesidad. Los inhibidores de fosfatasa actúan fosforilando PPAR-gamma y aumentando la expresión de UCP-1 consiguiendo una disminución de apetito y aumento de la termogénesis.

Palabras clave: Obesidad. Tratamiento. Orlistat. Sibutramina. Adiponectina. Péptido análogo al glucagón.

El tratamiento de las enfermedades exige - en la medida de lo posible- un importante conocimiento de las causas que la generan. La obesidad no puede ser una excepción. El incremento espectacular en la prevalencia de esta enfermedad no puede justificarse en base a alteraciones genéticas poblacionales y si, en cambio, en especial en los países industrializados debe de

Summary

The pharmacological treatment of obesity should be considered when cannot be achieved a 10% weight loss with diet therapy and physical activity. The drugs effective in obesity treatment may act by different mechanisms such as reduction in food intake, inhibition of fat absorption, increase of thermogenesis and stimulation of adipocyte apoptosis. At present, we only have two marketed drugs for obesity treatment. Sibutramine is an inhibitor of norepinephrine, dopamine and serotonin reuptake which inhibits food intake and increases thermogenesis. Sibutramine administration for a year can induce a weight loss of 4-7%. Its main side effects are hypertension, headache, insomnia and constipation. Orlistat is an inhibitor of pancreatic lipase which is able to block the absorption of 30% of ingested fat. Its administration induces weight loss and reduction of ulterior weight regain. Also, this drug improves hypertension dyslipidaemia and helps to prevent diabetes in 52% of cases when administered over four years. The increase in frequency of stools and interference with vitamin absorption are its main side effects. Glucagon-like peptide 1, which increases insulin sensitivity and satiety, adiponectin and PPAR-gamma agonists which reduce insulin resistance and modulates adipocyte generation are the basis for future therapeutic approaches of obesity. Phosphatase inhibitors induce PPAR-gamma fosforilation and UCP-1 expression leading to an increase in thermogenesis and reduction in appetite.

Key words: Obesity. Treatment. Orlistat. Sibutramine. Adiponectin. Glucagons-like peptide.

relacionarse con la existencia de determinados cambios ambientales o de comportamiento en las sociedades actuales. Como otras enfermedades metabólicas se etiqueta a la obesidad como una patología de la civilización, cuya aparición sería el resultado de la discordancia existente entre la herencia genética, la actividad física y la ingesta calórica. Bajo esta perspectiva es-

taría fuera de toda duda que cualquier tratamiento para la obesidad debería considerar la modificación de alguno de los vértices de este triángulo causal. No obstante la aproximación práctica a este punto de vista teórica es harto difícil y en pocas ocasiones puede formarse que se logra la curación *ad integrum* de la enfermedad. En la mayoría de veces el tratamiento es paliativo y la enfermedad se cronifica.

Sirva esta introducción de marco para el debate posterior de los logros y futuros del tratamiento farmacológico de la obesidad. Pero con algunos matices. La obesidad es una enfermedad grave. Y esta gravedad esta en parte ligada al impacto que la obesidad tiene sobre otras enfermedades, en especial sobre la cardiovasculares y respiratorias. No obstante este impacto deletéreo que tiene la obesidad sobre otras enfermedades graves se modifica cuando el paciente la sufre es capaz de lograr con tratamiento dietético y/o farmacológico perdidas de peso que no van más allá del 5 por cien. Lo cual matiza el impacto de nuestras intervenciones terapéuticas y nos da argumentos para defender estrategias terapéuticas, que si bien no logran la curación total de la enfermedad, son capaces de detener la progresión de sus complicaciones.

Actualidad del tratamiento farmacológico

En primer lugar debemos señalar que el tratamiento farmacológico de la obesidad no debería ser ni la primera ni la única opción terapéutica. Deberían utilizarse fármacos si después de un período de tratamiento sólo con dieta no se hubiere conseguido una pérdida equivalente al 10% del peso inicial. En tal caso los fármacos anti-obesidad estarían indicados, con un control y ajuste de dosis, por parte de facultativos especializados.

De manera general el diseño e los fármacos para el tratamiento de la obesidad se establece en base a las siguientes consideraciones:

- a. Reducir la ingesta calórica. En este sentido se pueden amplificar las señales anorécticas o bloquear las señales orécticas. Parte de las señales se pueden modular modificando las señales aferentes de los depósitos de grasa tales como la leptina o alterando el ligando a los receptores hipotalámicos.
- b. Disminuir la absorción intestinal de grasas.
- c. Aumentar la pérdida de calor (termogénesis). Esta estrategia puede implicar la modulación de un buen número de señales que participan en el metabolismo de las grasas.
- d. Estimular la apoptosis del tejido adiposo y/o la generación de nuevos adipositos.

Estas consideraciones generales pecan de simplismo. El organismo humano se resiste a perder peso incluso cuando la propio acumulación de grasa compromete su supervivencia. Existen mecanismos complejos que ante una importante pérdida de peso se activan. En este sentido podría pensarse que el abordaje integral de la pérdida de peso que modificara tanto la adquisición como el consumo de energía, es decir el tratamiento combinado deberían alcanzar mejores éxitos. Es una consideración también teórica que no tiene evidencia generales.

En el momento actual disponemos de dos únicos fármacos con indicación explícita para el tratamiento de la obesidad a largo plazo que han sido validados por las agencias internacionales del medicamento. Estos fármacos son de interés no sólo

por que facilitan la pérdida de peso que no se alcance sólo con tratamiento dietético, sino porque facilitan el mantenimiento de las pérdidas ponderales logradas.

Uno de ellos la sibutramina. Se trata de un inhibidor de la re-captación de norepinefrina, dopamina y serotonina, potenciando el efecto de estos neurotransmisores sobre el Sistema Nervioso Central. En animales de experimentación con obesidad, la sibutramina disminuye el peso y esta pérdida se atribuye a un estímulo de la anorexia y de la termogénesis, de manera independiente del neuropéptido Y (NPY). En humanos, diversos estudios publicados avalan la eficacia anti-obesidad de esta sustancia. Si se administra durante un año se alcanza una pérdida de peso que oscila entre 4,7% y un 7,3%, pérdida que se acompaña de una mejoría del perfil lipídico.

Los efectos secundarios son menores y reversibles: aumento de la tensión arterial -no debería administrarse en hipertensos no controlados-, cefalea, insomnio y estreñimiento.

El otro fármaco del que disponemos es el orlistat. Es un inhibidor de las lipasas gastrointestinales, en concreto de la lipasa pancreática, que impide la hidrólisis intestinal de los triglicéridos. Puede llegar a disminuir la captación de las grasas de la dieta en un 30% consiguiendo una pérdida de peso comparable a la que se consigue con una dieta baja en grasas. En estudios a largo plazo, en tratamientos a dos años, se ha demostrado que, en el segundo año de tratamiento, la recuperación de peso es mucho menor en el grupo tratado con orlistat. Asimismo se ha demostrado con tratamiento con orlistat, una reducción de LDL colesterol y una discreta disminución de la tensión arterial. Un reciente trabajo (Xendos) ha aportado importantes datos respecto a la eficacia de orlistat no sólo en la pérdida de peso sino también en las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad, una de las mayores la diabetes mellitus. En este estudio, se demuestra que tras cuatro años de tratamiento con orlistat no sólo se logra una mejoría de peso sino que además en pacientes intolerantes a la glucosa se logra -cuando se asocia a cambios nutricionales y de estilo de vida- una reducción del 52% de nuevos casos de diabetes. Estos datos suponen un factor añadido a las recomendaciones internacionales que reducciones de peso menores suponen mayores efectos beneficiosos no sólo relativos a la obesidad sino también sobre otras enfermedades asociadas como la diabetes.

Los efectos secundarios son menores si bien para algunos pacientes pueden ser molestos. Nos referimos al aumento en el número de defecaciones y a la urgencia fecal. Asimismo el tratamiento con orlistat puede interferir con la absorción de vitaminas liposolubles, razón por la cual, es aconsejable añadir al tratamiento suplemento de vitaminas liposolubles.

Ni la sibutramina ni el xenical curan la obesidad, cuando los fármacos dejan de administrarse sus beneficios, de no mantenerse la restricción dietética se pierden. Hasta la fecha ningún fármaco descrito es capaz de lograr este efecto. Algunas sustancias que inicialmente se emplearon en el tratamiento de la obesidad fueron retiradas de la practica clínica médica por sus efectos adversos, otras por su balance riesgo-beneficio inadecuado.

Futuro del tratamiento de la obesidad

No hay duda que los agentes terapéuticos que disponemos para el tratamiento de la obesidad son limitados. Es por ello

que existen suficientes motivaciones para investigar la eficacia de nuevos agentes. Algunos de los resultados obtenidos en animales de experimentación son muy prometedores.

GLP-1 y análogos

Los análogos de GLP-1 o los inhibidores de su degradación han sido considerados como un tratamiento de futuro de la diabetes mellitus tipo 2 asociada a obesidad ya que a la vez que mejoran la captación de glucosa por los tejidos periféricos, mantienen la plasticidad celular del islote pancreático y provocan sensación de plenitud gástrica con pérdida de apetito. Este último efecto ha sido explorado por algunos laboratorios farmacéuticos con la idea de modificar las características de la molécula y lograr un efecto anti-obesidad más potente. Alguna molécula ha demostrado no sólo un efecto periférico sobre el control de la sociedad sino también probablemente central.

Dianas para la adiponectina

Tras el descubrimiento de la leptina se pensó que modulando la secreción de leptina se podría lograr un potente efecto anti-obesidad. La verdad ha resultado que, en humanos, la leptina sólo es eficaz en aquellos pacientes que presentan un defecto en la leptina, que son una extrema minoría.

Más reciente el descubrimiento de la adiponectina ha generado también un buen número de especulaciones respecto a la importancia de encontrar fármacos capaces de modular su expresión.

PPAR-gamma

Una de las sorpresas terapéuticas del último decenio del pasado siglo ha sido el descubrimiento que los agonistas de los receptores PPAR-gamma eran capaces de mejorar la resistencia a la insulina y modular la generación de nuevos adipocitos. En este momento existen dos agonistas que se utilizan en la práctica clínica diaria: la rosiglitazona y la pioglitazona. Ambas se han mostrado eficaces en disminuir la resistencia a la insulina, las concentraciones plasmáticas de glucosa si bien con un discreto aumento de peso global. Un análisis más pormenorizado de su efecto demuestra que ambas sustancias provocan una remodelación del tejido graso con un aumento de adipocitos generados de novo. Ello ha dado pie a la generación

de nuevas moléculas con efectos sobre el receptor de PPAR que provocan cambios en el peso.

También los inhibidores de fosfatasa han demostrado ser útiles en el tratamiento de la obesidad experimental en diversos modelos murinos, inducidos obesos por dieta de cafetería o dietas ricas en contenido energético. En nuestra experiencia estos agentes actúan fosforilando PPAR gamma y generando un aumento en la expresión de UCP-1. Los animales aumentan su termogénesis a la vez que pierden apetito lo que sugiere un posible efecto central.

Bibliografía

1. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:397-415.
2. Formiguera X. Aspectos generales del tratamiento de la obesidad. En: Fog M, Formiguera X (ed.). *Obesidad*. Madrid: Harcourt Brace de España S.A., 1998;121-9.
3. Uppenberg J, Jendenberg L, Berkenstman A. PPARs: lipid sensors in metabolic control. *Drugs News érspect* 1999;12:389-94.
4. Connoley IP, Liu YL, Frost I, Reckless IP, Heal DJ, Stock MJ, et al. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites. *Br J Pharmacol* 1999;126:1487-95.
5. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281:235-42.
6. James WPT, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:2119-25.
7. Brown M, Bing C, King P, Pickavance L, Heal D, Wilding J, et al. Sibutramine reduces feeding, body fat and improves insulin resistance in dietary-obese male Wistar rats independently of hypothalamic neuropeptide Y. *Br J Pharmacol* 2001;132:1898-904.
8. Weigle DS. Pharmacological therapy of obesity: past, present and future. *J Clin End Metab* 2003;88:2462-9.
9. Casado A, Rodríguez VM, Portillo MP, Macarulla MT, Abecia LC, Echevarria E, et al. Sibutramine decreases body weight gain and increases energy expenditure in obese Zucker rats without changes in NPY and orexins. *Nutr Neurosci* 2003;6:103-11.
10. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) Study. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.