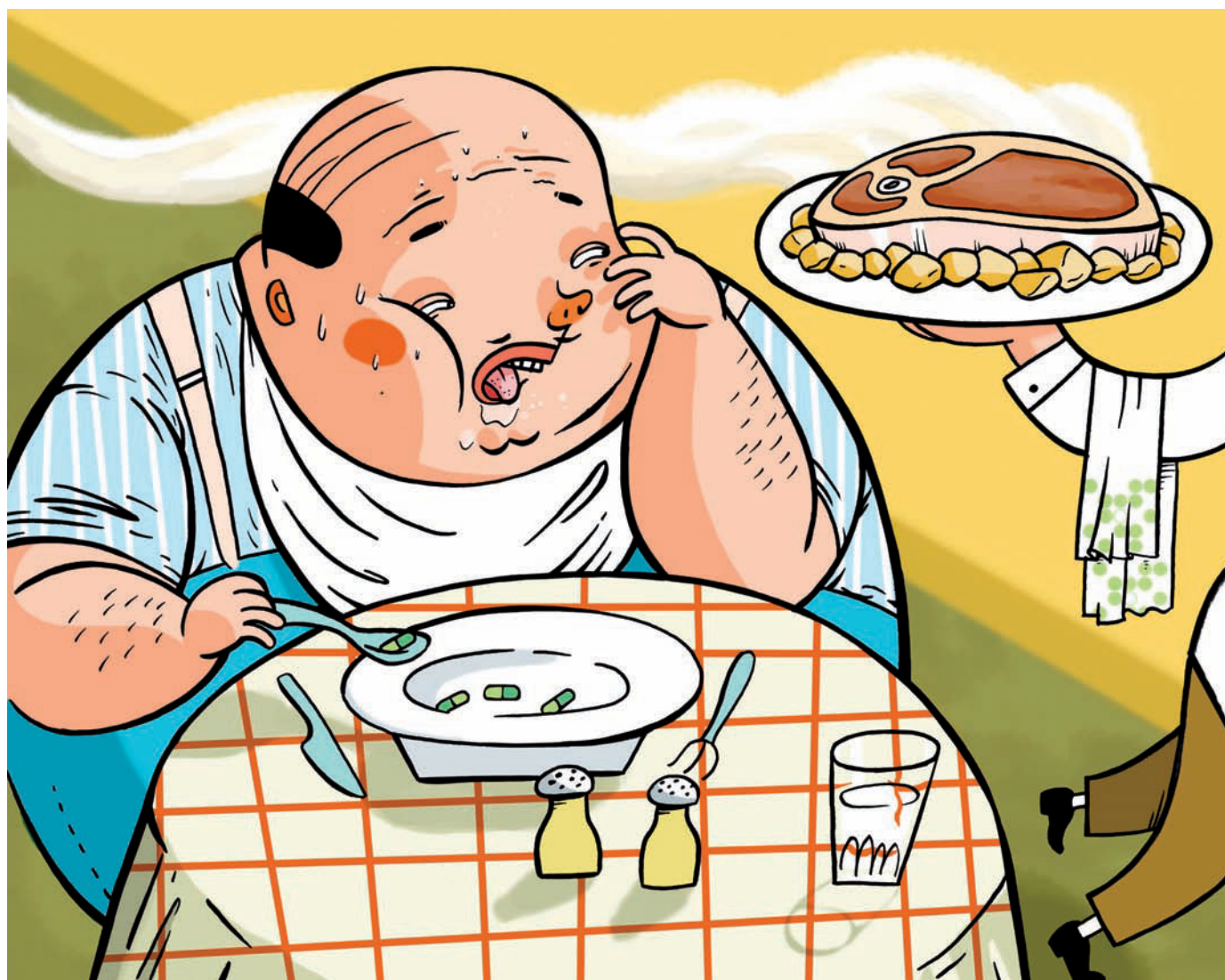


Terapia farmacológica de la obesidad

MANUELA-BELÉN SILVEIRA RODRÍGUEZ Y RAFFAELE CARRARO CASIERI
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.



Roger Ballabrera

- La terapia farmacológica, asociada al tratamiento dietético-comportamental, está indicada cuando el índice de masa corporal es igual o superior a 30 kg/m^2 , o a 27 kg/m^2 si coexisten otras enfermedades o factores de riesgos metabólicos y cardiovasculares.
- Actualmente, hay, en España, 2 fármacos específicos para el tratamiento de la obesidad: el orlistat y la sibutramina.
- El orlistat inhibe las lipasas enteropancreáticas y reduce, así, la absorción intestinal de la grasa ingerida hasta en un 30%.
- La sibutramina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, noradrenalina y, parcialmente, de dopamina, que genera un efecto anorexígeno y un aumento leve de la termogénesis.
- El sistema endocanabinoide, involucrado en los mecanismos de recompensa por la ingesta y en diversos procesos metabólicos por medio del receptor CB-1, se configura como una nueva diana terapéutica para el tratamiento de la obesidad.

La obesidad puede definirse como un exceso de tejido adiposo con repercusiones patológicas. Un buen estimador de la cantidad de grasa corporal, de fácil aplicación en la práctica clínica, es el índice de masa corporal (IMC, el cociente entre el peso corporal en kilogramos y la talla al cuadrado, en metros cuadrados) que posee el valor añadido de correlacionarse positivamente con la morbimortalidad, especialmente cuando alcanza valores superiores a 30 (obesidad).

Además, la circunferencia de la cintura¹, medida colocando horizontalmente la cinta métrica a la altura del borde superior de la cresta ilíaca, permite valorar, con mayor precisión, el riesgo cardiovascular del paciente obeso, debido a la asociación existente entre el incremento del tejido adiposo visceral, independientemente del IMC, y la aparición de una constelación de anomalías metabólicas¹ (dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial y alteración del metabolismo hidrocarbonado).

Fundamentos del tratamiento de la obesidad. Indicaciones del tratamiento farmacológico

El exceso ponderal se cuantifica y clasifica¹ en diversos grados de sobrepeso y obesidad mediante el IMC (tabla 1). Su tratamiento se basa en la aplicación de medidas dietéticas, acciones promotoras de la actividad

física y cambios en el estilo de vida. Las indicaciones de asociación de fármacos, establecidas en España por la SEEDO¹, son: IMC ≥ 27 kg/m² si coexisten otras enfermedades o factores de riesgo cardiometabólicos (tabla 1) o, independientemente de su presencia, un IMC ≥ 30 kg/m², tras comprobar la ausencia de respuesta ponderal adecuada a los 6 meses de tratamiento dietético-comportamental.

Actualmente, sólo 2 fármacos para el tratamiento de la obesidad están aprobados en España: el orlistat y la sibutramina. En el pasado del tratamiento farmacológico de la obesidad, aparecen tanto sustancias de limitada efectividad como otras causantes de graves efectos adversos. Tal es el caso de la fenfluramina y la dexfenfluramina, estimulantes de la liberación de serotonina y, a la vez, inhibidores de su recaptación presináptica, cuyo uso se asoció a la aparición de casos de hipertensión pulmonar y de alteraciones irreversibles de las válvulas cardíacas, que obligó a la retirada de ambas en 1997.

Orlistat

El orlistat o tetrahidrolipstatina (Xenical[®], Roche), derivado hidrogenado de la lipostatina producida por *Streptomyces toxytricini*, es un inhibidor enzimático selectivo de las lipasas enteropancreáticas, capaz de reducir la hidrólisis de los triglicéridos a monoglicéridos y ácidos grasos, disminuyendo hasta en un 30% la absorción intestinal de la grasa alimentaria ingerida. La

Tabla 1. Clasificación del grado del exceso ponderal, circunferencia de cintura y comorbilidades mayores

Clasificación del exceso ponderal ^a	IMC (kg/m ²)	Circunferencia de cintura de riesgo (cm)	Comorbilidades
Sobrepeso 1	≥ 25 y < 27	Varón $\geq 102^b$ (94 ^c); Mujer $\geq 88^b$ (80 ^c)	Con riesgo absoluto muy alto Enfermedad cardiovascular/aterosclerótica Diabetes mellitus tipo 2 Apnea del sueño Otros factores de riesgo Tabaquismo Hipertensión arterial Hipercolesterolemia Disminución del colesterol HDL Alteración de la glucemia en ayunas (≥ 100 mg/dl) Historia familiar (primer grado) de muerte súbita o de origen cardiovascular prematura (≤ 55 años en varones y/o 65 años en mujeres) Edad: ≥ 45 años en varones y 55 en mujeres (o posmenopáusica) Otros: sedentarismo, elevación de los triglicéridos
Sobrepeso 2	≥ 27 y < 30		
Obesidad 1	≥ 30 y < 35		
Obesidad 2	≥ 35 y < 40		
Obesidad 3 (mórbida)	≥ 40 y < 50		
Obesidad 4 (supermórbida o extrema)	≥ 50		

^aConsenso de la Sociedad Española para el estudio de la Obesidad (SEEDO) 2000.

^bNational Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.

^cInternational Diabetes Federation 2005.

HDL: lipoproteínas de alta densidad.

posología es una cápsula de 120 mg, administrada con cada una de las comidas principales.

Recientemente, se han publicado varios metaanálisis²⁻⁵ que demuestran un efecto estadísticamente significativo frente a placebo en cuanto a pérdida de peso con su empleo a largo plazo (cerca del 3% más) y la mejoría de otros factores de riesgo cardiovascular, especialmente con referencia al colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad y al metabolismo hidrocarbonado. En el estudio XENDOS⁶ se detectó una incidencia de diabetes mellitus tipo 2 a los 4 años un 37% menor en el grupo que recibió orlistat frente a placebo (el 45% menor en el subgrupo que presentaba intolerancia a los hidratos de carbono al inicio del estudio).

Los efectos adversos, contraindicaciones y precauciones para su empleo se recogen en la tabla 2.

Sibutramina

La sibutramina o clorhidrato de sibutramina monohidrato (Reductil[®], Abbott) es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina y de la noradrenalina, con cierta capacidad de bloquear también la recaptación de la dopamina⁷, que induce

una reducción del apetito y un aumento leve de la termogénesis. Se administra, por vía oral, en una única dosis diaria de 10 o 15 mg.

En un metaanálisis⁵, los pacientes en tratamiento con sibutramina perdieron, aproximadamente, un 4,5% de peso más frente al grupo control. En algunos estudios, se ha encontrado una leve mejoría del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad y los triglicéridos. En ensayos frente a placebo, que incluyeron fase de mantenimiento^{8,9}, la pérdida de peso fue mayor en el grupo de sibutramina, entre 4 y 6 kg.

Los efectos adversos, contraindicaciones y precauciones para su empleo se recogen en la tabla 2.

Nuevas perspectivas farmacológicas en el tratamiento de la obesidad

El aparato digestivo, el tejido adiposo y el sistema nervioso central (SNC) establecen una compleja interacción destinada al mantenimiento de la homeostasis energética. Diversas células enteroendocrinas, a lo largo del aparato digestivo,

Tabla 2. Efectos adversos, contraindicaciones, interacciones, incompatibilidades y precauciones de empleo de orlistat y sibutramina

	Orlistat	Sibutramina
Efectos adversos	Evacuaciones oleosas, sobreproducción de gases intestinales, urgencia fecal y manchado y/o incontinencia fecal	Aumento de la presión arterial sistólica y/o diastólica (aproximadamente 2 mmHg), incremento de la frecuencia cardíaca (entre 4 y 6 latidos por minuto), palpitaciones, insomnio, estreñimiento, náuseas, sequedad de boca, cefalea y ansiedad
Contraindicaciones	Síndromes de malabsorción, colestasis, lactancia y embarazo	Hipertensión arterial mal controlada, arritmias, enfermedad isquémica cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva; hipertiroidismo; alteraciones psiquiátricas, trastornos del comportamiento alimentario, antecedentes de trastornos por abuso de sustancias adictivas; insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática grave, hipertrofia prostática benigna, feocromocitoma, glaucoma de ángulo cerrado; menores de 18 años, mayores de 65 años; embarazo y lactancia
Interacciones e incompatibilidades	Ciclosporina, acarbosa, anticoagulantes orales (monitorizar), amiodarona	Agentes serotoninérgicos (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, litio, opiáceos, etc.), agonistas de serotonina (sumatriptán y similares), fármacos que aumenten el riesgo de síndrome serotoninérgico (venlafaxina, trazodona, nefadodona, dextrometorfano, tramadol, etc.), tratamiento en las 2 semanas previas con IMAO y fármacos que puedan aumentar la frecuencia cardíaca (descongestivos, antitusígenos y antialérgicos)
Precauciones de empleo	Ocasionalmente, déficit de vitaminas liposolubles (valorar empleo de suplementos vitamínicos)	Fármacos inductores o inhibidores de CYP3A4, antidepresivos tricíclicos, la hierba de San Juan (hipérico) disminuye los efectos de la sibutramina
Comentario	Aprobado su uso en la Unión Europea en mayores de 12 años	

IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa.

Tabla 3. Principales moléculas endógenas implicadas en la regulación de la ingesta

	Orexígenas	Anorexígenas
Sistema nervioso central (núcleo arcuato y otras áreas)	NPY, AgRP, orexinas, MCH, galanina, prolactina, GR, endorfinas, endocannabinoides	CART, POMC, alfa-MSH, CRH, CART, neurotensina, oxitocina, vasopresina, hCG, TRH, dopamina, noradrenalina, serotonina, encefalinas, TNF, factor neurotrófico ciliar
Aparato digestivo	Ghrelin, orexinas	GLP-1, PP, PYY, CCK, amilina, leptina*, insulina, homólogos de bombesina, apo A-IV, oxintomodulina y somatostatina

*La leptina se produce en fundus gástrico, placenta y, sobre todo, en tejido adiposo.
 AgRP: péptido agouti-relacionado; apo A-IV: apoproteína A-IV; CART: transcrito regulado por cocaína y anfetamina; CCK: colecistoquinina; CRH: hormona liberadora de corticotropina; GHRH: hormona liberadora de hormona de crecimiento; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; hCG: gonadotropina coriónica humana; MCH: hormona concentradora de melatonina; MSH: hormona estimuladora de los melanocitos; NPY: neuropéptido Y; TRH: hormona liberadora de tirotrina; POMC: proopiomelanocortina; PP: polipéptido pancreático; PYY: péptido tirosina-tirosina; TNF: factor de necrosis tumoral.

producen numerosos péptidos codificadores de señales orexígenas o anorexígenas que, junto con otras señales periféricas procedentes del tejido adiposo (leptina, adiponectina), alcanzan ciertas áreas del SNC implicadas en el control del apetito y la saciedad (núcleos paraventricular e infundibular o arcuato) (tabla 3). El progresivo conocimiento de estos circuitos abre un camino hacia la síntesis de nuevas moléculas destinadas al tratamiento de la obesidad. En concreto, la manipulación farmacológica del sistema endocanabinoide, mediante el bloqueo selectivo de los receptores tipo 1 (CB-1), localizados en el SNC y en diversos tejidos periféricos (tejido adiposo, tracto gastrointestinal, músculo), origina un efecto anorexigénico, al disminuir el deseo por la comida palatable y generar señales saciantes en el ámbito gastrointestinal, así como una mejoría del perfil de riesgo cardiovascular, mediada por el incremento del consumo de glucosa en el ámbito muscular, el estímulo de la síntesis de adiponectina y la inhibición de la lipogénesis. El rimonabant, un bloqueador selectivo del receptor CB-1, en fase de ensayo clínico en humanos, se vislumbra como otra opción farmacológica adicional en el tratamiento de la obesidad y las anomalías metabólicas asociadas (insulinorresistencia, dislipidemia aterogénica, alteración del metabolismo hidrocarbonado)¹⁰.

Conclusiones

La obesidad es una enfermedad crónica de alta prevalencia e incidencia ligada a un aumento de la morbimortalidad. El tratamiento convencional (restricción calórica, incremento de la actividad física) ha demostrado una efectividad limitada. La incorporación de fármacos (orlistat, sibutramina) a la terapia dietético-comportamental permite alcanzar mejores resultados. El progresivo conocimiento de las señales periféricas y los circuitos centrales involucrados en la regulación del apetito, la ingesta y la homeostasis energética permitirá desarrollar fármacos específicos para el tratamiento de la obesidad y las anomalías metabólicas asociadas.

Bibliografía



● Importante ● Muy importante

■ Metaanálisis
 ■ Ensayo clínico controlado

- Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Consenso SEE-DO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Nutrición y Obesidad*. 2000;3:285-99.
- Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2005;142:532-46.
- Hutton B, Fergusson D. Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: a systematic review of randomized clinical trials. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1461-8.
- Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004094.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004094.pub2.
- Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Lau J. Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD004096.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004096.pub2.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27:155-61.
- McNelly W, Goa KL. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs*. 1998;56:1093-124.
- James P, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity, Reduction and Maintenance. *Lancet*. 2000;356:2119-25.
- Hauner H, Meier M, Wendland G, Kurscheid T, Lauterbach KW, for the S.A.T. study group. Weight reduction by sibutramine in obese subjects in primary care medicine: The S.A.T. study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24 Suppl 1: S100.
- Despres JP, Lemieux I, Almeras N. Contribution of CB-1 blockade to the management of high-risk abdominal obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30 Suppl 1:S44-52.