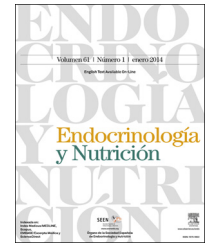


Endocrinología y Nutrición

www.elsevier.es/endo



EDITORIAL

Tratamiento farmacológico de la obesidad en Europa: a la espera de la llegada del mirlo blanco



Pharmacological treatment of obesity in Europe: Waiting for the arrival of the white blackbird

Miguel A. Rubio

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Recibido el 9 de noviembre de 2014; aceptado el 10 de noviembre de 2014

Para reducir el impacto de las comorbilidades asociadas a la obesidad es necesario perder al menos un 5% del peso corporal. Con las estrategias de cambios en el estilo de vida este objetivo es alcanzable en pocos meses, pero la recuperación del peso a largo plazo suele ser la norma para la mayoría de los pacientes¹. Mantener el peso perdido es uno de los desafíos más difíciles de conseguir en el contexto de una situación biológica y ambiental desfavorable, por lo que es necesario contar con tratamientos adyuvantes para estas situaciones.

El tratamiento farmacológico de la obesidad no ha seguido una trayectoria de innovación paralela al incremento desmesurado de la obesidad en el mundo en los últimos 20 años². Es más, la reiterada suspensión de fármacos a lo largo de la historia por efectos secundarios ha hecho que la vigilancia de las agencias reguladoras sea mucho más exquisita a la hora de aprobar un nuevo fármaco indicado para la obesidad que para cualquier otra enfermedad.

En la estrategia terapéutica de la obesidad, el empleo de fármacos debe ocupar un lugar destacado entre los tratamientos basados en los cambios del estilo de vida (5-10% de pérdida de peso) y la cirugía bariátrica (20-30% de pérdida

ponderal). Por ello, la *Food and Drug Administration* (FDA) razona que para que un fármaco sea considerado efectivo para el tratamiento de la obesidad debe cumplir las siguientes características: a) una diferencia de peso respecto a un placebo > 5% al finalizar un año de tratamiento, y b) que el porcentaje de sujetos que pierdan más de un 5% de peso alcance al menos al 35% de los casos respecto al placebo. La ausencia de tratamientos farmacológicos que cubran ese hueco terapéutico está permitiendo la aproximación de técnicas endoscópicas o de la cirugía bariátrica en obesidad grado 1 como alternativas terapéuticas³, no exentas por otro lado de complicaciones y efectos secundarios aún mayores si cabe que los ocasionados por los fármacos que no se atreven a comercializar. También el empleo fuera de indicación de ficha técnica de fármacos no aprobados para la obesidad, pero que pueden propiciar una pérdida de peso significativa, está ganando terreno en esta ansiada necesidad de garantizar una pérdida de peso a medio y largo plazo.

Algunas organizaciones, con mayor o menor atino, han querido llamar la atención para que se aprueben fármacos para la obesidad aunque tengan algunos efectos secundarios. En EE.UU., *The Obesity Care Continuum* (OCC), representados por *The Obesity Society* (TOS), *the Obesity Action Coalition* (OAC), *the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery* (ASMBS) y *the American Diabetic*

Correo electrónico: marubioh@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2014.11.002>

1575-0922/© 2014 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Association (ADA), han expresado reiteradamente su preocupación por la postura de la FDA en la toma de decisiones respecto a las exigencias de seguridad de los fármacos para la obesidad que no se toman de manera semejante con otros fármacos. En Europa, las declaraciones de la *European Association for the Study of Obesity* (EASO) han tenido escasas o ninguna repercusión sobre los dictámenes de la *European Medicines Agency* (EMA) respecto a los fármacos que se han presentado para su evaluación y aprobación en Europa, cuando previamente habían sido autorizadas por su agencia homóloga en EE.UU. Esta es una dinámica frecuente entre agencias, donde fármacos que se aprueban allá no lo son en Europa y viceversa, pese a que los expedientes presentados son los mismos a un lado y otro del Atlántico.

Orlistat, aprobado en 1988, es el único fármaco que permanece en nuestras estanterías con la indicación de tratamiento de la obesidad en Europa. Su mecanismo de acción, que se relaciona con la inhibición de las lipasas gástricas y pancreáticas, reduce la absorción de la grasa ingerida en un 30%. En la práctica, los pacientes reducen su ingesta de grasa para evitar los incómodos efectos secundarios de las diarreas oleosas. Diferentes metanálisis han mostrado un efecto pequeño pero sostenido de pérdida de peso, con una diferencia de 2,9 kg respecto a placebo, contribuyendo a mejorar algunas comorbilidades asociadas a la obesidad o en la prevención de la diabetes mellitus⁴.

Tras varios años sin aprobarse ningún nuevo fármaco, en 2012 la FDA sancionó 2 nuevos fármacos para el tratamiento de la obesidad: lorcaserina (un agonista serotoninérgico selectivo para el subtipo 5HT2c) y la combinación a dosis bajas y medias de fentermina/topiramato, un agente simpatomimético y un antiepiléptico con acciones anorexígenas, con un recorrido mayor de experiencia en monoterapia.

Lorcaserina (Belviq®) tiene un mecanismo inhibidor del apetito, de acción central, parecido al ejercido por fenfluramina y dexfenfluramina, solo que no parece afectar a las válvulas cardíacas (ligadas a los receptores 5HT2, subtipos A y B) y que fueron motivo de retirada de estos 2 fármacos. La tolerabilidad y eficacia de lorcaserina se basa en 3 ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo de 52 semanas de duración (estudios BLOSSOM, BLOOM y BLOOM-DM), donde una dosis de 20 mg/día consigue una pérdida moderada de peso extra en un 2,9-3,6% respecto a placebo, con un 47% de sujetos que superan una pérdida ponderal > 5%^{5,6}. En cambio, sus efectos secundarios son leves (sequedad de boca, cefaleas, mareos, náuseas), bien tolerados por los pacientes y sin evidencias hasta ahora de asociación con enfermedad valvular cardíaca. Es muy importante identificar a los sujetos respondedores a la lorcaserina, ya que el coste del fármaco se estima en 1.500 \$ al año o unos 265 \$/kg perdido. Aquellos sujetos que pierden > 5% a las 12 semanas de seguimiento, obtienen mayores pérdidas de peso a las 52 semanas (-10,6 kg, elevándose a un 85,5% los pacientes que superan una pérdida ponderal > 5% al finalizar el año)⁷.

Lorcaserina fue presentado a la EMA y rechazada su comercialización el 30 de mayo de 2013, considerando que la pérdida de peso era modesta y los riesgos superaban a los beneficios esperados; en concreto señalaron los expertos que no puede descartarse una acción sobre los receptores serotoninérgicos 5HT2A/B, con riesgo para las válvulas cardíacas o a la aparición de un síndrome serotoninérgico, o de síntomas depresivos; también quedaría por resolver

la potencial carcinogenicidad demostrada en animales en casos de cáncer de mama, células escamosas, schwannoma y astrocitoma.

La asociación de fentermina/topiramato (Qsymia®) se aprobó por la FDA en julio de 2012. Fentermina es un fármaco noradrenérgico que se utiliza en EE.UU. desde 1956 como un agente inhibidor del apetito (15-30 mg/día) para ser usado en obesidad durante periodos inferiores a 12 semanas; topiramato fue aprobado en 1996 para el tratamiento de las crisis comiciales parciales y a partir de 2004 para la profilaxis de la migraña. Su mecanismo de acción es complejo pero parece que sus acciones sobre el apetito se relacionan con la inhibición de receptores de glutamato y la activación del GABA. La idea de esta combinación es emplear dosis muy inferiores a las habituales con la finalidad de potenciar sus efectos y disminuir sus efectos secundarios. Así, los ensayos clínicos con Qsymia® se han realizado con dosis bajas de la combinación 3,75 mg de fentermina y 23 mg de topiramato (3,75/23), una dosis media de 7,5/46 mg y una dosis alta de 15/92 mg, indicada en aquellos pacientes que no alcancen una meta de pérdida de peso con las dosis inferiores. En los diferentes estudios aleatorizados doble ciego con placebo en fase III realizados (EQUIP, CONQUER y SEQUEL), los porcentajes de pérdida de peso fueron: para placebo -1,6%; fentermina/topiramato dosis bajas -5,1%, dosis media -7,1% y dosis altas -10,9% (análisis por intención de tratar)⁶. Los efectos secundarios reúnen características de los 2 fármacos empleados: sequedad de boca, parestesias, somnolencia, ansiedad, aumento de 1-3 lpm en la frecuencia cardíaca, pero sin evidencia de incremento en síntomas de depresión. Al igual que sucede con lorcaserina, se recomienda que aquellos pacientes que no alcancen una pérdida de peso > 5% a las 12 semanas de seguimiento abandonen el tratamiento porque el precio de este fármaco es igualmente oneroso; unos 2.220 \$/año o 180 \$/kg perdido.

Tras la presentación de los expedientes de esta combinación en Europa, la EMA ha rechazado hasta en 2 ocasiones su comercialización (18 de octubre de 2012 y 21 de febrero de 2013) argumentando que los beneficios no superaban los riesgos de su utilización. Por un lado, porque la seguridad cardiovascular de fentermina a largo plazo no había sido aprobada (aumentos de 1-3 lpm); por otro, tampoco se ha demostrado a largo plazo los posibles efectos deletéreos neuropsiquiátricos y cognitivos con el empleo de topiramato o la posible teratogenicidad (labio leporino) en mujeres gestantes que tomen topiramato. Aunque se sugirió poner un aviso de precaución en el envase del fármaco o incluso aconsejar un visado de inspección médica para controlar su prescripción, las autoridades reguladoras siguieron manteniendo su informe pericial inicial.

En septiembre de 2014 la FDA aprueba un tercer fármaco para el tratamiento de la obesidad con la combinación de naltrexona/bupropion de liberación sostenida (Contrave®). Bupropion es un fármaco con acción inhibidora de norepinefrina y dopamina que se utiliza en la deshabituación tabáquica y como agente antidepressivo. Se asocia naltrexona para permitir prolongar la acción anorexígena de la α -MSH sobre los receptores de melanocortina. La administración combinada de bupropion (360 mg) y naltrexona (16 o 32 mg) en un ensayo clínico en fase III (estudio *Contrave Obesity Research* [COR]) de 56 semanas en 1.742 pacientes

con obesidad logró pérdidas de peso del 1,3% (placebo), del 5% (16 mg naltrexona) y del 6,1% (32 mg naltrexona); un 42% de los pacientes consiguieron alcanzar una pérdida > 5% del peso corporal respecto al 17% del grupo placebo⁸. Los efectos secundarios más destacables fueron cefalea, sequedad de boca, mareos, náuseas, vómitos y estreñimiento. El fármaco se comercializará con algunas advertencias para que no sea utilizado en pacientes con antecedentes de depresión, ideación suicida, crisis comiciales, adicción a drogas o alcohol, hipertensión arterial no controlada o arritmias. De hecho, debido al posible incremento de la presión arterial y la frecuencia cardiaca, está en marcha un estudio de seguridad cardiovascular, iniciado en 2012 (*The Light Study*), que incluye a 8.900 pacientes con un seguimiento a 5 años.

En octubre de 2013 se presentaron los expedientes ante el comité de la EMA para su posible comercialización en Europa, pero numerosos clínicos reflexionan que, siguiendo los esquemas anteriores, su comercialización en Europa será difícil.

También en septiembre de 2014, el panel asesor de la FDA aprobó por 14 votos a favor y uno en contra someter a consideración del comité evaluador la indicación de liraglutida 3 mg (Saxenda®) para el tratamiento de la obesidad, apoyados por la experiencia del fármaco en diabetes y por el estudio de seguridad cardiovascular en marcha (estudio *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* [LEADER]). En los ensayos en fase III realizados con liraglutida 3, que incluyen a 5.344 pacientes, se aprecia un promedio de pérdida de peso a 56 semanas en no diabéticos del 8% (vs. placebo 2,6%; datos por intención de tratar), alcanzando en el 63,5% de los casos una pérdida de peso > 5% (26,6% para placebo)^{9,10}. Lo interesante de este fármaco es que carece de efectos secundarios centrales y su tolerancia tiene que ver con síntomas gastrointestinales, generalmente transitorios (náuseas, vómitos, o diarrea), lo que favorece unas bajas tasas de abandono del tratamiento (29%). Quedan algunas dudas por contestar como es la mayor frecuencia de pancreatitis aguda y colelitiasis en los pacientes tratados con liraglutida, el incremento de la frecuencia cardiaca en 1-3 lpm, y un mayor número –no significativo– de algunas neoplasias de tiroides y de mama en el grupo tratado con liraglutida.

La obesidad es responsable de cientos de miles de muertes cada año, con unos elevados costes médicos directos e indirectos (absentismo y pérdida de productividad), por lo que las estrategias de prevención y tratamiento son medidas urgentes que no pueden seguir esperando. Como afirmaba recientemente Herman Toplak, presidente electo de la EASO, en la sesión de apertura del pasado congreso de dicha Sociedad, «no podemos solventar el problema de la obesidad mediante la cirugía; sabemos que las terapias basadas en los cambios del estilo de vida fracasan en el 80-90% de los pacientes; y debido a que estamos viviendo en un ambiente difícil, necesitamos fármacos». Los pacientes norteamericanos pueden disponer ahora de al menos 3 fármacos para el tratamiento de la obesidad, 2 de ellos (lorcaserina y la combinación de fentermina/topiramato) con 2 años de experiencia poscomercialización sin notificaciones de efectos adversos graves. En Europa, la EMA coloca el listón más alto que en EE.UU. para la vigilancia de estos fármacos, en particular desde que se suspendió la comercialización de sibutramina en enero de 2010, tras más de 10 años

de experiencia, y en función de los resultados del estudio clínico *Sibutramine Cardiovascular Outcome trial* (SCOUT) realizado en más de 10.000 pacientes con elevado riesgo cardiovascular durante 6 años¹¹. Se apreció un incremento del 16% del riesgo cardiovascular (hazard ratio 1,161; IC 95% 1,029-1,311), a expensas de un aumento de la incidencia de infarto de miocardio e ictus no mortales, pero no de mortalidad global. A pesar de que los pacientes participantes en el ensayo clínico no eran candidatos habituales a recibir sibutramina por estar fuera de indicación de la ficha técnica, el informe final del Comité de Medicamentos de uso Humanos de la EMA consideró que «esos resultados eran relevantes para suspender el medicamento porque el beneficio-riesgo era desfavorable para sibutramina, teniendo en cuenta que los pacientes con sobrepeso suelen tener mayor riesgo cardiovascular y que este puede ser difícil de identificar». La consternación de los profesionales por esa decisión tan particular al incluir a todos los obesos en el mismo paraguas de riesgo cardiovascular que los sujetos del estudio sigue siendo motivo de polémica.

El horizonte para combatir la obesidad con fármacos en nuestro medio sigue estando borroso. Por un lado estamos en desventaja con EE. UU. respecto a la oferta de fármacos disponibles para tratar la obesidad, pero es que si no cambia la política de financiación de los sistemas sanitarios europeos, aun disponiendo de un amplio abanico farmacológico, solo unos pocos pacientes con elevado poder adquisitivo podrán beneficiarse de estos nuevos medicamentos. En consecuencia no es de extrañar que podamos vislumbrar que esa ansiada realidad reivindicativa pueda convertirse en quimera.

Conflictos de intereses

El autor ha recibido honorarios por conferencias y/o asesoramientos de Abbott, Astra-Zeneca, Lilly, Merck-Serono, MSD, Novo-Nordisk, Nestlé Healthcare, Nutricia, Sanofi y Vegenat.

Bibliografía

1. Middleton KM, Patidar SM, Perri MG. The impact of extended care on the long-term maintenance of weight loss: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Rev.* 2012;13:509–17.
2. Cabrerizo-García L, Ramos-Leví A, Moreno-Lopera C, Rubio-Herrera MA. Update on pharmacology of obesity: Benefits and risks. *Nutr Hosp.* 2013;28 Suppl 5:121–7.
3. Busetto L, Dixon J, de Luca M, Shikora S, Pories W, Angrisani L. Bariatric surgery in class I obesity: A position statement from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obes Surg.* 2014;24:487–519.
4. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: Updated meta-analysis. *BMJ.* 2007;335:1194–9.
5. Chan EW, He Y, Chui CSL, Wong AYS, Lau WCY, Wong ICK. Efficacy and safety of lorcaserin in obese adults: A metaanalysis of 1-year randomized controlled trials (RCTs) and narrative review on short-term RCTs. *Obes Rev.* 2013;14:383–92.
6. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: A systematic and clinical review. *JAMA.* 2014;311:74–86.
7. Smith SR, O'Neil PM, Astrup A, Finer N, Sanchez-Kam M, Fraher K, et al. Early weight loss while on lorcaserin, diet and exercise as a predictor of week 52 weight-loss outcomes. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22:2137–46.

8. Caixàs A, Albert L, Capel I, Rigla M. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: Review of the data to date. *Drug Des Devel Ther.* 2014 Sep 18;8:1419–27.
9. Astrup A, Rössner S, van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al., NN8022-1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2009;374:1606–16.
10. Lean ME, Carraro R, Finer N, Hartvig H, Lindegaard ML, Rössner S, et al. Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond).* 2014;38:689–97.
11. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med.* 2010;363:905–17.