



20.º SIMPOSIO CIENTÍFICO OBESIDAD HOY

Tratamiento farmacológico de la obesidad

Miguel A. Rubio-Herrera^{a,*} y Carmen Moreno-Lopera^b

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Madrid, España

^bCentro de Salud Lucero, Madrid, España

Introducción

La historia de los fármacos para el tratamiento de la obesidad hasta ahora es la historia de un fracaso, porque ninguno de ellos ha sido capaz de demostrar una relación beneficio/riesgo favorable. Desde los extractos de hormonas tiroideas a finales del siglo XIX, pasando por la época dorada de anfetaminas en la década de los cuarenta y finalizando por otros fármacos con acción central, como sibutramina o rimonabant¹, los efectos secundarios han motivado su retirada sucesiva por las agencias reguladoras internacionales (tabla 1).

La situación actual del panorama del tratamiento de la obesidad es descorazonadora, porque no disponemos de fármacos que actúen en los mecanismos de control del apetito y/o gasto energético sin que sus efectos secundarios sean no-

tables y puedan contribuir a situaciones adversas para el paciente (riesgo cardiovascular o depresión-ideación suicida).

En esta búsqueda para encontrar fármacos que faciliten la mejor relación beneficio/riesgo, éstos deben proporcionar una pérdida de peso de entre el 10-15%, que es el hueco disponible entre los efectos de la combinación de dieta y ejercicio (5-10%) y los proporcionados con la cirugía bariátrica más elemental (20-30% de pérdida de peso). Por ello, la Food and Drug Administration (FDA) considera que para que un fármaco sea considerado efectivo para el tratamiento de la obesidad debe cumplir las siguientes características: *a)* una diferencia de peso significativa respecto a un placebo > 5% al finalizar 1 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, siendo esa diferencia estadísticamente significativa. Estas características dejan fuera de esta consideración a toda una gama de productos que se comercializan para controlar el peso, sin referencias contrastadas en la bibliografía, como *Garcinia cambogia*, ma-huang, té verde, *Hoodia*, plantas diuréticas y laxantes, extracto de alcachofa, fibras saciantes, etc.

Fármacos comercializados y empleados en casos de obesidad

Hoy en día disponemos en nuestro país de una serie de fármacos que se utilizan en obesidad, si bien su función no está siempre relacionada con el control del apetito y peso corporal.

Tabla 1 Fármacos anorexígenos empleados en obesidad y motivo de su retirada

Fármaco	Motivo de retirada
Dinitrofenol	Neuropatía y cataratas
Anfetaminas	Adicción, toxicidad sistema nervioso y cardíaco
Rainbow-pills	Muerte súbita
Aminorex	Hipertensión pulmonar
Fenfluramina y dexfenfluramina	Enfermedad valvular. Hipertensión pulmonar
Rimonabant	Depresión, riesgo de suicidio
Sibutramina	Enfermedad cardiovascular

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marubioh@gmail.com (M.A. Rubio Herrera).

Orlistat. Es un inhibidor de las lipasas gástrica y pancreática comercializado en 1998. Su mecanismo de acción se relaciona con la inhibición de la absorción de las grasas de la dieta en una proporción del 30%. Esta acción es motivo directo de sus conocidos efectos secundarios (flatulencia, aumento de deposiciones, heces grasientas, manchas oleosas, etc.), que no impiden que el paciente permanezca adherente al tratamiento². El tratamiento con orlistat conduce a una pérdida de peso en un 3% superior al placebo, contribuyendo a disminuir las comorbilidades metabólicas asociadas a la obesidad. Es el único fármaco actualmente vigente con indicación en ficha técnica de tratamiento de la obesidad, pero las alertas de 32 casos de daño hepático severo, junto a algunos casos de pancreatitis y cálculos renales de oxalatos, ha hecho disminuir su popularidad.

Fármacos anticomiciales (topiramato y zonisamida). De estos 2 fármacos, el topiramato ha sido el que más se ha utilizado. Topiramato es un fármaco cuyo mecanismo de acción es complejo, pues antagoniza los receptores del glutamato (AMPA) (agente orexígeno) y aumenta la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Además actúa inhibiendo la anhidrasa carbónica (responsable de las parestesias).

Debido a su efecto secundario de disminuir el apetito y el peso corporal se realizaron algunos ensayos clínicos a principios de la década de 2000, mostrando una diferencia promedio de unos 5 kg con respecto a placebo³, pero nunca se ha llegado a comercializar con esta indicación debido a los frecuentes efectos secundarios (parestesias, somnolencia, trastornos de atención), que pueden afectar hasta al 25% de los pacientes, siendo motivo de retirada del fármaco. Hoy en día parece más útil en el control de impulsos en pacientes con obesidad y trastorno por atracón, consiguiendo disminuir la frecuencia de estos episodios y, en consecuencia, proporcionando una importante disminución de peso.

Bupropion. Es un inhibidor de la captación de noradrenalina y dopamina que se utiliza ampliamente en la deshabituación del tabaco; también ha demostrado su efectividad como agente antidepressivo. Debido a su acción central se hicieron algunos ensayos en obesidad, con una respuesta moderada (3-4 kg) respecto a placebo, pero tampoco se ha comercializado con esta indicación⁴.

Fármacos en estudios fase III

El listado de fármacos y de combinaciones en estudio en fases preclínicas es importante (tabla 2), pero hasta ahora ninguno de ellos ha conseguido ubicarse con cierta seguridad como para ser aprobado con las estrictas normas impuestas por las agencias reguladoras, lo cual ha sido motivo de editoriales y posicionamientos de sociedades científicas, por el nivel de exigencia requerido a estos potenciales fármacos para su aprobación. A continuación se exponen algunos ejemplos.

Lorcaserina (Belviq®). Es un agonista del receptor de serotonina muy específico del subtipo 5HT_{2c} implicado en la inhibición de la vía anorexígena a través de la estimulación de neuronas productoras de proopiomelanocortina (POMC). A diferencia de otros fármacos serotoninérgicos (dexfenfluramina, fenfluramina), lorcaserina no tendría efectos a ni-

vel valvular o de hipertensión pulmonar, lo cual supone una gran ventaja; sin embargo, su efectividad moderada sobre la pérdida de peso (3,3% de diferencia con respecto a placebo)⁵ y la posibilidad no aclarada de incremento de carcinogenicidad en animales de experimentación fueron motivos para que la FDA no aprobase su comercialización en octubre de 2010. Sin embargo, tras aportar nuevas evidencias, el fármaco ha sido aprobado en EE.UU. en junio de 2012.

Tesofensina. Es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, dopamina y serotonina, que se emplea a dosis elevadas en el tratamiento del Parkinson. Un único ensayo en fase II publicado en 2008 demostró que la dosis de 0,5 mg durante 24 semanas produjo una disminución del 9% del peso corporal, mayor que placebo, con escasa pérdida de seguimiento de pacientes (21%)⁶. Los efectos secundarios más importantes son los derivados de su acción central: sequedad de mucosas, estreñimiento, insomnio, intranquilidad. Estamos a la espera de nuevos ensayos en fase III.

Liraglutida. Es un fármaco agonista del receptor de GLP-1 comercializado para el tratamiento de la diabetes mellitus. Con las dosis habituales de 1,2-1,8 mg, además de controlar la glucemia, liraglutida disminuye el peso corporal alrededor del 5% debido a sus acciones anorexígenas a nivel central y retrasando el vaciamiento gástrico. Ensayos con dosis superiores, 3 mg/día, en un estudio en fase III en obesidad, produjo una disminución del 9% del peso inicial⁷. Sólo las náuseas y vómitos en las primeras semanas de tratamiento suponen un inconveniente para algunos pacientes. Liraglutida debe administrarse por vía subcutánea diariamente, por lo que se están desarrollando formulaciones prolongadas (semanal o mensual) para mayor comodidad del paciente.

Combinación de bupropión y naltrexona. La idea de combinar ambos fármacos es que el bupropión es capaz de estimular las neuronas POMC que, a su vez, liberan la hormona estimulante de melanocitos (α -MSH) que se une a los receptores hipotalámicos MC-4 (melanocortina-4) con acción anorexígena. Las neuronas POMC simultáneamente liberan una β -endorfina que actúa sobre los receptores opiáceos-mu. La β -endorfina reduce la liberación de α -MSH desde las neuronas POMC por un mecanismo de control retroalimentado. La naltrexona bloquearía esta acción de *feedback* de la endorfina, prolongando así la acción anorexígena de la α -MSH.

La administración combinada de bupropión (360 mg) y naltrexona (16 o 32 mg) en un ensayo clínico en fase III (estudio Contrave Obesity Research) de 56 semanas en 1.742 pacientes con obesidad, produjo pérdidas de peso de -1,3% (placebo), -5% (16 mg naltrexona) y -6% (32 mg naltrexona)⁸. Los efectos secundarios más destacables fueron: cefalea, sequedad de boca, mareos, náuseas, vómitos, estreñimiento. En febrero de 2011, la FDA consideró que era necesario que Contrave realizase estudios de tamaño y duración suficiente sobre riesgo cardiovascular donde se demostrase una clara relación beneficio/riesgo. Dada la moderada efectividad del fármaco sobre el peso y el coste de la realización de un ensayo a largo plazo para descartar incremento del riesgo cardiovascular, no se prevé continuar con este desarrollo.

Combinación de fentermina y topiramato (Qsymia®). Fentermina es un fármaco adrenérgico, de liberación central de

Tabla 2 Ejemplos de potenciales agentes antiobesidad

Agentes del sistema nervioso central que afectan a los neurotransmisores o canales iónicos	Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (bupropion) Inhibidores de la recaptación de noradrenalina (GW320659) Agonistas selectivos del receptor de serotonina 5HT 2c (lorcaserina) Fármacos antiepilépticos (topiramato, zonisamida) Algunos antagonistas dopaminérgicos (ecopipam)
Agentes que actúan sobre la señalización de leptina/insulina/centros hipotalámicos del apetito	Análogos de leptina Promotores del transporte y/o receptores de leptina Factor neurotrófico ciliar (axokine) Antagonistas NPY Antagonistas AgRP Promotores POMC Promotores CART Análogos de α -MSH Agonistas del receptor MC4 Agentes que afectan al metabolismo/actividad insulina (inhibidores PTP-1B, antagonistas receptores PPAR- γ , bromocriptina de acción corta [ergoset], agonistas de somatostatina [octreotido] y adiponectina/Acrp30 [famoxin, <i>fatty acid metabolic oxidation inducer</i>])
Agentes gastrointestinales	Agentes que incrementen la actividad de CCK y PYY Agentes que incrementen la actividad de GLP-1 (exenatida, liraglutida) Agentes que disminuyan la actividad de la ghrelina Amilina (pramlintida) Agentes que puedan incrementar el gasto energético basal Agonistas selectivos β -3 Homólogos de UCP Agonistas del receptor tiroideo
Otros agentes	Antagonistas de MCH Análogos de fitostanol Aceites funcionales P57 (agente anorexígeno derivado del cactus africano <i>Hoodia gordonii</i>) Inhibidores de la amilasa Fragmentos de hormona de crecimiento Análogos sintéticos de la DHEAS (fluasterona) Antagonistas de la actividad adipocitaria de la 11B-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 Agonistas del CRH Inhibidores de la carboxipeptidasa Inhibidores de la síntesis de ácidos grasos (cerulenina y C75) Indanonas/indanoles Aminosteroles (trodsquemina/trodulamina) Otros inhibidores de la lipasa gastrointestinal (cetlistat) Oleoil-estrona

α -MSH: hormona estimulante de melanocitos; Acrp30: *adipocyte complement-related protein de 30kDa*; AgRP: *agouti-related peptide*; alpha-MSH: *alpha-melanocyte-stimulating hormone*; CART: *cocaine and amphetamine regulated transcript*; CCK-A: colecistocinina-A; CRH: *corticotropin releasing hormone*; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato; DPP: dipeptidil peptidasa; GLP-1: *glucagon-like peptide-1*; MC4R: *melanocortin-4 receptor*; MCH: *melanin concentrating hormone*; NPY: neuropéptido Y; POMC: proopiomelanocortina; PPAR: *peroxisome proliferators activated receptors*; PTP: *protein-tyrosine phosphatase*; PYY: péptido YY3-36; UCP: *uncoupling protein*.

noradrenalina, comercializada para el tratamiento de la obesidad en Estados Unidos desde 1959 (más de 6 millones de prescripciones en 2009), y topiramato, aprobado en 1996 para el tratamiento de la epilepsia y en 2004 para la prevención de las migrañas.

La idea de esta combinación es emplear dosis muy inferiores a las habituales con la finalidad de potenciar sus efectos y disminuir los potenciales efectos secundarios. Así, los ensayos con Qsymia® se han realizado con dosis bajas, 3,75 mg de fentermina y 23 mg de topiramato (3,75/23), una dosis

media, 7,5/46, y una dosis alta, 15/92, indicada en los pacientes que no alcancen una meta de pérdida de peso con las dosis inferiores.

En los diferentes estudios en fase III realizados, los porcentajes de pérdida de peso han sido, como promedio: placebo -1,6%; Qsymia®, dosis bajas -5,1%, dosis media -7,1% y dosis altas -10,9% (análisis por intención de tratar); los completadores consiguieron porcentajes de pérdida de peso llamativos, -10% para dosis medias y del 14% para dosis altas, al cabo de 1 año de tratamiento^{9,10}.

Los efectos secundarios son los mismos que pueden presentarse por separado: sequedad de boca, estreñimiento, parestias, somnolencia, ansiedad, que disminuyen con el paso del tiempo. La tasa de abandonos es sólo del 31% con las dosis más altas de Qsymia®, una tasa alejada del 45-50% de otros ensayos con fármacos de acción central (sibutramina, lorcaserina, Contrave, etc.). También se ha podido verificar que la frecuencia de síntomas depresivos y la necesidad de nuevos tratamientos no son diferentes respecto al grupo placebo.

Una vez resueltos algunos problemas de inclusión de efectos secundarios en la ficha técnica de Qsymia®, la FDA consideró que esta combinación otorga una buena relación beneficio/riesgo para el tratamiento de la obesidad, siendo aprobada su comercialización en EE. UU. en julio de 2012.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Rubio MA, Gargallo M, Millán AI, Moreno B. Drugs in the treatment of obesity: sibutramine, orlistat and rimonabant. *Publ Health Nutr.* 2007;10:1200-5.
- 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.
- Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Canani LH, Azevedo MJ, Gross LJ. Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2011; 12:e338-47.
- Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes Res.* 2002;10:633-41.
- Fidler MC, Sánchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, et al; for the BLOSSOM Clinical Trial Group. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3067-77.
- Astrup A, Madsbad S, Breum L, Jensen TJ, Kroustrup JP, Larsen TM. Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;378:1906-13.
- Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al; on behalf of the NN8022-1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2009;374:1606-16.
- Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Gutta-auria M, Erickson J, et al; for the COR-I Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376: 595-605.
- Gadde M, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011; 377:1341-52.
- Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUENCE): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:297-308.