

Presente y futuro del tratamiento farmacológico de la obesidad

MÓNICA DÍAZ

Dirección para separatas:
Dra. Mónica Díaz
Jefa del Servicio de Hipertensión
Arterial del Hospital Pirovano
mony01@fibertel.com.ar

RESUMEN

La obesidad es un trastorno metabólico crónico que se caracteriza por la acumulación de tejido adiposo. El tratamiento basado en la dieta y el ejercicio es la indicación de elección; sin embargo, esto es insuficiente, dado que la cantidad de personas con sobrepeso y obesidad en las sociedades industriales aumenta constantemente, lo cual le confiere características de epidemia. Aun grados menores de obesidad producen un aumento de la morbimortalidad cardiovascular, con un gran costo sanitario y económico. En aquellos pacientes en los que el tratamiento no farmacológico haya fracasado y que presenten un IMC ≥ 30 o ≥ 27 kg/m² más dos factores de riesgo se debería contemplar el uso de fármacos antiobesidad. En la actualidad contamos con dos fármacos, el orlistat y la sibutramina, que están autorizados para el uso crónico en esta patología, asociados con la dieta y el ejercicio. Además, numerosas moléculas se encuentran en diferentes fases de investigación. El conocimiento de los múltiples y diferentes mecanismos que intervienen en la regulación del metabolismo nos permitirá no sólo conocer esta "enfermedad" sino tratarla adecuadamente.

REV ARGENT CARDIOL 2005;73:137-144.

Palabras clave

> Obesidad - Fármacos antiobesidad - Orlistat - Sibutramina - Rimonabant - Axokine - Topiramato

GENERALIDADES DE LA OBESIDAD

La obesidad es una *enfermedad* crónica, compleja, de etiología multifactorial, que afecta a un gran número de individuos, particularmente en los países occidentales. Se caracteriza por el aumento de los depósitos de tejido graso, resultado del desequilibrio entre el ingreso y el gasto de energía. (1) El mayor acceso a la comida con un alto contenido de grasas, al que se le suma el sedentarismo provocado por la aparición del automóvil, la televisión y la computadora, han convertido a las sociedades occidentales en conjuntos de individuos sedentarios que consumen una gran cantidad de alimentos con alto contenido de grasa y azúcares simples. Es probable que el sedentarismo sea el mayor responsable del gran aumento de la obesidad en el mundo occidental. Desde 1985 hasta nuestros días la obesidad ha aumentado el 75%; las dos últimas décadas del siglo anterior son las que mostraron el mayor crecimiento de esta patología a nivel mundial. Según datos actuales en los Estados Unidos, ha llegado a cifras alarmantes: aproximadamente el 64% de sus habitantes presenta sobrepeso y/u obesidad. La obesidad está próxima a superar al cigarrillo como causa evitable de muerte. La OMS estima que a nivel mundial actualmente mil millones de personas tienen sobrepeso, de las cuales 300 millones son obesas. Si consideramos por un instante las complicaciones generales, metabólicas y cardiovasculares que presentan los individuos con sobrepeso y obesidad comprenderemos el gran impacto sanitario y económico que tiene esta patología en la salud pública. (2) Este conjunto de datos provocó que en 1995 la OMS declarara epidemia a la obesidad y que en 1997 llamara la

atención acerca de los inmensos costos que esta patología acarrea en salud pública. En 1998, la (American Heart Association) (AHA) hizo referencia a la "falta de acción" vinculada al control de la obesidad y la reclasificó como un factor de riesgo mayor modificable para el desarrollo de enfermedad coronaria. En el mismo año, los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos publicaron por primera vez un algoritmo orientador para el tratamiento de la obesidad que incluye dieta, ejercicio, fármacos antiobesidad y cirugía. En 1999, el director de los CDC (Centers for Disease Control) manifestó que la epidemia de obesidad debe tratarse tan seriamente como cualquier epidemia provocada por un agente infeccioso.

COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD

Con diferentes matices, la obesidad es una enfermedad grave ligada a mayor morbilidad y mortalidad general y cardiovascular. Presenta complicaciones en casi todos los aparatos o sistemas, por ejemplo: 1) *respiratorias*: apnea del sueño, disnea, asma, síndrome de Pickwick, 2) *digestivas*: hígado graso, colestasis, reflujo gastroesofágico, hernias, 3) *musculoesqueléticas*: inmovilidad, osteoartritis, problemas de columna lumbosacra, 4) *metabólicas*: síndrome metabólico, diabetes tipo 2, 5) *cardiovasculares*: HTA, EC, embolia pulmonar, muerte súbita, HVI, insuficiencia cardíaca congestiva, ACV, 6) *renales*: la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal. Si bien la epidemia de obesidad debe ser tratada por médicos nutricionistas u "obesólogos", en la

práctica diaria los médicos cardiólogos estamos recibiendo en nuestros consultorios "la epidemia" de las complicaciones cardiovasculares y metabólicas de la obesidad. Por lo tanto, va a ser inevitable la necesidad de conocer esta enfermedad, su fisiopatología, sus complicaciones y su tratamiento.

TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Clásicamente, el primer escalón del tratamiento antiobesidad es lo que podríamos denominar cambios del estilo de vida, es decir, dieta, actividad física reglada y terapia conductual. La meta al inicio del tratamiento consiste en lograr en el término de 6 meses un descenso del 10% del peso corporal basal. Desafortunadamente, existen dos problemas con el paciente obeso que desea bajar de peso: a) la dificultad en lograr que el paciente se comprometa voluntariamente con un cambio en su estilo de vida y b) más importante aún, que una vez logrado un descenso determinado resulta muy difícil mantener ese nuevo peso, con porcentajes de "rebote", es decir, retorno al peso pretratamiento o incluso superarlo, del 61% al 86% a los 2,5 y 3,5 años y del 75% al 121% a los 5 años de iniciado el tratamiento. El paciente disminuye y aumenta de peso varias veces a lo largo de su vida, al comenzar y abandonar numerosos y variados programas de adelgazamiento. Los problemas mencionados explican por qué el tratamiento antiobesidad, probablemente, es el que reúne el mayor número de fracasos que se conoce en la historia de la medicina, hecho que desmoraliza tanto al paciente como al médico y hace que este último lo considere algo imposible de lograr y, en muchos casos, responsabiliza directamente al paciente por este fracaso. Sin embargo, podemos llegar a comprender mejor al paciente si conocemos algunos aspectos de la fisiopatología de la obesidad: las investigaciones recientes demuestran que la homeostasis de la energía es defendida vigorosamente (el organismo se resiste a perder peso) por múltiples mecanismos neurohumorales que recién comenzamos a entender. (3) Esta redundancia de mecanismos diseñados para defender los depósitos de energía posiblemente explica la refractariedad de la obesidad al tratamiento dietético. Por ejemplo, ante un aumento de peso, éste sería censado por el organismo como el "nuevo peso normal" y se activarían numerosos mecanismos neurohumorales que actuando a nivel central y periférico generan cambios en el apetito y en el metabolismo (aumenta el apetito y la búsqueda de alimentos, con disminución del gasto de energía) tendientes a conservar los depósitos de tejido adiposo que dificultan el descenso voluntario de peso. Estos mecanismos contrarregulatorios parecen ser el resultado de la evolución del hombre e intentan preservarlo de la desnutrición. Todos aquellos mecanismos tendientes a evitarla resultan de importancia primordial para la supervivencia y la preservación de la especie (la desnutrición disminuye la longevidad, facilita la aparición

ABREVIATURAS

ACV	Accidente cerebrovascular
DBT2	Diabetes tipo 2
EC	Enfermedad coronaria
FRCV	Factor de riesgo cardiovascular
HTA	Hipertensión arterial
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda
IMC	Índice de masa corporal
PA	Presión arterial
SNC	Sistema nervioso central
TA	Tejido adiposo

de enfermedades y, fundamentalmente, impide la procreación). Más aún, existirían varios circuitos neurohumorales orexígenos a nivel central y periférico responsables de evitar la desnutrición; la falla de uno de ellos activará otro mecanismo compensatorio. Esto se ha demostrado en animales *knockout* para el NPY (neuropéptido Y: uno de los orexígenos más potentes que se conoce), ya que la ausencia del NPY en ellos no logró producir desnutrición, de lo cual se infiere que en dichos animales se activó otro mecanismo orexígeno que la evitó. La investigación en animales y en el hombre demuestra otro de los mecanismos que afectan los resultados del tratamiento: ante un descenso de peso se produce una disminución del gasto energético global que resulta superior al relacionado con la disminución de tejido graso, disminuyen la triyodotironina y la tiroxina circulante así como el tono simpático. Estos mecanismos producen una disminución del gasto de energía que hace mucho más difícil mantener el peso logrado y contribuye al fenómeno de rebote. En pocas palabras, *el organismo se resiste a perder peso*, incluso cuando la propia acumulación de grasa compromete su supervivencia. Ambos mecanismos son ejemplos que nos ayudan a comprender que la reducción de peso no es sólo y exclusivamente una cuestión volitiva. (4)

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO ANTI OBESIDAD

El objetivo primordial del tratamiento antiobesidad es mejorar la calidad de vida del paciente a través del descenso de peso y su mantenimiento a largo plazo. (5, 6) Esta reducción de peso estará influida por el grado de obesidad y por el número de factores de riesgo o enfermedades asociadas. Una pérdida de peso del 5-10% es suficiente para mejorar el perfil cardiovascular del paciente, ya que disminuye la presión arterial, el colesterol total, la hemoglobina glicosilada, la glucemia, los triglicéridos y el ácido úrico. Si bien el paciente percibe que un descenso del 10% del peso es escaso, alcanza a producir una disminución de 0,5 mg% de la hemoglobina glicosilada, de 5 mm Hg de la PA y del 10% en la relación LDLc/HDLc, valores que son suficientes para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular en un 15-30%.

Se considera fracaso terapéutico un descenso de peso < 0,45 kg por mes. En aquellos pacientes que no responden satisfactoriamente al “cambio en el estilo de vida” se debe considerar el uso de fármacos antiobesidad; del mismo modo, si los cambios en el estilo de vida en un paciente hipertenso no son suficientes para normalizar su presión arterial, se agrega una droga o las que sean necesarias para lograr el objetivo terapéutico. Por lo tanto, si consideramos que la obesidad es una “enfermedad crónica” y un FRCV, debemos avanzar un paso más en su tratamiento. En 1998, una publicación de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) (7) de los Estados Unidos sugirió un algoritmo en el tratamiento de la obesidad (<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/practgde.htm>). En él se sugiere para los pacientes con un IMC superior a 30 kg/m², o bien superior a 27 kg/m² sumado a la presencia de dos factores de riesgo, considerar el uso de fármacos antiobesidad cuando el tratamiento no farmacológico ha fracasado. Es de destacar que se incluye la posibilidad quirúrgica para aquellos pacientes con un IMC superior a 35 más dos factores de riesgo o bien con un IMC superior a 40 kg/m². Por supuesto que las drogas antiobesidad recomendadas son aquellas que están aceptadas por las agencias reguladoras para el tratamiento crónico de la obesidad, no tienen indicación estética y que además de ser prescritas y controladas por el médico siempre deben ir precedidas y acompañadas por la dieta y el ejercicio.

SIMILITUDES CON EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

En la actualidad nos hallamos ante el tratamiento antiobesidad como estábamos hace 50 años con respecto al tratamiento antihipertensivo. (8) Por entonces el tratamiento antihipertensivo se basaba, casi únicamente, en la dieta hiposódica estricta; conocíamos pocos fármacos antihipertensivos de escasa eficacia, con efectos adversos importantes (basta con recordar el efecto de los diuréticos mercuriales) y sin experiencia a largo plazo, se tenían pocos conocimientos de la fisiopatología de la HTA y por último, no se conocía realmente si el tratamiento farmacológico reducía de manera significativa la morbimortalidad cardiovascular. Sin embargo, la investigación y la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la HTA (sistema renina-angiotensina, sistema nervioso simpático, canales del calcio) generaron el desarrollo de numerosos medicamentos antihipertensivos eficaces y seguros para el tratamiento crónico de la HTA. De todas maneras, la dieta hiposódica ha quedado como el primer paso del tratamiento antihipertensivo que, cumplido o no por el paciente, merece la asociación con drogas antihipertensivas cuando el objetivo no se ha alcanzado. Más aún, sabiendo que no existe un mecanismo fisiopatológico único en la HTA, tal como parece suceder en la obesidad, avanzamos en el uso de combinaciones de drogas antihipertensivas.

El estudio cooperativo de veteranos nos permitió conocer que el tratamiento antihipertensivo reduce la morbimortalidad cardiovascular, con lo que nos dio el motivo fundamental para tratar la HTA: disminuir el riesgo cardiovascular de los pacientes hipertensos. Algo similar ha ocurrido en los últimos 30 años con la medicación hipolipemiente; el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la dislipemia ha permitido el desarrollo de la medicación que usamos en la actualidad. El estudio 4S nos demostró que el empleo de estatinas disminuye la morbimortalidad cardiovascular. Podríamos decir que el tratamiento farmacológico de la obesidad aún está “en pañales”; recién se están comenzando a conocer los diversos mecanismos fisiopatológicos que la producen, existen solamente dos drogas aprobadas como fármacos antiobesidad, el orlistat y la sibutramina, y si bien descender de peso mejora el perfil cardiovascular del paciente obeso, aún queda por demostrar mediante estudios de intervención a largo plazo con un número suficiente de pacientes que el tratamiento farmacológico de la obesidad disminuye la morbimortalidad cardiovascular.

BREVE HISTORIA DE LA MEDICACIÓN ANTI OBESIDAD

Hasta 1960, el obeso se consideraba una persona con “trastornos psicológicos” que la llevaban a comer de más, o “débil de voluntad”, es decir culpable de su obesidad. (9, 10) La obesidad ni siquiera se consideraba un trastorno metabólico crónico y por lo tanto no era pasible de tratamiento médico; su evolución quedaba librada a la voluntad del paciente. Sin embargo, dicho concepto comienza a cambiar y en los sesenta aparece por primera vez la idea de tratamiento para la obesidad, basado principalmente en la modificación de las conductas alimentarias y la estimulación de la actividad física. Se pensó entonces que el agregado de fármacos anorexígenos, por períodos cortos, le darían al paciente las armas necesarias para comenzar a bajar de peso y luego él solo, sin la ayuda de estos fármacos y, basándose solamente en la dieta y ejercicio, podría mantener e incluso profundizar el descenso de peso. Prevalció el concepto de que este tratamiento, sobre la base de programas limitados en el tiempo, produciría cambios del peso sostenidos en el tiempo, algo así como “curar la obesidad”. Lamentablemente, esta tendencia de someter al paciente a un período corto de tratamiento farmacológico antiobesidad se basó más en el miedo a la farmacodependencia de las anfetaminas y a sus efectos adversos que a un concepto fisiopatológico de la obesidad. Rápidamente la experiencia clínica demostró que esto no era posible en la gran mayoría de los pacientes, al evidenciarse la dificultad para descender de peso y mantenerlo sólo a base de cambios de conducta en forma permanente. En 1992 se difundieron los datos publicados por Weintraub y colaboradores (11, 12) que mostraban

efectos favorables en los pacientes obesos tratados durante 3,5 años con dieta, ejercicio y el agregado de una combinación de dos drogas anorexígenas: phentermina + fenfluramina (phen-fen). Pese al escaso número de pacientes tratados, por primera vez se demostraba que era posible no sólo el descenso sino el mantenimiento del peso a largo plazo mediante el tratamiento farmacológico. Tan impactante fue la difusión de estos datos que el número de prescripciones de los fármacos antiobesidad aumentó de 60.000 prescripciones de fenfluramina en los sesenta a 10 millones de prescripciones de phen-fen en los años noventa. Sin embargo, en septiembre de 1997 la FDA recibe comunicaciones provenientes de centros independientes que muestran anomalías asintomáticas de las válvulas cardíacas en el 32% de 271 pacientes tratados con esta combinación. A esto se le sumó el informe de Connolly y colaboradores (13) acerca de 24 casos de enfermedad valvular sintomática, lo cual hizo que la combinación phen-fen se retirara del mercado. Nuevamente otro fracaso farmacológico estancaba el tratamiento de la obesidad. No obstante, el uso de esta combinación demostró un concepto importante, el de que la obesidad podría y debería ser tratada como una "enfermedad o síndrome metabólico crónico", tal como tratamos la DBT2, la dislipemia o la hipertensión arterial: si suspendemos la terapia antihipertensiva el paciente aumentará su presión arterial, si suspendemos el tratamiento antiobesidad el paciente aumentará de peso. Finalmente, en 1997 la industria farmacológica presenta la sibutramina, un inhibidor de la recaptación de serotonina, NA y dopamina en el SNC y en 1998 presenta el orlistat, un inhibidor de las lipasas gastrointestinales. La persistencia aún hasta nuestros días del concepto de "culpa" con que carga el paciente obeso, el no considerar a la obesidad como una "enfermedad crónica" ni como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria, el fracaso de la combinación phen-fen, sumado al temor a las anfetaminas y al aumento de presión arterial que ocurre en algunos pacientes con la sibutramina provocó que el médico tuviera gran reticencia en considerar siquiera la posibilidad de terapia farmacológica en esta patología. Resulta irónico pensar que la obesidad, el factor de riesgo más notoriamente visible y fácilmente

medurable con alta prevalencia en los pacientes hipertensos y diabéticos no se haya tomado seriamente como una enfermedad. Es probable que si hubiéramos considerado a la obesidad como un trastorno, enfermedad o síndrome crónico además de un FRCV, tal como lo hacemos con la HTA, tal vez otro hubiera sido el presente del tratamiento farmacológico de la obesidad y su prevalencia en el mundo occidental.

DROGAS ANTI OBESIDAD AUTORIZADAS PARA SU USO CRÓNICO

De manera general, el diseño de los fármacos antiobesidad se basa en:

1. Reducir la ingesta calórica aumentando los impulsos anorexígenos o disminuyendo los orexígenos.
2. Disminuir la absorción intestinal de grasas.
3. Aumentar la termogénesis.
4. Actuar sobre la adiposidad: adipogénesis y adiposopatía.

En la actualidad contamos con dos drogas (Tabla 1) autorizadas para el tratamiento crónico de la obesidad, el orlistat, que disminuye la absorción intestinal de grasas y la sibutramina, que reduce la ingesta calórica y aumenta la saciedad. Ambas drogas presentan evidencia de clase B, principalmente por la falta de grandes estudios a largo plazo. Son eficaces y seguras, por lo menos hasta los dos años de tratamiento. Producen una disminución moderada de peso, de entre 3 y 5 kg (disminución de peso con droga activa - disminución de peso con placebo), que es mayor en el primer año de tratamiento y disminuye en el segundo año. (14) Resulta importante recordar algunos aspectos de estas drogas: 1) el descenso de peso logrado es moderado; sin embargo, deben recordarse los efectos beneficiosos que éste tiene sobre los FRCV, 2) el porcentaje de obesos que logra un descenso de peso de por lo menos el 5% es mucho mayor que con los tratamientos que sólo incluyen cambios en el estilo de vida, 3) a los 2 años de tratamiento el porcentaje de pacientes con efecto rebote es menor que en los tratados con dieta y

TABLA 1

Drogas	Dosis	Mecanismo de acción	Efectos adversos
Orlistat	120 mg 3 veces al día	Inhibidor de las lipasas gastrointestinales Disminuye la absorción de grasas en un 30%	Urgencias evacuatorias, heces oleosas Disminución de la absorción de vitaminas liposolubles
Sibutramina	10-15 mg al día	Inhibidor de la recaptación de serotonina, NA y dopamina	Aumento de la PA y FC Sequedad de boca, cefaleas, insomnio

placebo, 4) debe realizarse un balance entre los riesgos conocidos de la terapia prolongada con estos fármacos contra la potencial mejoría de las comorbilidades de la obesidad y, por último, 5) estas drogas deben usarse solamente como parte de un programa que incluya dieta y ejercicio.

ORLISTAT

El orlistat es un inhibidor de las lipasas gastrointestinales que impide la hidrólisis de los triglicéridos y produce una disminución del 30% en la absorción de grasas de la ingesta. (15, 16) En 1999 fue aprobado por la agencia reguladora en los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento crónico de la obesidad en combinación con cambios en el estilo de vida. La dosis indicada es de 120 mg 3 veces por día. Por su escasa absorción, su acción sistémica es despreciable. Se han realizado numerosos estudios en Europa y los Estados Unidos que evaluaron la eficacia y la seguridad en el descenso/mantenimiento de peso a lo largo de dos años. Sobre la base de estudios previos, como el programa de prevención de la DBT2 (DPP) y el estudio finlandés sobre la prevención de DBT (DPS) que han mostrado que una pérdida de peso modesta, basada en los cambios en el estilo de vida, puede modificar la aparición de DBT2 en pacientes obesos con intolerancia a la glucosa, se diseñó el estudio XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects Study). (17) Este estudio evaluó en aproximadamente 3.300 pacientes si el agregado de orlistat a la dieta podría descender aún más el peso de sus participantes e incidir directamente en la progresión a DBT2. Al cabo de 4 años de tratamiento, los autores concluyeron que además de producir mayor descenso de peso que las modificaciones en el estilo de vida más placebo, hubo una disminución del 37% de la incidencia acumulada de DBT2. El agregado de orlistat a los cambios en el estilo de vida en los pacientes que presentaban intolerancia a la glucosa al inicio del estudio redujo la incidencia de DBT2 en un 52% cuando se compararon con la rama que recibía cambios en el estilo de vida más placebo. También se observó una disminución significativa y sostenida de los FRCV, como la PA, los lípidos séricos, la hemoglobina glicosilada y, por último, de la glucemia en ayunas. Un dato interesante con respecto a la eficacia de este fármaco es que aproximadamente el 50% más de los pacientes en el grupo orlistat que en el grupo placebo alcanzaron pérdidas de peso del 5% y el 10% tanto al primero como al cuarto año de tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes son los relacionados con el tracto intestinal y se refieren al aumento del número de deposiciones, urgencia evacuatoria, heces esteatorreicas y oleosas que generalmente tienden a ser más frecuentes e importantes al inicio del tratamiento. Acorde con su mecanismo de acción, y según los estudios publicados, puede disminuir los niveles plasmáticos de vitaminas liposolubles por lo que se recomienda el chequeo periódico de éstas du-

rante el tratamiento con orlistat y añadir suplementos si es necesario.

SIBUTRAMINA

La sibutramina es un inhibidor de la recaptación de serotonina, de NA y débilmente de dopamina, disminuye el apetito y aumenta la saciedad en los períodos entre las comidas. Está aprobado para el tratamiento crónico de la obesidad. Su eficacia y su seguridad se han comprobado en estudios de 2 años de duración. Produce un descenso de peso de alrededor de 4,8 kg durante el primer año de tratamiento. La dosis habitual recomendada es de 10-15 mg/día. Sus efectos adversos más frecuentes son cefaleas, sequedad de boca, insomnio, constipación, generalmente relacionados con las dosis. En los estudios controlados con placebo se observó que la sibutramina produjo un aumento de 1 a 3 mm Hg de la PA y de la frecuencia cardíaca en relación con el grupo placebo. Por este motivo está contraindicada en pacientes hipertensos no controlados. En los pacientes hipertensos controlados se sugiere la monitorización de la presión arterial y la disminución de la dosis o la suspensión de la droga si fuese necesario. La sibutramina está contraindicada en pacientes obesos con enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, ACV, arritmias cardíacas e insuficiencia hepática o renal severa. No debe administrarse en pacientes tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) ni debería emplearse junto con otros agentes serotoninérgicos. Debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma, historia de convulsiones o depresión. La sibutramina no está autorizada para su uso en embarazadas o durante el período de lactancia. (18-20)

FÁRMACOS ANTI-OBESIDAD EN FASE III

En la actualidad varias moléculas se encuentran o entrarán en fase III de investigación, cuyo conocimiento es interesante por sus sorprendentes mecanismos de acción.

Rimonabant (21-23): el endocannabinóide es un sistema que desempeña un papel importante en el control del apetito y por lo tanto en el peso corporal. Los neurotransmisores endocannabinóides endógenos conocidos son anandamida y 2-araquidonoglicerol, cuyo ligando exógeno es el delta-tetrahidrocannabinóide, que es el principio activo de *Cannabis sativa* (marihuana). Los receptores conocidos son el CB1, localizado principalmente en SNC, y el CB2, localizado en las células inmunes. La estimulación de este sistema se halla asociada con un aumento de la ingesta, de los depósitos de grasa y de la dependencia a la nicotina. Además interviene en otros procesos fisiológicos como son las náuseas, el dolor, la función del sistema inmune, la reproducción y la regulación cardiovascular. La observación de los fumadores de marihuana nos muestra que no sólo tienen estimulado su apetito

sino también la satisfacción y el placer por la comida y especialmente por determinada comida (comida sabrosa, dulces, etc.). Es decir, el sistema cannabinoide participa también en el circuito del "placer" o de la "recompensa" por la comida o por determinados alimentos, lo cual podría explicarse por la presencia de receptores CB1 en el hipocampo, una zona relacionada con los aspectos hedonistas de la comida. Los antagonistas de los receptores cannabinoide CB1 actualmente son objeto de una investigación intensiva debido a sus promisorias propiedades terapéuticas. El rimonabant produce saciedad y disminuye la sensación de "placer por la comida" y se ha demostrado además en animales y en cultivos de tejidos que existen receptores en los adipocitos y que su estimulación produce lipogénesis. Los estudios realizados con esta droga ofrecen resultados favorables sobre el descenso de peso, la presión arterial, los triglicéridos y sobre las LDLc pequeñas y densas. Además, el rimonabant ha mostrado que es útil como complemento para dejar de fumar al disminuir el deseo de volver a fumar en ex fumadores, por lo que ofrece una nueva opción para aquellos pacientes que sufren la dependencia al cigarrillo. Debido al hecho de que produce disminución de peso y ayuda a dejar de fumar, resulta una droga útil ya que reduce los FRCV mayores para el desarrollo de EC. El estudio RIO (Rimonabant in obesity studies) demostró un descenso de peso de 8,2 kg durante el primer año de tratamiento y destaca que el peso se mantuvo por nueve meses antes de alcanzar una meseta. El programa en fase III de esta droga incluye unos 13.000 pacientes en todo el mundo tanto en programas para la obesidad como para dejar de fumar.

Topiramato: en la actualidad esta droga se utiliza como agente anticonvulsivante y para la prevención de la migraña. Actúa sobre un amplio número

de neurotransmisores, aunque no se conoce cuál es el o los mecanismos por los cuales produce descenso de peso. Los datos en animales muestran que reduce la ingesta e inhibe el depósito de grasa. (24) En los estudios publicados se observa un descenso de peso del 9% al cabo de 60 semanas con una dosis de 192 mg/día, en comparación con el 1,7% en la rama placebo. Los efectos adversos se hallan relacionados con su mecanismo de acción central e incluyen parestesias, falla en la atención y en la memoria, cambios del humor, depresión. Se ha retirado del mercado para el rediseño de la molécula hacia una fórmula de liberación prolongada con el objeto de aumentar la tolerancia y reducir el número de dosis.

CNTF (factor trófico de la neurona motora), axokine: es un factor neuroprotector endógeno presente en las células de Schwann y en astrocitos que se desarrolló para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. Durante la fase clínica de investigación en pacientes con esta enfermedad se observó un gran descenso de peso en algunos pacientes que fue atribuido a su uso. (25) El mecanismo de acción es similar al de la leptina. Un estudio realizado en fase III demostró que generalmente se tolera bien. Se ha observado el desarrollo de anticuerpos anti-axokine en algunos pacientes, lo cual disminuiría su eficacia. En la actualidad la eficacia y la seguridad de esta droga se están evaluando en pacientes diabéticos.

Numerosos fármacos antiobesidad están en diferentes etapas de investigación y el número de moléculas aumenta a medida que se avanza más en el conocimiento de la fisiopatología molecular de la obesidad, tal como ocurre con cualquier otra enfermedad. Resulta interesante realizar un repaso somero de algunas de las investigaciones realizadas en este campo para tener una idea más clara del futuro de estas drogas. La leptina (Figura 1), descubierta en 1994, es

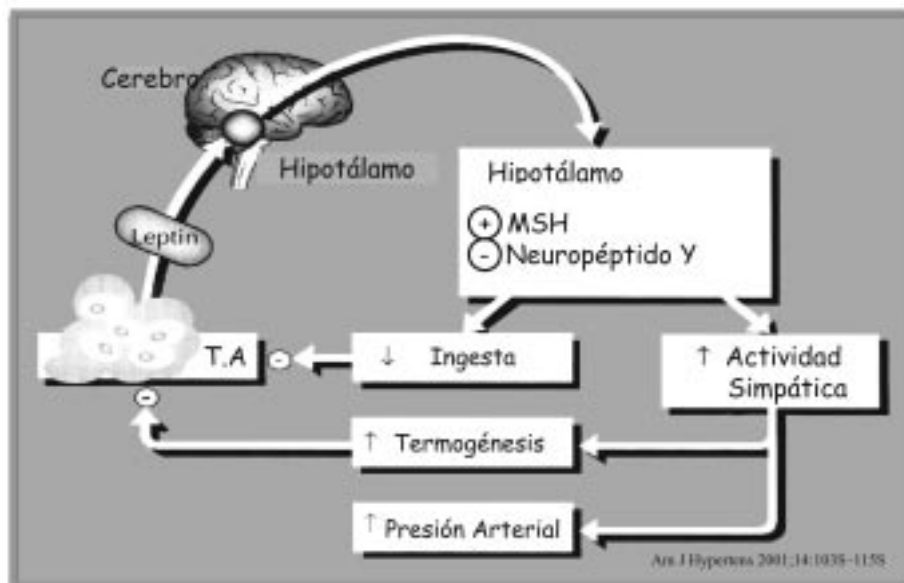


Fig. 1. Leptina. La leptina es segregada por el adipocito. Ante un aumento de la masa adipocitaria se agrega leptina que actúa en SNC produciendo inhibición del neuropeptido Y y aumento de la termogénesis. Así tiende a mantener la masa adipocitaria normal.

una hormona secretada por el adipocito que informa al SNC el estado de la masa adipocitaria. De acuerdo con su aumento o disminución, influirá sobre los centros orexígenos y termogénicos con tendencia a volver la masa adipocitaria al estado basal. Esta hormona revolucionó el campo de la investigación en obesidad. Desafortunadamente, la leptina no resultó un tratamiento eficaz para la mayoría de los pacientes obesos debido, probablemente, a la presencia de leptino-resistencia en la gran mayoría. Sólo lo fue en aquellos pocos pacientes obesos con la producción y/o el receptor de leptina alterados. Sin embargo, su descubrimiento logró despertar un gran interés en la investigación de la obesidad que contribuyó a que ésta se considere hoy en día un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Los numerosos conocimientos adquiridos han modificado algunos conceptos previos. Por ejemplo, se ha dejado de considerar al TA un mero depósito de triglicéridos para pasar a considerarlo "un órgano endocrino activo" que produce numerosas sustancias (leptina, TNF alfa, IL5, angiotensinógeno, resistina, adiponectina, sustancias proinflamatorias, sustancias protrombóticas, etc.) que actúan localmente y a distancia sobre otros órganos y tejidos, que bien podríamos llamar órganos blanco del TA (hígado, músculo estriado, páncreas, SNC), y modifican su metabolismo energético. A su vez, el TA recibe influencia del SNC, de la insulina y del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, que interactúan con él y con sus vías aferentes. De esta manera, el TA controla las vías de acceso de la energía, su forma de utilización, y eventualmente su almacenamiento. Interviene, además, en la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria, en la coagulación y en la reproducción humana. Una anormalidad del TA (adiposidad) podría dar lugar a alteraciones en las señales que emite o recibe y modificar la fisiología normal del adipocito (adiposopatía), para dar lugar a procesos de mala adaptación que pueden predisponer al desarrollo de obesidad.

Se ha logrado también un gran avance en el conocimiento de la red de neurotransmisores localizados principalmente en el hipotálamo, que controlan el ingreso y el gasto de energía. Aquellos que controlan el ingreso (orexígenos) están representados principalmente por el neuropéptido Y, péptidos relacionados con la proteína agouti y la hormona concentradora de melanina. Por otro lado, las neuronas proopiomelanocortina, la hormona alfa estimulante de los melanocitos (α -MSH) y los transcritores regulados por anfetamina y cocaína, son ejemplos de moléculas anorexígenas. Estos circuitos neuronales también regulan la termogénesis por su efecto, principalmente sobre el simpático, sobre las proteínas desacopladoras (*uncoupling proteins*) y el coactivador 1 de los PPARs.

Otro concepto relativamente reciente es el de lipotoxicidad; se refiere al depósito de ácidos grasos en otros tejidos fuera del tejido adiposo. Las funcio-

nes normales de estos tejidos se ven alteradas por los depósitos de triglicéridos y aparecen alteraciones en su fisiología, tal como ocurre en el hígado (esteatosis hepática), en el músculo estriado y en el corazón. La leptina es una de las sustancias que podría inhibir el depósito de triglicéridos en otros tejidos fuera del adiposo. Hipotéticamente, una droga que inhibiera los depósitos de triglicéridos fuera del adipocito podría "mejorar" la resistencia a la insulina. Otro territorio promisorio para el desarrollo de moléculas antiobesidad son las hormonas, o sustancias similares gastrointestinales, que regulan el apetito y la saciedad. Ejemplos de ellas son la grelina, el péptido YY, los péptidos similares al glucagón, etc. Estas sustancias actúan localmente en el tubo digestivo y algunas de ellas también actúan en receptores hipotalámicos. Resulta interesante observar que el desarrollo de antagonistas o agonistas de cada una de estas moléculas podría llegar a ser un fármaco útil en la obesidad, como puede observarse en la Tabla 2. (26)

Por último y a la luz de las nuevas investigaciones, el concepto que está emergiendo actualmente en el desarrollo de fármacos antiobesidad es que éstos deben ser no sólo capaces de disminuir los depósitos de TA (corregir la adiposidad), sino también de

TABLA 2
Ejemplos de drogas antiobesidad en desarrollo

Sustancias que actúan a nivel del SNS

Antagonistas de los receptores cannabinoides (rimonabant)
Antidepresivos (bupropión)
Factor trófico de las neuronas motoras (CNTF: axokine)
Anticonvulsivantes (topiramato, zonisamida)
Inhibidores de la recaptación de la NA
Agonistas selectivos de los receptores 2c de la 5HT
Antagonistas de la dopamina
Análogos de la leptina
Antagonistas del NPY
Promotores proopiomelanocortina (POMC)
Análogos alfa melanocito estimulante de los melanocitos (α -MSH)
Agonistas receptores de la melanocortina MRC4
Antagonistas péptidos relacionados con la proteína agouti
AgRP

Sustancias que actúan sobre el metabolismo o la actividad de la insulina

Antagonistas de los receptores de PPARs
Agonistas de la somatostatina
Agonistas de la adiponectina
Inductores de la oxidación de ácidos grasos libres

Sustancias que modifican péptidos gastrointestinales

Sustancias que aumentan la actividad de la colecistoquinina CCK y el péptido YY
Sustancias que aumentan los péptidos similares al glucagón GLP1
Sustancias que disminuyen la actividad de la grelina

Sustancias que pueden estimular el metabolismo basal

Estimulantes beta3 selectivos
Agonistas de la glándula tiroidea

corregir la disfunción de su principal célula: el adipocito (corregir la adiposopatía).

CONCLUSIONES

La obesidad es una "enfermedad crónica" y un factor de riesgo cardiovascular con gran impacto en los costos de salud pública. La dieta y el ejercicio son y serán la base de su tratamiento; sin embargo, no podemos negar que han sido insuficientes dada la característica de epidemia que ha adquirido esta enfermedad. Este hecho ha aumentado la necesidad de nuevos enfoques para el control de la obesidad. En aquellos pacientes en los que el tratamiento no farmacológico haya fracasado y que presenten un IMC ≥ 30 o ≥ 27 kg/m² más dos factores de riesgo se deberá contemplar el uso de fármacos antiobesidad. En la actualidad contamos con dos fármacos de eficacia moderada que, como todos, presentan indicaciones, contraindicaciones y efectos adversos que se deben conocer. La eficacia y la seguridad de estos fármacos más allá de los 2 años, así como el efecto a largo plazo sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, aún no se han demostrado. Por último, tal como sucedió con la HTA o la dislipemia, el conocimiento y la investigación de la fisiología molecular de la obesidad permitirá el desarrollo de un número mayor de fármacos eficaces y seguros que en el futuro permitirán controlar esta enfermedad.

SUMMARY

Present and future of obesity pharmacological treatment

Obesity is a metabolic disorder characterized by adipose tissue accumulation. Diet and exercise-based treatments are the prescription of choice but have shown to be insufficient considering the ever-increasing number of patients with overweight and obesity in industrialized societies, now reaching epidemic levels. Even mild obesity produces an increase in cardiovascular morbidity and mortality with significant sanitary and economic cost. Patients in which lifestyle changes have failed and with BMI ≥ 30 kg/m² or ≥ 27 kg/m² plus two other risk factors, should be considered for the administration of antiobesity drugs. We currently have 2 antiobesity drugs available for long-term pharmacotherapy for obesity: orlistat and sibutramine. Their use must be combined with a modification in behavior. Several other antiobesity molecules are in different phases of investigation: rimonabant, topiramate and axokine are in phase III. Progressive research and knowledge of the various and different metabolic-regulating mechanisms should allow us to know how to deal with obesity more efficiently.

Key words: Obesity - Antiobesity drugs - Orlistat - Sibutramina - Rimonabant - Axokine - Topiramato

BIBLIOGRAFÍA

1. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002;346:591-602.
2. McCarthy M. The economics of obesity. *Lancet* 2004;364:2169-70.

3. Korner J, Aronne LJ. The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *J Clin Invest* 2003;111:565-70.
4. Gomis Barbara R. Pharmacological treatment of obesity. *Rev Med Univ Navarra* 2004;48:63-5.
5. Joyal SV. A perspective on the current strategies for the treatment of obesity. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2004;3:341-56.
6. Klein S. Long-term pharmacotherapy for obesity. *Obes Res* 2004;12:163S-6S.
7. The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity, 2000. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/practgde.htm>
8. Haynes WG, Mark AL. Pharmacotherapy of obesity: lessons from clinical trials in hypertension. *J Hypertens* 2002;20:1731-5.
9. Friedman JM. A war on obesity, not the obese. *Science* 2003;299:856-8.
10. Nestle M. The ironic politics of obesity. *Science* 2003;299:781.
11. Weintraub M. Long-term weight control study: conclusions. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:642-6.
12. Weintraub M, Sundaresan PR, Schuster B. Long-term weight control study. VII (weeks 0 to 210). Serum lipid changes. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:634-41.
13. Connolly HM, Cray JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997;337:581-8.
14. Clinical pharmacotherapy for obesity: current drugs and those in advance development. Halford JC. *Curr Drug Targets* 2004 Oct;5(7):637-46.
15. Lucas CP, Boldrin MN, Reaven GM. Effect of orlistat added to diet (30% of calories from fat) on plasma lipids, glucose, and insulin in obese patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91:961-4.
16. Halpern A, Mancini MC, Suplicy H, Zanella MT, Repetto G, Gross J, et al. Latin-American trial of orlistat for weight loss and improvement in glycaemic profile in obese diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2003;5:180-8.
17. 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.
18. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med* 2004;164:994-1003.
19. Kim SH, Lee YM, Jee SH, Nam CM. Effect of sibutramine on weight loss and blood pressure: a meta-analysis of controlled trials. *Obes Res* 2003;11:1116-23.
20. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. *Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. Lancet* 2000;356:2119-25.
21. Vastag B. Experimental drugs take aim at obesity. *JAMA* 2003;289:1763-4.
22. De Petrocellis L, Cascio MG, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol* 2004;141:765-74.
23. Black SC. Cannabinoid receptor antagonists and obesity. *Curr Opin Investig Drugs*. 2004;5:389-94.
24. Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, Verduyse F, Fitchet M; OBES-002 Study Group. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1399-410.
25. Gura T. Obesity drug pipeline not so fat. *Science* 2003;299:849-52.
26. Bays HE. Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obes Res* 2004;12:1197-211.