

8. ¿Qué hay de nuevo en el manejo de la obesidad?

*Dr. Freddy Niño Prato
Médico Internista, Endocrinólogo
Cúcuta.*

El aumento en la incidencia de la obesidad en las últimas décadas es alarmante, incrementando el número de pacientes con elevado riesgo para el desarrollo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares. Las modificaciones en el estilo de vida tienen una eficacia moderada, por lo que se requieren intervenciones más agresivas, sea a través del tratamiento adyuvante con medicamentos o de un manejo más radical de tipo quirúrgico. La cirugía bariátrica, hasta hoy, es el método más efectivo para el tratamiento de esa enfermedad; sin embargo, puede estar asociada a complicaciones nutricionales y metabólicas que son difíciles de prevenir y manejar.

Una gran cantidad de medicamentos antiobesidad están actualmente en desarrollo clínico. Éstos incluyen: (i) medicamentos de acción central, como inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina, agonistas selectivos del receptor de serotonina 5-HT_{2C}, APD-356 (lorcaserina), inhibidores de la recaptación de monoaminas (tesofensina), (ii) medicamentos que actúan sobre señales de saciedad periféricas como el péptido similar al glucagón (GLP-1) (exenatida, exenatida-LAR y liraglutida), péptido YY (PYY3-36 intranasal y AC 162325) y amilina (pramlintida), análogos de la amilina (davalintida); (iii) medicamentos que bloquean la absorción de grasa, como el inhibidor de la lipasa cetilistat y GT-389255; y (iv) un fragmento de hormona de crecimiento humano (AOD-9604)⁽¹⁾. Además en la actualidad hay un número de terapias combinadas tales como pramlintida con metreleptina, bupropión con naltrexona, fentermina con topiramato, y bupropión con zonisamida en estudio clínico^(71,72).

LORCASERINA. Es bien conocida la acción de la vía serotoninérgica como mecanismo en la pérdida de peso. Varios agonistas del receptor de 5-HT (serotonina), como la fenfluramina y la dexfenfluramina, han sido efectivos en la reducción de peso. Estos dos fármacos, que tienen actividad estimulante sobre los receptores 5-HT no selectivos (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}), fueron utilizados en el pasado como complemento en el tratamiento de la obesidad, especialmente en asociación con fentermina (combinación conocida popularmente como “fen-phen”)⁽⁷³⁾. Sin embargo, ambos se retiraron en 1997 después de describir una serie de 24 mujeres con valvulopatía cardíaca asociados con el uso de esta combinación⁽⁷⁴⁾. La lorcaserina es una pequeña molécula agonista selectiva de los receptores de serotonina 5-HT_{2C}⁽⁷⁵⁾. Esta sustancia tiene la selectividad funcional (15 y 100 veces más) por los receptores 5-HT_{2C} frente a los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}, respectivamente. El aumento de la actividad de la serotonina en el sistema nervioso central (SNC), a través de la estimulación de los receptores 5-HT_{2C}, modula el balance calórico a través de la activación del sistema POMC (proopiomelanocortina) y la promoción del catabolismo, aumentando los efectores de segundo orden, tales como CRH, MC4R, entre otros. El estudio de fase 3 conocido como BLOOM incluyó 3.182 pacientes con un IMC entre 30 y 45 kg/m², con o sin comorbilidades o IMC entre 27 y 30 kg/m² con al menos una comorbilidad y evaluó la efectividad de lorcaserina 10 mg dos veces al día o placebo por un periodo de dos años. Se realizaron ecocardiogramas al inicio del estudio y a los 6, 12, 18 y 24 meses de seguimiento. Los pacientes con enfermedad valvular cardíaca al inicio del estudio fueron excluidos. Después de un año de tratamiento, 47% de los pacientes que tomaban lorcaserina perdieron por lo menos 5% del peso inicial, frente al 20% en el grupo placebo⁽⁷⁶⁾. Después de un año de tratamiento, hubo mejoría estadísticamente significativa en varios parámetros secundarios, incluyendo presión arterial (PA), frecuencia

cardiaca, colesterol total, LDL, triglicéridos, glucosa en ayunas, insulina, proteína C-reactiva y fibrinógeno. Posteriormente se llevó a cabo un segundo estudio, denominado FLOR, que incluyó un mayor número de pacientes y mostró resultados similares en términos de eficacia, seguridad y tolerabilidad de lorcaserina. Un tercer estudio, llamado BLOOM-DM, está en marcha con la participación de pacientes con sobrepeso y obesos con diabetes tipo 2⁽⁷⁶⁾. Los efectos secundarios más frecuentes reportados con el uso de lorcaserina frente a placebo en el primer año fueron: cefalea (18.0% vs 11.0%), infección del tracto respiratorio superior (14.8% vs 11.9%), nasofaringitis (13.4% vs 12.0%), sinusitis (7.2% vs 8.2%) y náuseas (7.5% vs 5.4%). Los efectos adversos tales como depresión, ansiedad y pensamientos suicidas fueron poco frecuentes y su incidencia fue similar en ambos grupos.

TESOFENSINA. La tesofensina es un fármaco que inhibe la recaptación presináptica de norepinefrina, dopamina y serotonina, originalmente desarrollado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson y Alzheimer. Se observó que un subgrupo de pacientes obesos expuestos a este medicamento perdieron peso involuntariamente, alrededor del 4% a las 14 semanas, en comparación con el placebo, sin ningún tipo de orientación alimentaria o de estilo de vida⁽⁷⁷⁾. Mediante la promoción de la inhibición de tres de los neurotransmisores importantes la tesofensina promueve la inhibición del apetito y el aumento de la saciedad. Se postula que la reducción de peso se debe al balance energético negativo reforzado por un aumento en el gasto de energía secundaria al aumento de la termogénesis, un hecho que se está probando en ensayos clínicos en curso. En vista de este efecto deseable en los pacientes obesos con trastornos neurológicos, se diseñó un estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con una duración de 24 semanas, para evaluar la eficacia de este fármaco en la reducción de

peso en 203 pacientes con un IMC entre 30 y 40 kg/m²(78). Todos los participantes fueron instruidos para realizar una dieta ligera con un déficit de 300 kcal/día, y gradualmente aumentar la actividad física de 30 a 60 minutos al día. Los pacientes perdieron un promedio de 12.8 kg con una dosis de 1.0 mg, 11.3 kg con dosis de 0.5 mg y 6.7 kg con dosis de 0.25 mg, en comparación con 2.2 kg en el grupo placebo. En el grupo que recibió una dosis de 0.5 mg, el 87% perdió más de 5 kg y el 53% perdió más de 10 kg con respecto al peso inicial. En concordancia con la pérdida de peso, hubo reducción de triglicéridos y colesterol total, así como reducción de la HbA1c y niveles de insulina con aumento de la adiponectina(78). En general, los efectos secundarios de la tesofensina son similares a los observados con otros fármacos antiobesidad. Los cambios de ánimo fueron más frecuentes en los pacientes que tomaban el medicamento (euforia y depresión), en particular con una dosis de 1.0 mg.

LIRAGLUTIDA. La liraglutida es un análogo del GLP-1 con 97% de homología con el GLP-1 humano. El GLP-1 nativo tiene una vida media corta, de 1 a 2 minutos, mientras que la liraglutida tiene una vida media de alrededor de 13 horas y puede ser administrado una vez al día por vía subcutánea(79). Este medicamento fue desarrollado originalmente para el tratamiento de la diabetes tipo 2, resultando beneficioso para el control glucémico en dosis de hasta 1.8 mg/día. También demostró reducción de peso, reducción de las concentraciones de HbA1c y mejora de la función de las células β (80). Los mecanismos implicados en la reducción de peso inducida por liraglutida probablemente están relacionados con una combinación de efectos en el tracto gastrointestinal (GI) y en el cerebro. El GLP-1 activo inhibe el apetito, reduce la ingesta de energía y retarda el vaciamiento gástrico tanto en sujetos normales como obesos, así como en pacientes con diabetes tipo 2(81). Teniendo en cuenta el potencial del medica-

mento como coadyuvante en el tratamiento de la obesidad, incluso en pacientes no diabéticos, se desarrolló un estudio para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de liraglutida en el tratamiento de pacientes obesos sin diabetes, con dosis más altas que las utilizadas para el tratamiento de la diabetes tipo 2⁽⁸²⁾. 564 pacientes fueron aleatorizados para recibir liraglutida (1.2 mg, 1.8 mg, 2.4 ó 3.0 mg por vía subcutánea una vez al día, n = 90 a 95 cada uno), o placebo (una vez al día por vía subcutánea, n = 98) u orlistat (120 mg tres veces al día por vía oral, n = 95). Se les pidió hacer una dieta baja en grasas con un déficit de 500 kcal/día. Después de 20 semanas, la pérdida de peso fue de 2.8 kg en el grupo placebo, 4.1 kg en el de orlistat y 4.8, 5.5, 6.3 y 7.2 kg en los grupos de liraglutida, respectivamente. La proporción de individuos con más de 5% de pérdida del peso inicial fue mayor en aquellos que utilizaron liraglutida, en comparación con el placebo (61% vs 29%). Los pacientes tratados con una dosis de 3.0 mg perdieron más del 5% del peso inicial que los pacientes tratados con orlistat (76% frente a 44%). Hubo reducciones en la presión sistólica y diastólica en todos los grupos, de acuerdo con la pérdida de peso. La prevalencia de la prediabetes se reduce entre 84% y 96% con liraglutida 1.8, 2.4 y 3.0 mg, respectivamente, con disminución de la glucosa plasmática en ayunas. La HbA1c también mostró una ligera disminución en comparación con placebo y orlistat. La frecuencia de efectos secundarios fue ligeramente superior en quienes recibieron liraglutida 1.8, 2.4 y 3.0 mg. Los más frecuentes fueron náuseas y vómito. La gran mayoría de estos eventos fueron transitorios y de intensidad leve a moderada, y su frecuencia aumenta con la dosis.

CETILISTAT. Es la segunda clase de inhibidores de la lipasa gastrointestinal y pancreática⁽⁸³⁾. El propósito de usar estos fármacos es inducir un balance negativo de energía mediante la inhibición de la hidrólisis de los triglicéridos

de la dieta y, por lo tanto, reducir la absorción de monoglicéridos y ácidos grasos libres. Sin embargo, una serie de efectos secundarios gastrointestinales pueden limitar su uso, tales como dolor abdominal, deposiciones aceitosas, incontinencia fecal y flatulencia con manchas aceitosas. Estudios de fase 2 con cetilistat confirman una eficacia similar a orlistat. Un estudio reciente de 12 semanas, aleatorizó 612 pacientes con diabetes tipo 2, IMC entre 28 y 45 kg/m², con HbA1c > 6 y < 10% para recibir cetilistat (40, 80 ó 120 mg tres veces al día), u orlistat 120 mg tres veces al día o placebo⁽⁸⁴⁾. Se les pidió hacer una dieta con un déficit de 500 kcal/día. Después de 12 semanas, se observó pérdida de 2.91, 2.94, 3.88, 4.19 y 3.74% del peso inicial con placebo, cetilistat (40, 80 y 120 mg) y 120 mg de orlistat, respectivamente. La pérdida de peso fue significativa para cetilistat 80 y 120 mg y orlistat 120 mg, pero no para cetilistat 40 mg. También hubo una reducción significativa de HbA1c, y no se observaron cambios en los lípidos desde el inicio, probablemente debido al corto periodo de tratamiento, así como al uso de fármacos hipolipemiantes para muchos pacientes. La mayoría de los eventos adversos observados fueron de origen gastrointestinal.

Terapia combinada

BUPROPIÓN/NALTREXONA. La asociación de bupropión y naltrexona (Contrave[®]) ha sido estudiada desde hace algunos años como agente potencial en el tratamiento de la obesidad. El bupropión es un inhibidor de la recaptación de la dopamina y norepinefrina actualmente aprobado para el tratamiento de la depresión y como coadyuvante para dejar de fumar. Su efecto como agente reductor de peso ha sido probado con anterioridad⁽⁸⁵⁾. La naltrexona es un antagonista de los receptores opioides, aprobado inicialmente como tratamiento para la adicción a los opiáceos y, posteriormente, para la dependencia del alcohol. Los estudios en un pequeño número de pacientes con naltrexona como agente en monoterapia contra

la obesidad han sido decepcionantes, mostrando poca o ninguna reducción en el peso corporal⁽⁸⁶⁾. A pesar de la poca eficacia cuando se usan solos, la comprensión actual de las vías de la regulación del apetito central y periférico llevó a postular un efecto sinérgico de su asociación. El aumento de los niveles de dopamina y noradrenalina mediados por bupropión estimula la actividad neuronal de proopiomelanocortina (POMC), lleva a la liberación de dos componentes péptidos: la hormona estimulante de melanocitos- α (α -MSH) y β -endorfinas. El aumento de la α -MSH conduce a la activación del MC4R con vías de señalización que conducen a mayor gasto de energía y disminución del apetito. Por el contrario, se demostró que las β -endorfinas, opiáceos endógenos, son los responsables de un mecanismo de autoinhibición de la POMC, lo que resulta en el aumento de consumo de alimentos en los roedores. Mediante la inhibición de los receptores opioides, con la naltrexona, produce alteración de las neuronas que liberan POMC por inhibición de β -endorfinas, lo que aumenta los efectos de esta vía mediante la activación de bupropión⁽⁸⁷⁾. Algunos informes en la década de 1980 sugieren que la naltrexona, aunque no ejerce un efecto directo sobre el hambre, conduce a una disminución de las sensaciones placenteras asociadas con la alimentación, que culminó con la reducción en la ingesta de alimentos⁽⁸⁸⁾. El efecto sinérgico de esta asociación fue confirmado en estudios con ratas que han demostrado una disminución en la ingesta de alimentos, tanto en ratas delgadas como en ratas con obesidad inducida por la dieta, en comparación con la monoterapia de ambos fármacos y placebo⁽⁸⁹⁾. Los efectos adversos más comúnmente observados fueron náuseas en alrededor del 30% de los pacientes, muy por encima del 5% al 6% en el grupo placebo. Otros efectos secundarios comunes significativamente más frecuentes que con placebo, en orden de frecuencia fueron: boca seca, estreñimiento, cefalea, mareos y vómitos.

BUPROPIÓN/ZONISAMIDA. Aunque en una fase menos avanzada de desarrollo, la combinación de bupropión/zonisamida también parece prometedora como fármaco contra la obesidad. La zonisamida se utiliza como un fármaco antiepiléptico en Japón desde 1989, siendo lanzado para este fin en los Estados Unidos y algunos países europeos a principios de 2000. En algunos estudios a corto plazo en pacientes epilépticos tratados con zonisamida, hubo pérdida de peso como efecto secundario⁽⁹⁰⁾. En pruebas *in vitro* se demuestra que este medicamento aumenta la actividad de la serotonina y la dopamina⁽⁹¹⁾. Se postula que este mecanismo explica, al menos en parte, sus efectos como un agente reductor de peso.

FENTERMINA/TOPIRAMATO. La fentermina es una sustancia con la propiedad de aumentar la liberación de noradrenalina. El topiramato es un medicamento aprobado originalmente para el tratamiento de la epilepsia y, actualmente, es prescrito para la profilaxis de la migraña. Algunos estudios demostraron la eficacia de este fármaco en la reducción de peso en pacientes obesos (en dosis de 64 a 384 mg/día)⁽⁹²⁾, un hecho previamente observado en los ensayos clínicos con pacientes con epilepsia y obesidad. La eficacia del medicamento aumentó muy poco con dosis cada vez mayores con el inconveniente de aumentar los efectos adversos. Un punto interesante observado en estos estudios es que la pérdida de peso se prolongó hasta más de un año de tratamiento, sin la meseta observada generalmente en torno a seis meses con el uso de otros medicamentos existentes⁽⁹²⁾. Supuestamente, los efectos de la fentermina, estimulante suave del SNC, pueden superar los efectos negativos del topiramato en la memoria y la cognición. En un estudio de fase 2 de 28 semanas de duración (incluyendo cuatro semanas de titulación de la medicación) 776 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo, fentermina o topiramato como monoterapia en dosis medias y altas y la dosis medias y altas de la

combinación (Qnexa®). Al final del estudio, los pacientes que recibieron ambas dosis de Qnexa® (alta y media) perdieron significativamente más peso que en la monoterapia con fentermina o altas dosis de topiramato o placebo, confirmando así la sinergia de la asociación. Recientemente, se presentaron los resultados de los estudios de fase 3 que duraron 56 semanas con la participación 1.267 pacientes obesos con un IMC >35 kg/m², mostrando una reducción de peso del 11.0%, 5.1% y 1.6% para Qnexa® dosis alta, baja y placebo, respectivamente. Otro estudio de fase 3 evaluó a 2.487 pacientes con un IMC entre 27 y 45 kg/m² con dos o más comorbilidades. Los resultados fueron similares con una pérdida del 10.4%, 8.4% y 1.8% para Qnexa® dosis media, alta y placebo, respectivamente. Los pacientes diabéticos en este estudio presentaron una reducción significativa en los niveles de glucosa en ayunas, HbA1c y el índice HOMA en ambas dosis. Los efectos secundarios más frecuentes, en orden de frecuencia fueron: sequedad de boca, parestesias, estreñimiento, infección respiratoria, alteración del gusto e insomnio.

PRAMLINTIDA/METRELEPTINA. El control de la homeostasis energética y el peso corporal implica interacciones complejas entre el sistema nervioso central y periférico y señales neurohormonales del tejido adiposo, el páncreas y el tracto gastrointestinal⁽⁹³⁾.

La amilina es una hormona peptídica de 37 aminoácidos, cosecretada con la insulina por las células beta del páncreas, que se une a los receptores en el cerebro posterior (una estructura que comprende bulbo raquídeo, protuberancia y cerebelo), dando lugar a aumento de la saciedad y disminución en la ingestión de alimentos⁽⁹⁴⁾. En estudios previos de pacientes obesos, la hormona mostró una pérdida de peso sostenida y prolongada⁽⁹⁵⁾. La leptina es una neurohormona secretada principalmente por los adipocitos, que se une a los receptores en el hipotálamo, mostrando un papel clave en la regulación de la

homeostasis energética a largo plazo⁽⁹⁶⁾. Se sabe que los seres humanos con deficiencia de esta hormona presentan hiperfagia y obesidad severa, y que la sustitución de la leptina humana recombinante-metilo (metreleptina) conduce a una inversión casi completa de este fenotipo. Sin embargo, en pacientes obesos sin deficiencia de leptina, la administración de esta sustancia sola, incluso a altas dosis farmacológicas, no produce pérdida de peso sustancial⁽⁹⁶⁾. En el estudio de Rosenbaum et al.⁽⁹⁸⁾ se demostró que después de la administración de metreleptina, el gasto energético, la eficiencia en el trabajo del músculo esquelético, el tono del sistema nervioso simpático y los niveles circulantes de T3 y T4 regresaron a valores de referencia pre-peso. La caída de la leptina inducida por la dieta también contribuye a reducir el efecto anorexígeno de las señales de saciedad en el cerebro posterior. Los estudios preclínicos en ratas con obesidad inducida por la dieta han demostrado que la terapia de combinación amilina y leptina producen como resultado una respuesta sinérgica y pronunciada en cuanto a la reducción en la ingesta de alimentos (45%) y peso (15%)⁽⁹⁸⁾. Se demostró que la pérdida de peso era específica de la adiposidad y no se acompañó de reducciones en el gasto energético y oxidación de grasas comúnmente observados con la restricción calórica. Estos datos corroboran la hipótesis de que la combinación de pramlintida (amilina análoga) con metreleptina tiene un papel potencial en el tratamiento de personas obesas.