



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
TRABAJO FIN DE GRADO**

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA
OBESIDAD. ESTADO ACTUAL Y PERSPECTIVAS
FUTURAS**

Autor: María José Fernández García

Tutor: Margarita Fernández García de Castro

A la memoria de la Dra. M^aJesús Miró Obradors, tutora inicial de este trabajo.

Convocatoria: Junio 2017

ÍNDICE

1. Resumen/Abstract	3
2. Introducción	4-10
2.1 Etiología.....	4
2.2 Diagnóstico.....	4-5
2.3 Complicaciones.....	5
2.4 Clasificación.....	5-6
2.5 Fisiopatología.....	6-9
2.6 Pautas para el tratamiento.....	9-10
3. Objetivos	10
4. Metodología	10-11
5. Resultados y discusión	11-18
5.1 Tratamiento a corto plazo.....	13
5.2 Tratamiento a largo plazo.....	14-15
5.3 Fracazos en el tratamiento de la obesidad.....	16-17
5.4 Nuevas perspectivas del tratamiento farmacológico.....	16-17
6. Conclusiones	17-18
7. Bibliografía	19-20

ABREVIATURAS

*Ácido β -aminoisobutánico
(**BAIBA**)

*Brown Adipose Tissue (**BAT**)

*European Medicines Agency
(**EMA**)

*Food and Drug Administration of
America (**FDA**)

*Hormona estimulante de los
melanocitos α (**MSH α**)

*Índice de masa corporal (**IMC**)

*Lipoproteína Lipasa (**LPL**)

*Organización Mundial de la Salud
(**OMS**)

*Péptido glucagón tipo 1 (**GLP-1**)

*Pro-opiomelanocortina (**POMC**)

*Proteína desacoplante mitocondrial
tipo 1 (**UCP-1**)

*National Center for Biotechnology
Information (**NCBI**)

*Tumor necrosis factor (**TNF**)

*White Adipose Tissue (**WAT**)

1. RESUMEN

La obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente y un factor de riesgo para la aparición de enfermedades cardiovasculares razón por la que debe ser tratada. El tratamiento farmacológico debe entenderse como una medida coadyuvante de los cambios en el estilo de vida que constituyen el primer escalón del tratamiento, estando indicado tan sólo en pacientes obesos y en pacientes con sobrepeso que presentan patologías asociadas (p.ej., hipertensión arterial, diabetes tipo II o dislipemias). Hay que tener presente que el efecto de los fármacos a largo plazo es modesto, que pueden producir reacciones adversas y que la interrupción del tratamiento conduce a un rápido aumento del peso corporal. Actualmente, en la industria farmacéutica se hace necesario el desarrollo de nuevas opciones eficaces y seguras frente a la obesidad. Por ello, se estudian nuevas perspectivas terapéuticas centrándose en la combinación o en el diseño de nuevos fármacos.

Palabras clave: *Tratamiento, obesidad, medicamento, farmacoterapia, tejido adiposo marrón, tejido adiposo blanco, complicaciones cardiovasculares, regulación del peso*

1. ABSTRACT

Obesity is the most prevalent metabolic disease and a risk factor for cardiovascular diseases and, therefore, it should be treated. Drug treatment should be understood as an adjunctive measure of changes in lifestyle that are the first step of treatment, being indicated only in obese patients and in overweight patients with associated cardiovascular diseases (eg, hypertension, type 2 diabetes or dyslipidemia). We must remember that drugs effects in long-term are modest, they can produce adverse reactions and discontinuation of treatment leads to a rapid gain in body weight. Nowadays, in the pharmaceutical industry, it has become necessary the development of new effective and sure options for the obesity. Therefore, new therapy perspectives are studied mainly focussing on the combination or on the design of new drugs.

Key words: *Treatment, obesity drug, pharmacotherapy, brown adipose tissue, white adipose tissue, cardiovascular complications, weight regulation*

2. INTRODUCCIÓN

La obesidad es un estado patológico crónico caracterizado por una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define como la epidemia del siglo XXI y es causada fundamentalmente por un desequilibrio energético entre calorías consumidas y gastadas ⁽¹⁾.

En los países desarrollados, la obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente. En los últimos años, ya es más del 30% de la población en algunos países europeos y en los Estados Unidos se calcula que un 36 % de la población adulta es obesa. En España se estima que la prevalencia alcanza el 11%, y que aproximadamente la mitad de la población posee un peso superior al ideal para su altura, siendo más elevada en el subgrupo femenino y aumentando a medida que avanza la edad ⁽²⁾⁽³⁾.

A modo de resumen global, muy general, podemos apuntar los siguientes apartados sobre las características de la obesidad:

2.1 ETIOLOGÍA

Nos encontramos ante una patología compleja cuyo origen será multifactorial en la mayor parte de los casos, siendo difícil y ocasional establecer una única causa, y habiéndose comprobado la existencia de una interacción entre genes y ambiente.

Los individuos obesos suelen presentar una predisposición genética a esta condición ⁽⁴⁾. Muchos de estos genes son codificadores de péptidos implicados en la transmisión de señales de hambre y saciedad, en el control del gasto energético, o en el crecimiento y diferenciación del adipocito. Además, el factor ambiental es determinante en el progreso hacia esta enfermedad, donde incluimos factores sociales. Todo esto se ve complementado con unos hábitos y alimentación poco saludables basados frecuentemente en una mala calidad de vida representando una estigmatización social para el individuo ⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

2.2 DIAGNÓSTICO

Con el fin de estandarizar el diagnóstico de obesidad y de sobrepeso se recurre al índice de masa corporal (IMC), que relaciona el peso y la talla de los individuos adultos según la fórmula: $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$.

Aunque el Índice de Masa Corporal no es un excelente indicador de adiposidad en individuos musculados como deportistas y en ancianos, es el índice utilizado por la mayoría de estudios epidemiológicos y el recomendado por diferentes sociedades médicas y organizaciones de salud dada

su capacidad de reflejar la adiposidad en la mayoría de la población. Se acepta como punto de corte para definir la obesidad valores para el IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (Tabla 1) ⁽⁸⁾.

Tabla 1. Riesgo relativo de padecer obesidad en función del IMC y el perímetro de cintura.

IMC	CLASIFICACIÓN	RIESGO RELATIVO*
<18,5	Peso insuficiente	Ninguno
18,5-24,9	Normopeso	Ligeramente aumentado
25-26,9	Sobrepeso grado I	Ligeramente aumentado
27-29,9	Sobrepeso grado II	Aumentado
30-34,9	Obesidad tipo I	Alto
35-39,9	Obesidad tipo II	Muy alto
40-49,9	Obesidad tipo III(mórbida)	Muy alto
>50	Obesidad tipo IV (extrema)	Excesivamente alto

*Riesgo relativo en función de una circunferencia de cintura mayor o igual a 88 cm.

Los individuos con un IMC superior o igual a 30 kg/m^2 presentan un aumento de aproximadamente entre el 50 y el 100% tanto de la mortalidad total como de la debida a enfermedades cardiovasculares respecto a la población con un IMC de 20 a 25 kg/m^2 ⁽⁷⁾.

2.3 COMPLICACIONES

Existe una relación directa entre el grado de obesidad y la morbimortalidad, ya que provoca un incremento en la aparición de enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, diabetes tipo II, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca...) ⁽⁴⁾. De hecho, estos factores de riesgo están íntimamente ligados a un exceso de tejido adiposo, y más específicamente a una particular distribución corporal del mismo. Esta distribución de la grasa en el obeso está relacionada con la morbimortalidad cardiovascular a través de un síndrome metabólico definido como una constelación de factores de riesgo asociados a la obesidad abdominal que incluyen la dificultad en la utilización de glucosa (resistencia a la insulina), dislipemia aterogénica e hipertensión arterial ⁽⁸⁾.

2.4 CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL

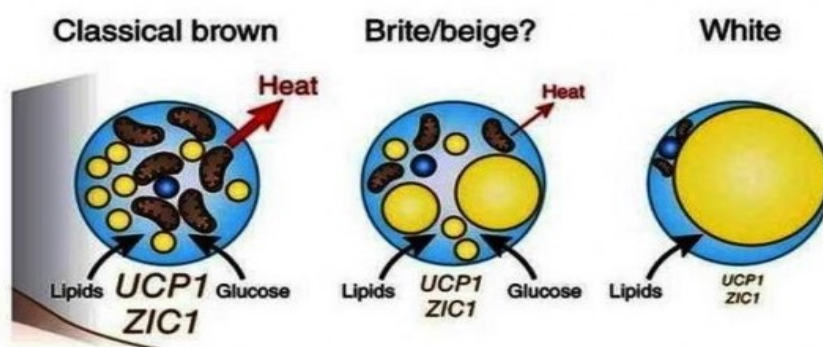
Distinguimos dos grandes tipos de obesidad atendiendo a la distribución del tejido adiposo:

- **Obesidad abdominovisceral (tipo androide):** Predominio del tejido adiposo en la mitad superior del cuerpo: cuello, hombros y abdomen superior. Este tipo de obesidad, tanto en el varón como en la mujer, se asocia claramente con un aumento del riesgo de desarrollar patologías cardiovasculares.

- **Obesidad femoroglútea (tipo ginecoide):** Se caracteriza por presentar adiposidad en glúteos, caderas, muslos y mitad inferior del cuerpo. El tejido adiposo fémoro glúteo tiene predominio de receptores α_2 adrenérgicos, por lo tanto presenta una actividad lipoproteínlipasa elevada. En éste es mayor la lipogénesis y menor la actividad lipolítica. La circunferencia de la cadera se correlaciona negativamente con los diferentes factores de riesgo cardiovascular ⁽²⁾⁽⁹⁾.

2.5 FISIOPATOLOGÍA

El tejido adiposo está compuesto por dos tipos muy distintos de grasas como son el tejido adiposo blanco (WAT) y el tejido adiposo marrón (BAT) que difieren en cuanto a su morfología, distribución, función y genética. Últimamente, ha sido descrito un tercer tipo de grasa llamada “beige” con efectos beneficiosos para la salud.



➤ **Papel del tejido adiposo blanco en la obesidad**

El tejido adiposo blanco es el principal reservorio de energía y libera un gran número de hormonas y citoquinas que modulan el metabolismo del organismo y la resistencia a la insulina. Además, presenta escasas mitocondrias y representa el 10% del peso corporal.

El almacenamiento de los ácidos grasos en el tejido adiposo blanco depende de la liberación de los mismos desde las lipoproteínas por acción de la lipoproteína lipasa (LPL) ⁽¹⁰⁾. Por tanto, esta enzima estará aumentada en el tejido adiposo de los obesos ⁽¹¹⁾.

Otro de los procesos metabólicos que se producen en el tejido adiposo es la lipólisis, donde los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo son hidrolizados a ácidos grasos y glicerol. Se ha descrito que las alteraciones en la lipólisis inducidas por catecolaminas puede tener un papel importante en el desarrollo de la obesidad en humanos, así como sus complicaciones. La capacidad lipolítica parece tener un componente hereditario.

Los adipocitos de los pacientes obesos se caracterizan por presentar niveles altos de receptores adrenérgicos α_2/β , pudiéndose demostrar una correlación positiva entre el grado de obesidad y el ratio de receptores adrenérgicos.

Además, el incremento del tejido adiposo blanco obedece a una hiperplasia, definida por el aumento en el número de adipocitos, que a medida que van aumentando secretan más citoquinas proinflamatorias y TNF- α , creando un círculo inflamatorio. También secreta adiponectina y leptina, implicadas en el control hipotalámico de la sensación hambre/saciedad que se encargan de mantener el equilibrio entre la ingesta y el gasto calórico.

La leptina se sintetiza en los adipocitos y actúa sobre los receptores hipotalámicos produciendo la inhibición del apetito, aumento del gasto energético y aumento de la lipólisis. Muchos pacientes obesos carecen de leptina o ésta no ejerce su función correcta porque el paciente tiene baja sensibilidad hipotalámica a la misma, o lo que es igual, presentan resistencia a la acción de la leptina. La administración de leptina en este tipo de pacientes cuando tienen deficiencia de esta proteína disminuye la ingesta de alimentos produciendo una pérdida de peso.

El tejido adiposo también secreta adiponectina, una citocina pleiotrópica con propiedades antiinflamatorias y antiaterogénicas. Ésta es capaz de disminuir la gluconeogénesis en el hígado y en el músculo aumentar la captación de glucosa incrementando así la sensibilidad a la insulina. En obesos la adiponectina está disminuida, su expresión es inhibida por TNF- α entre otros factores, pudiendo su ausencia contribuir, por tanto a una resistencia a la acción de la insulina ⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

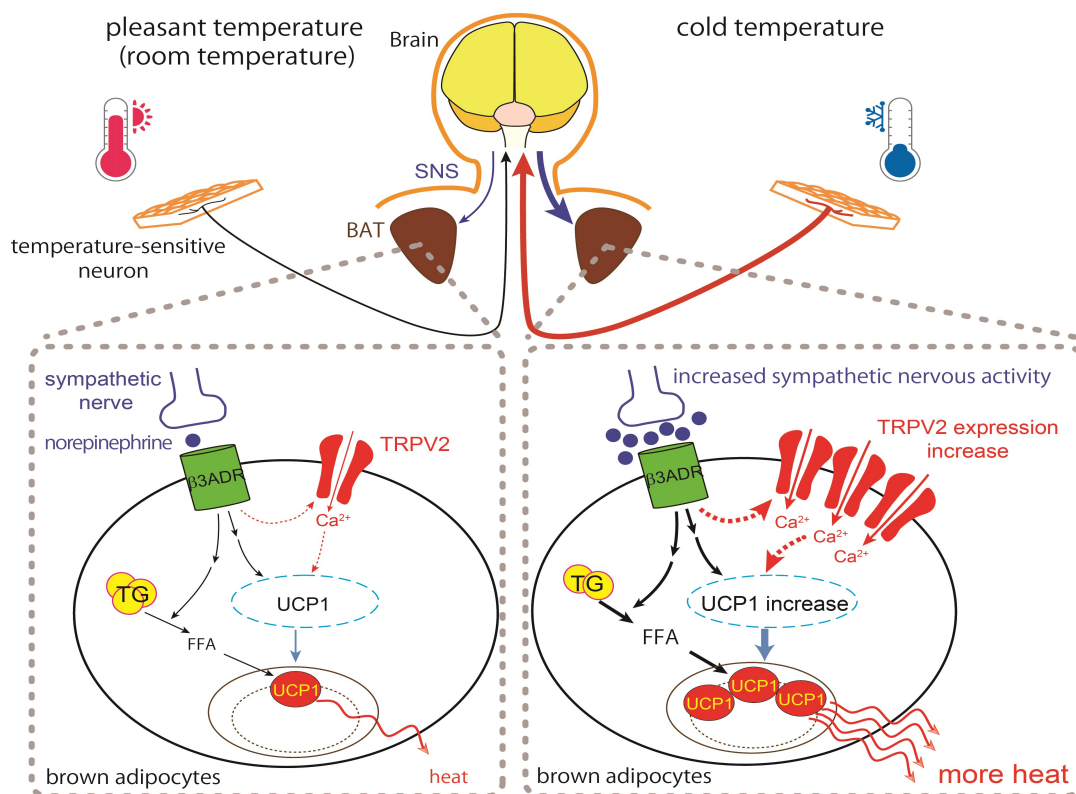
➤ **Papel del tejido adiposo marrón en la obesidad**

En contraste, el tejido adiposo marrón, si posee numerosas mitocondrias y se encuentra especializado en gasto energético en forma de termogénesis a través de la proteína desacoplante mitocondrial tipo 1 (UCP-1).

El tejido adiposo marrón es más abundante en bebés que en adultos, ya que tiende a desaparecer con la edad. Puede llegar a representar más del 5% del peso corporal en neonatos, ubicándose alrededor del cuello, la escápula y la parte central de la espalda, en quienes cumple un papel protector contra el frío, razón por la cual los neonatos no tiemblan como lo hacen los adultos. Es decir, este tejido adiposo se activa a bajas temperaturas y disipa energía en forma de calor para protegernos de los cambios en el medio ambiente.

Esta grasa tiene una densa red capilar y se caracterizan por poseer múltiples gotas semilíquidas de lípidos (triglicéridos) y una gran cantidad de mitocondrias que le dan el color marrón. La mitocondria genera la energía mediante la activación de la proteína desacoplante 1 (UCP-1), ubicada

en su membrana y que siendo activada por los ácidos grasos libres, disipa el gradiente de protones de la membrana interna mitocondrial produciendo calor.



Los adipocitos marrones además de participar en la termogénesis y ser activados por el frío, responden a estímulos del sistema nervioso simpático y están implicados en el metabolismo de los lípidos. También funciona como órgano endocrino secretando distintas citoquinas, hormonas y señales químicas al igual que el tejido adiposo blanco.

Experimentos en ratones, mostraron que este tejido los protegió contra la obesidad cuando fueron sometidos a una dieta rica en grasas, demostrándose que la pérdida de estos adipocitos desarrolla una susceptibilidad a la obesidad. La cantidad de tejido marrón está inversamente correlacionada con el índice de masa corporal, particularmente, a medida que avanzamos en edad. Es decir, a menor cantidad de grasa marrón tendemos a acumular más grasa blanca con todos los riesgos que ello implica para ser obeso, tener diabetes y sufrir enfermedades metabólicas y vasculares.

En resumen, el tejido adiposo marrón juega un papel importante en la protección contra la obesidad, diabetes, dislipidemias y contra desórdenes del tejido vascular ya que también está presente en algunos vasos sanguíneos como las arterias coronarias y la aorta torácica ⁽¹⁴⁾.

➤ Papel de los adipocitos “beige” en la obesidad

El tercer tipo de grasa lo componen las células “beige” que son adipocitos multioculares con alto contenido de mitocondrias, ubicados en forma dispersa dentro de los adipocitos blancos.

Este tejido adiposo blanco que contienen las células beige, comparte características similares al tejido marrón como es la capacidad de termogénesis y de expresar altos niveles de la proteína UCP-1 ante el frío crónico. Sin embargo, las células beige pierden la actividad de la proteína UCP-1 cuando pasa el estímulo, a diferencia del tejido marrón que mantiene la expresión de esta proteína en su forma basal. Es decir las células beige regresan a su estado original en los adipocitos blancos cuando no están activadas.

Además del frío, el tejido beige es estimulado por agonistas beta-adrenérgicos, por algunas hormonas como la **irisina** y por ciertas moléculas como el **ácido β -aminoisobutínico (BAIBA)**. Estos estímulos inducen la conversión del tejido blanco subcutáneo a células beige mediante un proceso llamado “marronización” o “browning” de los adipocitos blancos. Las células blancas son proclives a la marronización según su localización. Este tejido graso blanco crece ante una dieta rica en grasas pero ante el frío o en presencia de la estimulación de agonistas β - adrenérgicos o de la irisina se “marroniza”.

Es importante recordar que durante el ejercicio aumenta la irisina y la proteína BAIBA en el músculo esquelético promoviendo así la marronización del tejido blanco al beige; por eso, entre otras cosas, sentimos calor cuando hacemos ejercicio y quemamos grasa. La irisina tiene este efecto en la grasa blanca más no en la grasa marrón ⁽¹⁵⁾.

2.6 PAUTAS PARA EL TRATAMIENTO

La obesidad es una enfermedad crónica que debe ser tratada. El objetivo del tratamiento farmacológico de la obesidad es mejorar la calidad de vida del paciente y prevenir/tratar las complicaciones, cardiovasculares o no, que la obesidad conlleva ⁽¹⁶⁾. De hecho, tanto la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) como la European Medicines Agency (EMA), indican claramente que el tratamiento farmacológico antiobesidad solo está indicado en:

- a) Pacientes obesos
- b) Pacientes con sobrepeso que presentan patologías asociadas (p.ej., hipertensión arterial, diabetes tipo II o dislipemias) en los que la dieta y el ejercicio durante los 2-3 meses anteriores han sido inefectivas.

Es decir, que el tratamiento farmacológico debe entenderse como una medida coadyuvante de los cambios en el estilo de vida que debe adoptar el paciente.

También es necesario explicar al paciente que el objetivo más importante del tratamiento es mejorar los factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos, a fin de reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la obesidad. A ello debemos añadir que el efecto de los fármacos a largo plazo es modesto, pueden producir reacciones adversas (a veces graves) y que la interrupción del tratamiento conduce a una rápida ganancia del peso corporal ⁽¹⁷⁾.

Por último, llegamos a la elección del fármaco que será siempre individualizada y bajo estricta supervisión médica.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es el de realizar una amplia revisión bibliográfica para analizar el tratamiento farmacológico de la obesidad y la evidencia que avala los fármacos que actualmente han sido aceptados tanto por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) como por la European Medicines Agency (EMA), así como revisar cuáles serán las nuevas perspectivas del tratamiento de la misma.

4. METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión actualizada del material publicado referente al tratamiento farmacológico de la obesidad junto con sus nuevas terapias. A continuación, en relación a los objetivos planteados; se han contrastado, sintetizado y organizado los documentos, para posteriormente extraer las conclusiones. El *modus operandi* ha sido:

1º.- Revisión, documentación e investigación bibliográfica.

Búsqueda, selección y lectura inicial de artículos científicos que se realizó empleando la base de datos de PubMed del NCBI (National Center for Biotechnology Information), UpToDate, Scielo, Google Scholar, entre otros. Además de sitios web como Medline o Web of Knowledge. Se seleccionaron aquellos artículos científicos que mejor describían el tratamiento farmacológico y los criterios de selección de los mismos fueron los siguientes:

- a. La búsqueda se realizó con restricciones temporales, dando prioridad a las revisiones de los últimos cinco años.
- b. Los artículos se seleccionaron según el renombre o importancia científica de la fuente.

Como resultado se recopiló un volumen importante de información. Siguiendo la metodología anterior, se seleccionaron las publicaciones de mayor interés.

2°.- Redacción del trabajo que, en contenido y forma, dé respuesta al título planteado, cumpliendo con los objetivos marcados en el trabajo.

3°.- Recopilación de la bibliografía, siguiendo el orden cronológico de aparición en el texto

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Analizando el tratamiento farmacológico de la obesidad, se revisaron los fármacos que actualmente han sido aceptados tanto por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos como por la European Medicines Agency (EMA) ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾ (*Tabla 2*).

Tabla 2. Fármacos aprobados por la FDA y EMA para el tratamiento de la obesidad

Tratamiento a corto plazo
<ul style="list-style-type: none">• Fentermina, Dietilpropion, Benzfetamina, Fendimetrazina
Tratamiento a largo plazo
<ul style="list-style-type: none">• Orlistat
<ul style="list-style-type: none">• Agonistas del GLP-1: Liraglutida, Exenatida
<ul style="list-style-type: none">• Naltrexona/Bupropion-SR

A diferencia de otros países de la Unión Europea y de los Estados Unidos, en España, no se comercializan Fentermina, Dietilpropion, Benzfetamina ni Fendimetrazina. Todos ellos pertenecen a la familia de las anfetaminas y reducen el apetito. Éstos pueden producir dependencia psíquica y física ⁽²⁰⁾, por lo que su venta no está permitida. En otros países europeos, sólo se comercializan para tratamientos de obesidad a corto plazo.

También se revisaron los fármacos actualmente aceptados y comercializados en España. Tanto la Agencia Española del Medicamento ⁽⁴¹⁾ como la Base de Datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios Farmacéuticos ⁽⁴²⁾ incluyen: (*Tabla 3*)

Tabla 3. Fármacos aprobados en la farmacopea española y comercializados en España

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA
<i>Fentermina, Dietilpropion, Benzfetamina, Fendimetrazina</i>	NO COMERCIALIZADOS	--
ORLISTAT	ALLI 60mg caps.duras	<input checked="" type="checkbox"/> NO
	BEACITA 60mg caps.duras	
	LINESTAT 60mg caps.duras	
	ORLILOSS 60mg caps. duras	<input checked="" type="checkbox"/> NO
	ORLISTAT EFG 120mg caps.duras	<input checked="" type="checkbox"/> SI
	XENICAL 120mg caps.duras	<input checked="" type="checkbox"/> SI
LIRAGLUTIDA	SAXENDA 6mg/ml sol.inyectable en pluma precargada	<input checked="" type="checkbox"/> SI
	VICTOZA 6mg/ml sol.inyectable en pluma precargada	<input checked="" type="checkbox"/> SI
EXENATIDA	BYDUREON 2mg susp.inyectable	<input checked="" type="checkbox"/> SI
	BYETTA 5 o 10 µg sol.inyectable en pluma precargada	
NALTREXONA/ BUPROPION	MYSIMBA 8/90 mg comp.liberación prolongada	<input checked="" type="checkbox"/> SI

Los criterios actuales que se exigen a los fármacos antiobesidad son:

- a) Que produzcan una pérdida de peso $\geq 5\%$ frente a placebo o que la proporción de sujetos tratados con el fármaco que pierden $\geq 5\%$ del peso inicial sea $\geq 35\%$ y aproximadamente el doble de la proporción que pierde $\geq 5\%$ en el grupo placebo ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾.
- b) Que no produzcan reacciones adversas cardiovasculares.

5.1 FÁRMACOS ANOREXÍGENOS DE ACCIÓN CENTRAL APROBADOS PARA EL TRATAMIENTO A CORTO PLAZO

Cuatro fármacos noradrenérgicos de acción central han sido aprobados en el tratamiento a "corto plazo" (8-12 semanas) de pacientes con un IMC ≥ 30 kg/m² para acelerar la pérdida de peso en personas con sobrepeso que hacen ejercicio e ingieren una dieta baja en calorías. Todos ellos pertenecen a la familia de las anfetaminas y reducen el apetito a través de la activación de receptores adrenérgicos y dopaminérgicos ⁽²⁰⁾.

La **fentermina** es una amina simpaticomimética que aumenta la liberación de noradrenalina y dopamina. Se administra a la dosis de 37,5 mg por la mañana.

Se dispone de pocos ensayos clínicos controlados en monoterapia con una duración ≥ 6 meses y los que describen sus efectos a largo plazo incluyen muy pocos pacientes.

En un ensayo de 36 semanas de duración, la fentermina producía una pérdida de peso de 12,2 kg (4,8 kg el placebo). En otro ensayo controlado con placebo realizado en mujeres obesas tratadas con 30 mg de fentermina, diariamente o de forma intermitente durante 36 semanas, la reducción del peso era similar con ambas pautas de tratamiento (12,2 y 13,0 kg, respectivamente, vs 4,8 kg con placebo). Sin embargo, el 51 % de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas centrales (ansiedad, mareos...). Además, fentermina al producir taquicardia y aumentar la presión arterial está contraindicada en pacientes con enfermedades cardiovasculares o con glaucoma ⁽²¹⁾.

Dietilpropión (75 mg al día de una formulación de liberación controlada) presenta una eficacia y seguridad similar a la de la fentermina. En obesos que recibían una dieta hipocalórica, la administración de dietilpropión durante 6 meses producía una reducción del peso corporal del 9,8 %.

Fentermina y dietilpropión también producen una reducción de peso significativa cuando se utilizan de forma intermitente (en meses alternos) ⁽²²⁾.

La seguridad y eficacia de la **benzfetamina** (25 y 50 mg 1-3 veces al día) es mal conocida, aunque en dos estudios de 12 semanas de duración producía una pérdida de peso similar al de la fentermina. Benzafetamina se biotransforma en el organismo en anfetamina y metanfetamina, por lo que presenta el riesgo de abuso.

La **fendimetrazina** (105 mg por la mañana de una formulación de liberación retardada) presenta una eficacia y seguridad similares a las de fentermina. Están ambos contraindicados durante el embarazo ⁽²³⁾.

5.2 FÁRMACOS APROBADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD A LARGO PLAZO

➤ **Asociación de naltrexona/bupropion-SR**

Bupropion es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina aprobado como antidepresivo que disminuye el peso corporal en pacientes deprimidos con sobrepeso u obesidad. Sin embargo, el uso de bupropion en pacientes obesos no ha sido aprobado por la FDA. Sí fue aprobada en 2014 una combinación de naltrexona/bupropión-SR (16 o 32 mg/360 mg) para el control de peso a largo plazo en adultos obesos o con sobrepeso.

Las neuronas talámicas productoras de pro-opiomelanocortina (POMC) liberan la hormona estimulante de los melanocitos α (MSH α) que es responsable del efecto anorexígeno de la POMC y la β -endorfina inactiva este efecto. Bupropión estimula neuronas productoras de POMC y la **naltrexona**, un antagonista de receptores opioides, bloquea la autoinhibición de la POMC producida por la β -endorfina.

Tres ensayos controlados han demostrado que el tratamiento durante 1 año con naltrexona/bupropión-SR reduce el peso ~4-5 kg frente a placebo.

La combinación produce náuseas, cefaleas, estreñimiento, mareos y vómitos. Sin embargo, la incidencia real de reacciones adversas centrales y cardiovasculares aún es desconocida. Por ello, la EMA ha solicitado un estricto plan de gestión de riesgos y recomienda suspender el tratamiento con naltrexona/bupropión-SR si tras 16 semanas de tratamiento el paciente no ha perdido, al menos, un 5 % de su peso corporal inicial (EMA/805547/2015) ⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾

➤ **Inhibición de las lipasas gastrointestinales: Orlistat**

Orlistat es un derivado de lipstatina, producido por el *Streptomyces toxytricini* que actúa como potente inhibidor de las lipasas gastrointestinales. El fármaco cuando se administra una hora después de las comidas, reduce en ~30 % la absorción de la grasa ingerida, aunque no interfiere en la absorción de hidratos de carbono, proteínas y fosfolípidos ⁽²⁶⁾. Se administra 120 mg tres veces al día.

En tres ensayos aleatorizados y comparativos frente a placebo realizados en pacientes con una dieta baja en calorías, orlistat reducía el peso corporal 2,5 kg más que en el grupo placebo al cabo de 52 semanas. El porcentaje de pacientes en los que se producía una pérdida de peso ≥ 5 % al cabo de 1 año era del 35-73 % y el de los que perdían ≥ 10 % de un 14-41 %, porcentajes significativamente superiores a los observados en el grupo placebo.

El estudio XENDOS (*Xenical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects*) estudió 3.305 pacientes tratados con orlistat durante 4 años, de los que un 21 % presentaban intolerancia a la glucosa. La pérdida de peso al cabo de 1 año era >11 % con orlistat y 6 % en el grupo placebo. Al final del estudio orlistat reducía el peso corporal 2,7 kg más que el placebo ⁽²⁸⁾.

En pacientes con diabetes tipo II orlistat también mejoraba la sensibilidad a la insulina al cabo de 1 año de tratamiento con respecto al placebo. En pacientes hipertensos obesos y con hiperlipidemia, orlistat reducía los niveles plasmáticos de colesterol total, así como la glucemia en ayunas.

Dado que orlistat aumenta los triglicéridos en heces sin digerir, puede producir flatulencia, aumento de las deposiciones, esteatorrea e incontinencia fecal, lo que Orlistat está contraindicado en pacientes con malabsorción digestiva, tras una colecistectomía y durante el embarazo o la lactancia ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾.

➤ **Agonistas del receptor GLP-1: Exenatida y Liraglutida**

El péptido glucagón tipo 1 (GLP-1) es una hormona secretada por las células L en el íleon terminal en respuesta a la ingesta de alimentos. Éste disminuye la glucemia por estimular la secreción de insulina en las células beta-pancreáticas y disminuir la de glucagón por las células alfa pancreáticas. GLP-1 también retrasa el vaciado gástrico, promueve la saciedad y reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal en pacientes con sobrepeso y en obesos con o sin diabetes tipo II.

La **exenatida** es un agonista del receptor GLP-1 con el que presenta una homología del 53 % y es resistente a la degradación por la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4-).

Cuando se administra en pacientes con diabetes tipo II por vía subcutánea (5 ó 10 mcg dos veces al día) reduce el peso entre 1,6-2 kg al cabo de hasta 82 semanas de tratamiento. Además, disminuye la ingesta de alimentos en un 19 % de los pacientes ⁽²⁹⁾.

El estudio DURATION-1 (*Effects of exenatide longacting release on glucose control and safety in subjects with type 2 diabetes mellitus*) demostró que exenatida produce al cabo de 52 semanas de tratamiento una pérdida de peso de 4,1-4,5 kg y mejora la glucemia en ayunas ⁽³⁰⁾.

Los efectos secundarios más comunes son los gastrointestinales, en particular, las náuseas, vómitos y diarrea, cuya intensidad y duración disminuyen con el tratamiento ⁽³¹⁾.

La **liraglutida** es otro análogo de GLP-1 de acción prolongada que presenta una analogía estructural del 97 % con el GLP-1 humano. Está indicado en pacientes obesos y con sobrepeso si éstos presentan diabetes, hiperlipidemia, hipertensión o apnea obstructiva del sueño. Cuando se

administra por vía s.c. (0,6-3 mg) produce una reducción del peso corporal de 3,5-5,8 kg que es superior a la producida por orlistat.

Los estudios LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) realizados en más de 4000 pacientes demostraron que liraglutida combinada con metformina reducía el peso corporal en pacientes diabéticos (1.8-2.8 kg) ⁽³²⁾.

Recientemente, el estudio SCALE (*Effect of liraglutide on body weight in non-diabetic obese subjects or overweight subjects with co-morbidities: Scale™- obesity and pre-diabetes*) ha demostrado que a la liraglutida durante 52 semanas, reduce el peso corporal 8,4 kg (2,8 kg con el placebo).

Náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, estreñimiento, boca seca y distensión abdominal son las reacciones adversas más frecuentes, particularmente en las primeras cuatro semanas de tratamiento ⁽³³⁾⁽³⁴⁾.

5.3 FRACASOS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

En los últimos 20 años diversos fármacos antiobesidad han tenido que ser retirados por problemas de seguridad. El primer fármaco utilizado en el tratamiento de la obesidad fueron las **anfetaminas**, retiradas por producir dependencia psíquica y física, por lo que su uso como anorexígeno a largo plazo está actualmente prohibido ⁽³⁵⁾.

Desde el año 2000, se han retirado: la **fenilpropanolamina**, un agonista de los receptores alfa- y beta-adrenérgicos y agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D1, por aumentar el riesgo de ictus hemorrágico en mujeres jóvenes.

En 2009 el **rimonabant y la sibutramina**. Rimonabant retirado tras haberse detectado un aumento significativo de casos notificados de trastornospsiquiátricos severos, depresión, e incremento en casos de pensamientos suicidas.

La sibutramina es un inhibidor de la recaptación neuronal de serotonina y noradrenalina retirada tras comprobarse que aumentaba el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.

En 2013 se retiraron en Europa, (la FDA sigue manteniendo su aprobación) la **lorcaserina** (aprobada en junio de 2012) y la **combinación fentermina/topiramato** (aprobada en julio de 2012) debido a un aumento del riesgo cardiovascular.

Lorcaserina es un agonista selectivo de los receptores 2C de la serotonina (5- HT_{2C}) de las neuronas POMC anorexígenas del hipotálamo que promueve la sensación de saciedad y reduce la ingesta de alimentos. Sin embargo, lorcaserina puede producir regurgitación valvular cardiaca,

hipoglucemia, alteraciones psiquiátricas (depresión) y síndrome serotoninérgico y en modelos animales produce distintos tipos de tumores (EMA/CHMP/15137/2013)⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾.

La formulación de **fentermina/topiramato** de liberación prolongada que combinaba dosis bajas de estos fármacos era una de las estrategias antiobesidad más potentes. El problema es que fentermina/topiramato aumenta la frecuencia cardíaca en reposo, particularmente a la dosis más alta, lo que plantea serias dudas acerca de su seguridad cardiovascular a largo plazo (EMA/109958/2013)⁽³⁷⁾.

En el momento actual están aprobados un número reducido de fármacos, unos para el tratamiento de corta duración (hasta 12 semanas) y otros para el tratamiento a largo plazo (orlistat, liraglutida, naltrexona/bupropion-SR). En monoterapia, ninguno de los fármacos antiobesidad produce una pérdida >10 % del peso corporal basal.

Se recomienda un uso racional de los fármacos antiobesidad por lo que deben evitarse especialmente aquellos fármacos que aún no hayan sido definitivamente aprobados o aquellos que por medidas de seguridad hayan sido retirados del mercado. Se revisará periódicamente el tratamiento farmacológico no debiendo olvidarse que la obesidad requiere tratamientos prolongados y de por vida.

5.4 NUEVAS PERSPECTIVAS FUTURAS DEL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Actualmente en el mercado farmacéutico se hace necesario el desarrollo de nuevas opciones eficaces y seguras frente a la obesidad.

En este sentido, se está estudiando la administración de **leptina** como anorexígena y termogénica. Se ha demostrado eficazmente, con pérdidas significativas de peso, en estudios en obesos con deficiencia de leptina⁽³⁸⁾.

Otra nueva estrategia terapéutica es la **asociación de fármacos**. La terapia de combinación permitiría la prescripción de dosis más bajas de cada medicamento y reducir la incidencia de efectos adversos.

Dada la capacidad del tejido adiposo marrón en el gasto energético y sus efectos sobre el metabolismo lipídico; las nuevas perspectivas del tratamiento de la obesidad podrían centrarse en el **diseño de nuevos fármacos o terapias que incrementen la cantidad y función del tejido adiposo marrón** no sólo para luchar contra la obesidad sino también para prevenir las complicaciones cardiovasculares asociadas.⁽³⁹⁾

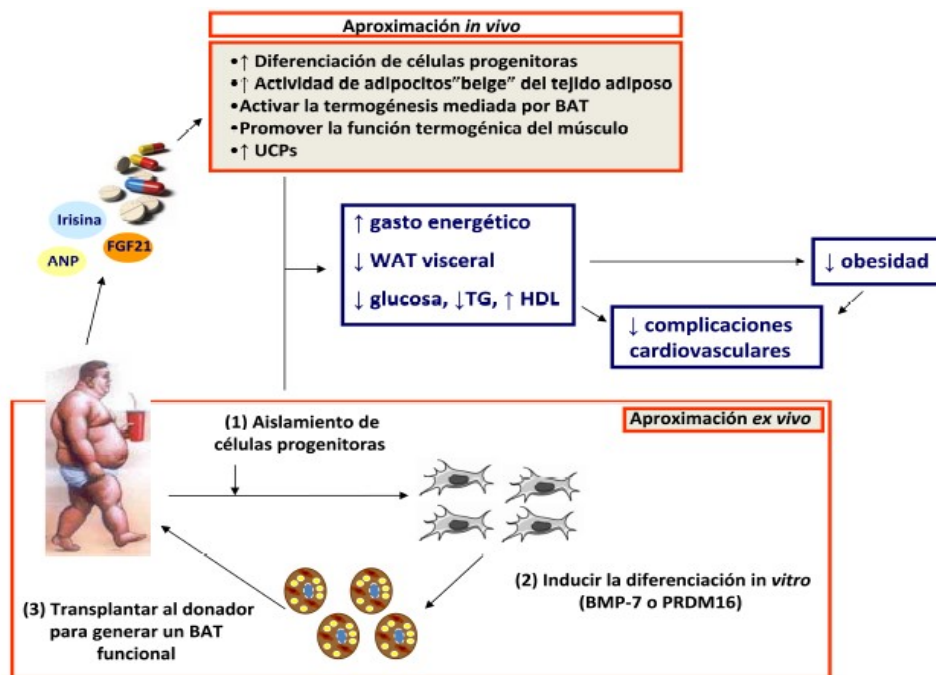


Figura 1.- Nuevas perspectivas en el tratamiento de la obesidad.

Basado en los conocimientos actuales como futuras aproximaciones tanto *in vivo* como *ex vivo* para el tratamiento de la obesidad. Todas ellas están destinadas a producir la activación del tejido adiposo marrón o la diferenciación de las células progenitoras en adipocitos marrones con el fin de favorecer la termogénesis, el gasto energético y la reducción de la adiposidad visceral. ⁽⁴⁰⁾

6. CONCLUSIONES

1ª.- Casi no existen en el arsenal terapéutico fármacos eficaces y carentes de efectos adversos importantes para tratar la obesidad y, prácticamente, todos los fármacos adelgazantes que se han aprobado han tenido que ser retirados tras un periodo de tiempo de comercialización a veces muy breve.

2ª.- Parece necesario incrementar los estudios de tratamientos continuados de más de un año de duración antes de la comercialización de nuevos fármacos y centrarse en el diseño de nuevos fármacos no solo para luchar contra la obesidad si no también para prevenir la diabetes tipo I y otros desórdenes metabólicos y vasculares asociados a la misma.

3ª.- El tratamiento farmacológico contra la obesidad solo está indicado en pacientes con un IMC elevado, siempre bajo supervisión médica y como coadyuvante del tratamiento dietético y de los cambios en el estilo de vida, ya que hoy en día el tratamiento de la obesidad está plagado de numerosos fraudes promocionados a través de los medios de comunicación.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS | Obesidad y sobrepeso. World Health Organization; [Internet]. International: WHO; 2015 [actualizado en Junio 2016; citado en Abril 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es>
2. Clasificación del sobrepeso y la obesidad [Internet]. A Coruña: Lucia Ferreira González; [Junio 2016, Abril 2017]. Disponible en: <http://www.meiga.info/escalas/obesidad.pdf>
3. Gutiérrez-Fisac JL. Epidemiología de la obesidad. JANO ESPECIAL 2002;62(1418):37-46.
4. Cuatrecasas G, Foz M y Formiguera X. La obesidad y sus comorbilidades. JANO ESPECIAL 2002; 62 (1418):57-8.
5. Tamargo J. Pharmacological approaches in obesity treatment. An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 215-224.
6. Instituto Tomás Pascual Sanz para la nutrición y salud. Obesidad en el siglo XXI, ¿qué se puede y se debe hacer? Nutr Hosp. 2010;28:9-210.
7. González Jiménez E. Genes y obesidad: una relación de causa-consecuencia. Endocrinol y Nutr. 2011;58(9):492-6.
8. Breu F, Guggenbichler S, Wollmann J. Consenso Seedo 2007. Para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Rev Española Obes 2007;7-48.
9. MedlinePlus[Internet]. U.S. National Library of Medicine, Rockville Pike, Bethesda, MD 20894 U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health [actualizada 09 mayo 2017, citada abril 2017]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000348.htm>
10. Arner P, Eckel RH. Adipose tissue as storage organ. En: George A. Bray, Claude Bouchard WPT. James, editors. Handbook of Obesity. 1998:379-395.
11. Bessesen DH, Robertson AD, Eckel RH. Weight reduction increases adipose but decreases cardiac LPL in reduced---obese Zucker rats. Am J Physiol Endocrinol Metab. 1991; 261(2 Pt 1): E246-E251.
12. Moreno BE, Gargallo MA, Alvarez J, López de la Torre M Obesidad tratado de endocrinología básica y clínica. vol II Síntesis. 2000: 1730-62
13. Friedman jm, Halaas JI, Leptina and the regulation of body weight in mammals. Nature. 1998; 395: 763-70.
14. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. Physiol Rev. 2004; 84(1):277---359
15. Garvey WT. New tools for weight loss therapy enable a more robust medical model for obesity treatment: rationale for a complications-centric approach. EndocrPract 2013; 19: 864-74
16. Kahan S, Ferguson C, David S, Divine L. Obesity drug outcome measures: Results of a multistakeholder critical dialogue. Current Obesity Reports 2013; 2: 128-33.
17. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. The Evidence Report, NIH Publication No. 98-4083, NIH Publication, Bethesda, Md, USA 2000. Disponible en http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf
18. Colman E, Golden J, Roberts M, Egan A, Weaver J, Rosebraugh C. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. N Engl J Med 2012; 367: 1577-9.
19. Colman E. Food and Drug Administration's Obesity Drug Guidance Document: a short history. Circulation 2012; 125: 2156-64.
20. Ioannides-Demos LL, Proietto J, McNeil JJ Pharmacotherapy for obesity. Drugs 2005; 65: 1391-1418.
21. Cercato C, Roizenblatt VA, Leança CC, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. Int J Obes (London) 2009; 33: 857-65.
22. Hampp C, Kang EM, Borders-Hemphill V. Use of prescription antiobesity drugs in the United States. Pharmacotherapy 2013; 33: 1299-1307.

23. Runyan JW. Observations on the use of phendimetrazine, a new anorexigenic agent, in obese diabetics. *Curr Ther Res Clin Exp* 1962; 4: 270-5.
24. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. 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.
25. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (CORII). *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 935-43.
26. Rebecca Bragg, PharmD, BCPS (Assistant Professor) & Erica Crannage, PharmD, BCPS, BCACP (Assistant Professor). Review of pharmacotherapy options for the management of obesity. *Missouri*, May 2015; 23: 987-998
27. Ben J, Stephen R. The New Era of Drug Therapy for Obesity: The Evidence and the Expectations. 2015; 75:935-945.
28. Arianne N. Sweeting, Samantha L. Hocking, Tania P. Markovic. Pharmacotherapy for the treatment of obesity. 2015: 173-183.
29. Rosenstock J, Klaff LJ, Schwartz S, et al. Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without prediabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:1173-5.
30. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, et al. DURATION- exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care* 2010; 33: 1255-61.
31. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092-1100.
32. Ryan T. Hurt & Jithinraj Edakkanambeth Varayil & Jon O. Ebbert New Pharmacological Treatments for the Management of Obesity 2014; 16:394
33. George A. Bray, MD, MACP, MACE, Boyd Professor; Medical treatment of obesity: The past, the present and the future 2014; 665-684
34. Ashish Kumar Kakkar, Neha Dahiya, Drug treatment of obesity: Current status and future prospects. 2015: 89-94
35. Dhiren Patel, Pharmacotherapy for the management of obesity. 2015; 137 – 138
36. Golden J. US Food and Drug Administration Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Clinical Briefing Document May 10, Arena Pharmaceuticals, Inc; New Drug Application 022529: Lorcaserin hydrochloride tablets 10mg. 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM303198.pdf>. [Accessed 10/5/2013].
37. Tran PT, Thomas A. Summary Minutes of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting March 28-29, 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM303352pdf>. [Accessed July 3, 2013];
38. Sadaf Farooqi, Susan A., Jebb, Gill Langmack, B. Elizabeth Lawrence, Christopher H., Cheetham, Andrew M. Prentice, Ieuan A. Hughes, Mark A. McCamish, and Stephen O'Rahilly. Effects of recombinant leptine therapy in a child with congenital leptine deficit. *N Engl J Med* 1999; 341:879-884
39. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. New Powers of Brown fat: fighting the metabolic syndrome. *Cell Metab.* 2011; 13(3):238
40. Townsend KL, Tseng YH. Brown Adipose tissue. Recent Insights into development, metabolic function and therapeutic potential. *Adipocyte* 2012; 1(1):13---24.
41. Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet][actualizada mayo 2017] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
42. BOT Plus web. Base de Datos de Medicamentos del Consejo General de Colegios Farmacuticos [Internet].[actualizado mayo 2017] Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>