

Tratamiento farmacológico de la obesidad

Pharmacological treatment of obesity

MÉNDEZ, D. *; MÉNDEZ, I. *; MORALES, A. J. *; PÉREZ-ROMÁN, M. E. *;
 NAVARRO, C. ** Y FAUS, M. J. ***

* Escuela de Nutrición de Granada, Rector López Argüeta, 18001 Granada. España.

** Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada.

*** Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia, Universidad de Granada.

RESUMEN

El tratamiento de la obesidad, estará basado siempre en dos pilares fundamentales, dieta y ejercicio. No obstante, en determinados casos puede estar indicado un tratamiento farmacológico adicional. Se revisan los posibles tratamientos en función del lugar de actuación, de acuerdo al mismo esquema que sigue el alimento en el organismo, esto es: ingesta, absorción, metabolismo y excreción. De esta forma, se repasan los anorexígenos, que actúan sobre la ingesta; los distintos tipos de fibras e inhibidores que actúan en la absorción; y en los fármacos que actúan sobre el metabolismo, se describe la línea de investigación que actualmente se encuentra abierta sobre fármacos estimuladores $\alpha\beta_3$ -selectivos, como el futuro en el tratamiento de la obesidad.

Palabras clave: Obesidad. Tratamiento para reducción de peso. Anoréxicos.

ABSTRACT

The treatment of the obesity will be based always in two fundamentals points: diet, and exercise. Although, in some cases it could be indicated an additional pharmacologic treatment. Possibles treatments depending of the actuation place, according to the same scheme that food follows in the organism, have been revised. This is: intake, absorption, metabolism and excretion. In this way, the anorexigenics which act on the intake are revised; the different kind of fibres and inhibitors which act in the absorption; and in drugs which act on the metabolism, the investigation way that actually is open about specific $\alpha\beta_3$ -adrenoceptor agonist like the future in the obesity treatment, is described.

Key words: Obesity. Weight-reduction treatment. Anorexigenic.

Recibido: 5-4-1995.

Aceptado: 5-6-1995.

BIBLID [0004-2927(1995) 36:2; 293-312]

INTRODUCCIÓN

El tratamiento farmacológico de la obesidad no se puede concebir sin dos requisitos previos: dieta y ejercicio. Y aun así resulta muy laborioso puesto que, por un lado, se necesitan largos períodos de tiempo y por otro, se dan frecuentes recaídas con recuperación del peso inicial.

Se podría suponer que la ganancia de peso se debe a una ingesta calórica superior al gasto energético, con lo cual aquellos fármacos que pudieran incidir sobre estos dos factores (disminuyendo ingesta o aumentando gasto energético) podrían ser eficaces en el tratamiento. Sin embargo se ha demostrado que existen ciertos individuos en los que su aumento de peso radica en un defecto termogénico que contribuye al desarrollo de la obesidad.

Además hemos de considerar que el concepto de obesidad va ligado exclusivamente al aumento de tejido graso, por tanto, los fármacos empleados en el tratamiento de la obesidad deben actuar sobre los depósitos lipídicos, sin alterar la masa magra.

Según el *National Institut of Health* en sus trabajos sobre el tratamiento farmacológico de la obesidad concluyó que los agentes farmacológicos podrían ser efectivos para la reducción del peso corporal, sólo en un largo período de tiempo. Los fármacos servirían tan sólo como un componente más de un estudio programado y minucioso sobre la reducción de peso teniendo en cuenta su eficacia y seguridad además de la posible combinación entre diferentes fármacos.

Por otro lado, el fármaco antiobesidad *ideal* sería aquel que siendo efectivo careciera de efectos adversos y adicción. Además debe ser de aplicación en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la obesidad, por ejemplo, hiperlipemias y diabetes.

Sin embargo, con independencia de este concepto de fármaco antiobesidad, son otros muchos los compuestos que, actuando en diversos momentos del proceso que sigue el alimento en el organismo, se emplean como coadyuvantes en el tratamiento del sobrepeso. Los puntos de actuación se encuentran recogidos en la figura 1.

1. *Fármacos que actúan sobre la ingesta: anorexígenos*

Dentro del término anorexígenos se conocen a numerosos fármacos capaces de reducir la ingesta y disminuir el apetito, aunque hoy se suele reservar la denominación de fármacos anorexígenos para aquellos que están diseñados y comercializados para el tratamiento de la obesidad (1, 2).

Muchos de estos fármacos derivan de un núcleo básico que es la β -feniletilamina.

Los anorexígenos de acción central son, salvo raras excepciones, variacio-

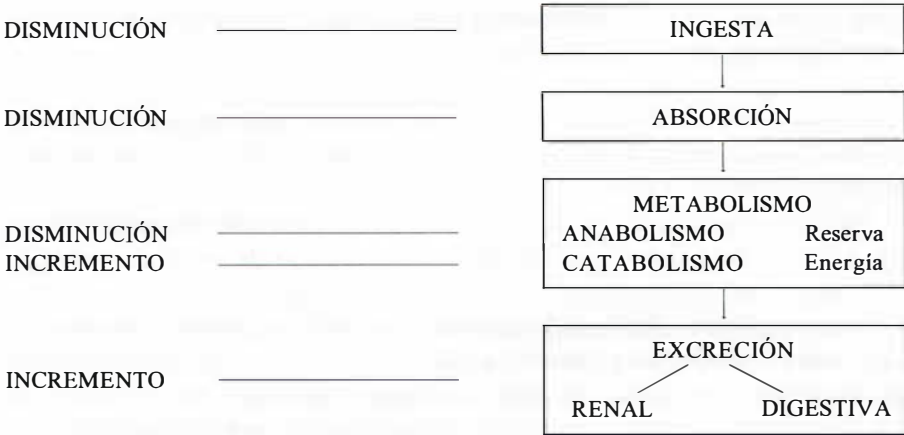


Fig. 1.—Posibles lugares de actuación farmacológica.

nes en la estructura molecular de la anfetamina que buscan conservar la acción anorexígena y evitar la acción estimulante central y, con ello, el riesgo de adicción (3).

Los anorexígenos producen su efecto modificando la liberación, concentración y/o recaptación de neurotransmisores implicados en la regulación del apetito (4, 5).

El *anorexígeno ideal* ha de ser eficaz y ha de evitar efectos secundarios, sobre todo, las cualidades estimulantes que pueden producir abuso del fármaco y habituación (6).

Según otros autores, el *anorexígeno ideal* debería limitar su acción a la inhibición del centro del hambre, o a la estimulación del centro de saciedad, evitando otros efectos indeseables (4, 7).

1.a. Estimuladores de la actividad adrenérgica: anfetaminas

Las anfetaminas han sido ampliamente utilizadas en el tratamiento de la obesidad durante muchos años, sin embargo la aparición de graves efectos secundarios ligados a su acción estimulante del sistema nervioso central (euforia, ansiedad, cuadros psicóticos, adicción) hace que su uso haya sufrido una fuerte restricción y control en los países occidentales.

ANFETAMINA

Fue el primer fármaco supresor del apetito utilizado en el tratamiento de la

obesidad. Tiene un efecto anorexígeno debido a su acción estimulante sobre las vías catecolaminérgicas centrales (8).

— Produce estimulación del sistema nervioso central, que se traduce en nerviosismo, desasosiego, insomnio, euforia, e irritabilidad. Estos efectos pueden producir abuso del fármaco.

— Produce estimulación del sistema simpático, determinando sequedad en la boca, taquicardia, palpitación, sudoración y elevación de la presión sanguínea.

— Puede producir efectos secundarios psiquiátricos, psicosis tóxica, que mimetiza una esquizofrenia paranoide aguda. Una vez que finaliza la administración de anfetamina puede producir depresión, asociada con tendencias al suicidio. Estos efectos secundarios hacen no recomendable el empleo de anfetaminas en el tratamiento de la obesidad (4).

ANFEPRAMONA (también llamada DIETIL PROPION)

Es un fármaco muy experimentado que parece tener pocos problemas de abuso (3). Sin embargo este anorexígeno no se ha de administrar a sujetos propensos al abuso de la droga, ni a aquellos con alteración de personalidad (4).

Tiene efectos simpaticomiméticos provocando abundante sudoración, palpitación, sequedad de boca. Produce estimulación del sistema nervioso central, determinando nerviosismo, irritabilidad, euforia e insomnio.

CLORFENTERMINA

Su actividad es simpaticomimética con acción mixta (agonista α - β adrenérgico). Sus efectos secundarios son similares a los descritos para la anfepramona (3).

FENMETRACINA

Su actividad es simpaticomimética (agonista α - β adrenérgico) (3).

MAZINDOL

Es un simpaticomimético alfa adrenérgico con actividad antidepresiva (estimulante moderado), pudiendo provocar insomnio, desasosiego e irritabilidad. No obstante según describe Stahl en un reciente trabajo (9), la aparente eficacia

a corto plazo de este fármaco supresor del apetito, así como la baja incidencia de efectos adversos o adicción, sugiere que podría ser útil en el tratamiento de la obesidad con suficientes garantías en cuanto a la aparición de efectos secundarios a largo plazo.

FENIL-PROPANOLAMINA

Se trata de un adrenérgico α - β de acción mixta, utilizado además de como anorexígeno, como anti-diurético, descongestionante nasofaríngeo y estimulante moderado (3).

Además de los efectos secundarios comunes a todos estos fármacos descritos anteriormente hay que indicar que no se debe administrar a pacientes que tomen bloqueantes adrenérgicos (guanetidina) o IMAO, por el riesgo de desarrollar crisis hipertensivas, ni tampoco a pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca.

En consecuencia se concluye que no tiene sentido prescribir estos principios activos ya que disponemos de otros fármacos de eficacia similar y con menor incidencia de efectos secundarios (1).

1.b. Estimulantes de la actividad serotoninérgica

Actúan por un mecanismo farmacológico distinto (por vía de la serotonina en lugar de la noradrenalina) produciendo somnolencia en vez de estimulación central.

FENFLURAMINA

Químicamente es una feniletilamina, es un racémico mezcla de los isómeros dextro (farmacológicamente activo) y levo (poco activo) presenta algunos efectos adversos, como la mayoría de los anoréxicos anteriormente descritos, con la diferencia de que éste actúa por vía serotoninérgica, por lo que tiene actividad depresora y no estimuladora (3). Diversos estudios han demostrado su actividad incluso en obesidad refractaria, habiéndose descrito una estrecha relación entre la pérdida de peso y niveles plasmáticos de fenfluramina (10).

Parece ser que posee un efecto periférico sobre la captación de glucosa disminuyendo la resistencia a la insulina en diabéticos tipo II (11), pudiendo producir un aumento del efecto térmico de los alimentos (12), lo que junto con el efecto anorexígeno daría lugar a un aumento del gasto metabólico en pacientes obesos.

En cuanto a sus efectos secundarios, los más comunes son náuseas y diarrea

(debido a la estimulación serotoninérgica) así como sedación y somnolencia, habiéndose descrito también la aparición de depresión al retirar bruscamente su administración, por lo que ésta ha de hacerse gradualmente.

DEXFENFLURAMINA

Es el isómero dextro puro de la fenfluramina con una acción más selectiva sobre la liberación y recaptación de la serotonina que el compuesto racémico, con mayor efecto anorexígeno que éste y dos veces más potente (3).

Al comparar su efecto con otros anorexígenos se observa que en voluntarios sanos tiende a disminuir la ingesta de alimentos ricos en hidratos de carbono frente al resto de los alimentos de la dieta (13) y en obesos reduce la frecuencia de alimentos muy dulces sobre todo en pacientes obesos con ingesta compulsiva de hidratos de carbono (14).

Para algunos autores la dexfenfluramina, al igual que la fenfluramina, aumenta el efecto térmico de los alimentos tanto en sujetos sanos como en pacientes obesos durante el período de tratamiento (15). Sin embargo, tras interrumpir el tratamiento con dexfenfluramina en pacientes obesos que lo han seguido durante un año, no se han observado cambios en el gasto metabólico ni en la termogénesis inducida por la dieta (16), lo que sugiere que el efecto termogénico de la dexfenfluramina no tiene relevancia clínica, de forma que la eficacia de este fármaco en la obesidad se debe a su efecto anorexígeno.

En los diversos estudios publicados hasta el momento sobre el seguimiento a largo plazo de pacientes tratados con dexfenfluramina más dieta hipocalórica se ha observado que incrementa la adherencia de éstos a la dieta y con una mayor pérdida de masa ponderal frente al grupo placebo. Una vez finalizados los estudios se ha visto una mayor ganancia ponderal en los que se le administraron dexfenfluramina frente al grupo placebo, lo que plantea la posible necesidad de un tratamiento crónico con dexfenfluramina. Por otro lado, en pacientes diabéticos tipo II, además de inducir una mayor pérdida de peso mejora el control glucémico, que parece ser debido a un efecto directo sobre la utilización de glucosa y sensibilidad a la insulina.

Los efectos secundarios son menores que en la fenfluramina, siendo un fármaco bien tolerado y dentro de estos efectos secundarios se han descrito: astenia, somnolencia y diarrea en algunos casos, habiéndose observado también casos de adicción con este fármaco (16).

FLUOXETINA

Es un fármaco antidepresivo bicíclico que se comporta como inhibidor de

la recaptación de serotonina, por lo que se comenzó a utilizar como antidepresivo observándose posteriormente que inducía pérdida de peso en vez de ganancia ponderal, como ocurría con los antidepresivos tricíclicos (4). Su acción es muy selectiva sobre la serotonina, inhibiendo su recaptación en la sinapsis con mínimo efecto sobre la recaptación de noradrenalina y dopamina.

A diferencia de la dexfenfluramina, su papel como selector dietético no está tan claro; mientras que en animales sí parece que suprime selectivamente la ingesta de hidratos de carbono, en los humanos los resultados son contradictorios (17).

Se ha visto que su efecto anorexígeno es dosis-respuesta dependiente obteniéndose una mayor pérdida ponderal en los pacientes que reciben una dosis más alta (18).

Un último estudio, realizado a doble ciego durante 28 semanas, ha demostrado la eficacia, buena tolerancia y el alto margen terapéutico de seguridad que presenta la Fluoxetina en el tratamiento de la obesidad (19).

Los efectos adversos son mínimos y de poca relevancia, habiéndose descrito somnolencia, insomnio, diarrea y vómitos.

CCK, GLUCAGON Y BOMBESINA

En los últimos 20 años, los mecanismos de la saciedad tras la ingesta de alimentos han sido intensamente investigados tanto en roedores, como en humanos. Últimamente se ha encontrado que existen tres péptidos relacionados con la ingesta de comida que pudieran influir en el centro de la saciedad. Estos péptidos son: Colecistoquinina (CCK), Glucagón pancreático y bombesina. Sin embargo no se han realizado los trabajos suficientes que permitan evaluar su eficacia para conseguir la pérdida de peso en sujetos obesos, ni la seguridad de éstos, cuando se administran durante meses (20).

HORMONAS DEL CRECIMIENTO (STH o GH)

Hay dos formas comercializadas de hormona de crecimiento: el somatren y la somatotropina. El somatren tiene un aminoácido más que la hormona natural (un radical metionil) por razones derivadas de la técnica de producción. La somatotropina es cronológicamente posterior, producto de una técnica más perfeccionada y es idéntica a GH natural. La acción fisiológica y terapéutica de ambos preparados es semejante. El somatren induce con mayor frecuencia la producción de anticuerpos contra la hormona, pero es dudoso que el fenómeno llegue a interferir en la acción.

Las indicaciones permitidas para el somatren y la somatotropina son los

retrasos de crecimiento debidos a insuficiencias en la secreción de GH y asociados al síndrome de Turner.

En el adulto la GH tiene una acción anabolizante potente. Estimula la síntesis proteica e induce un balance nitrogenado positivo. Tiene acción lipolítica y modifica el metabolismo de los carbohidratos, en el sentido de suprimir la oxidación de la glucosa y pudiendo estar relacionada con la resistencia a la insulina (21).

La acción fisiológica general en el adulto es la disminución de la masa adiposa y el aumento de la masa muscular. Ésta es la base de su uso ilegal por deportistas.

El organismo sigue produciendo GH en la edad adulta, pero la producción comienza a declinar a partir de los 30 años de edad y de forma marcada a partir de los 50 años. No se conoce bien el papel fisiológico de la hormona del crecimiento en el adulto, ni la influencia del descenso de producción hormonal en los cambios orgánicos del envejecimiento, pero una de las alteraciones más típicas de éste, el aumento de la masa adiposa y la disminución de la masa muscular, se correlaciona bien con las propiedades conocidas de la GH.

En la actualidad se están realizando pruebas con la hormona en ancianos. En uno de estos ensayos se administró a personas entre 60 y 80 años de edad un tratamiento de seis meses de somatotropina (3 veces por semana) orientado a conseguir niveles plasmáticos de hormona equivalentes a los de los adultos jóvenes. Los resultados fueron un aumento de masa corporal magra del orden del 9%, disminución del tejido adiposo del 15%, aumento de masa ósea vertebral del 1,6% y aumento del espesor de la piel del 7%.

Las implicaciones terapéuticas de estos resultados están aún por determinar. Sin embargo no se saben los beneficios a largo plazo, teniendo en cuenta el coste y la incomodidad del tratamiento, ni tampoco los efectos secundarios, teniendo en cuenta la influencia de la GH exógena en el metabolismo lipídico y glucídico.

Todas las aplicaciones de la GH en la edad adulta deben considerarse en estos momentos como estrictamente experimentales (3).

2. *Fármacos que actúan sobre la absorción*

2.a. Retardantes del vaciamiento gástrico

FIBRA

Existen muchas definiciones de la fibra, aunque en este estudio, vamos a adoptar la definición de Trowell, ya que está ampliamente aceptada. Para este autor, *fibra* es aquella porción de los alimentos vegetales, resistente a la hidrólisis

por los enzimas del aparato digestivo humano y que, por tanto, queda como residuo fecal.

Así entendida, la fibra de los alimentos incluye una serie de componentes, que son en su mayoría polisacáridos: Celulosa, Hemicelulosas, Pectinas, Gomas y Mucílagos, más la Lignina, que no lo es. Muchas de ellas constituyen los componentes estructurales más importantes de la pared celular de la planta de que proceden. Al conjunto de estos componentes, Trowell los denominó *fibra dietética*, término muy difundido y que en cierta manera se ha impuesto, aunque se prefiere en nuestro medio hablar de *fibra alimentaria* ya que el primer término parece prestarse a cierta confusión, pues en España *dieta* es sinónimo de régimen alimenticio terapéutico (22).

En cuanto a la clasificación y acciones de los distintos tipos de fibra, debido a la extensión de estos conceptos y al objeto de este trabajo, nos vamos a limitar al campo de la obesidad.

Así en la obesidad la fibra presente en la dieta y, fundamentalmente, la fibra insoluble (celulosa) procedente de las paredes celulares, actuarían de la siguiente forma:

- * Aumento del trabajo de masticación induciendo a terminar antes la comida y aumentando la secreción de saliva.
- * Retención de agua, lo que a su vez incrementa el volumen del bolo alimenticio.

Este incremento de volumen provocará sensación de saciedad por la distensión mecánica que origina a nivel gástrico. También como consecuencia de esta capacidad que poseen las fibras de absorber agua, se produce un incremento del volumen de las heces (un 127% después de la ingestión de 20 g de salvado de trigo) (23), combatiéndose de esta forma el estreñimiento que aparece en los tratamientos con dietas hipocalóricas. A ello se añade el efecto que ejercen estas fibras sobre la duración del tránsito intestinal, normalizándolo tras dos días de administración. Así acortan los tránsitos largos y alargan los cortos.

A lo anterior hay que añadir que este tipo de fibra parece poseer un discreto efecto de pérdida energética por heces, aunque se ha comprobado que esto apenas afecta al balance energético, pues el enfermo obeso, si tiene una dieta *ad libitum*, lo compensa aumentando la ingesta energética con otros alimentos.

En cuanto a las fibras con capacidad para formar geles, como la goma guar o la pectina, su uso quedaría restringido a la administración en grandes dosis antes de las comidas, con el fin de provocar sensación de saciedad por la distensión gástrica que producen (24).

Por otro lado, si bien hay estudios que a corto plazo han mostrado una reducción de la ingesta calórica en obesos al suplementar la dieta con metilcelulosa (25), otros trabajos apuntan a que el efecto beneficioso de la fibra dietética iría

más ligado a su efecto enlentecedor de la absorción de carbohidratos, que a su acción real sobre la pérdida de peso (26).

2.b. Fármacos que disminuyen la absorción

BIGUANIDINAS (Metformina y Fenformina)

Son fármacos que reducen la glucemia en pacientes diabéticos, pero no en sujetos sanos. Ejercen su acción hipoglucemiante por diversos mecanismos: inhibición de la absorción intestinal de glucosa y aminoácidos, retraso del vaciamiento gástrico, aumento de la glucolisis e inhibición de la neoglucogénesis a partir de la alanina, piruvato y lactato (27), lo que explica la susceptibilidad a la acidosis láctica que puede aparecer con estos fármacos, siendo menos frecuente la aparición de acidosis láctica con la metformina que con la fenformina. A diferencia de las sulfonilureas, las biguanidinas mejoran el control glucémico en obesos diabéticos, sin inducir ganancia de peso, e incluso favorecen su pérdida (28). Esto último se debe a la anorexia que inducen y también por disminuir la absorción intestinal de nutrientes. En pacientes no diabéticos, la pérdida de peso que inducen es mínima, a no ser que se den dosis muy elevadas con las que se aumenta la incidencia de efectos secundarios y la posibilidad de acidosis láctica, por lo cual la utilización de biguanidinas en pacientes obesos no diabéticos debe desaconsejarse (29). Su uso está indicado solamente en obesos diabéticos en los que hubiera fallado el tratamiento dietético.

ACARBOSA

La acarbosa es un tetrasacárido (glúcido formado por cuatro monosacáridos) que inicialmente fue aislado a partir de cultivos de algunas especies de hongos actinomicetos. Fue investigado como potencial agente de interferencia en el metabolismo glucídico, dada su capacidad para actuar como inhibidor competitivo de diversos enzimas que participan en el metabolismo de los glúcidos.

La acarbosa es un oligosacárido que inhibe las α -glucosidasas intestinales, induciendo un retraso en la absorción de glucosa, disminuyendo los picos glucémicos postprandiales, siendo su indicación fundamental la diabetes *mellitus* como tratamiento complementario a la dieta, insulino terapia o antidiabéticos orales (30). Basándose en su mecanismo de acción, se ha propuesto su utilización en pacientes obesos con el fin de inducir una malabsorción de carbohidratos, con el consiguiente balance calórico negativo. Esto no se ha confirmado en la práctica, de tal forma que la acarbosa junto a dieta hipocalórica en pacientes obesos no induce mayor pérdida de peso al compararlo con dieta más placebo,

pues para conseguir una malabsorción que induzca un balance energético negativo se deben utilizar dosis muy altas de acarbosa y, aun así, no se han visto reducciones de peso significativas y sí un aumento ostensible de la intensidad y frecuencia de los efectos secundarios.

TETRAHIDROLIPSTATINA

Otro grupo de fármacos actualmente en estudio, son aquellos que actúan inhibiendo la absorción de grasas con el objetivo de usarlos en el tratamiento de la obesidad e hiperlipemia. Una sustancia de este grupo, actualmente en estudio, es la tetrahidrolipstatina, un derivado sintético de la lipstatina, segregada por el hongo *Streptomyces toxytricini*. La tetrahidrolipstatina es un potente inhibidor de la lipasa intestinal, que induce un aumento de la grasa fecal en individuos sanos y en pacientes obesos, con escasos efectos secundarios. No obstante se requieren estudios a largo plazo con el fin de valorar la eficacia de este fármaco para inducir pérdida de peso en pacientes obesos.

En la actualidad no existen muchas perspectivas respecto al futuro de estos fármacos inhibidores de la digestión/absorción de carbohidratos y lípidos en la terapéutica de la obesidad, puesto que, para conseguir un balance calórico negativo, debemos inducir una malabsorción de macronutrientes y, por ende, de micronutrientes, con las consiguientes repercusiones negativas para el organismo (31). Por ello, ha de descartarse el uso de estos fármacos en terapias de reducción de peso, a menos que se utilicen, con sus correspondientes reservas, para reforzar el balance calórico negativo por malabsorción de nutrientes (31).

3. *Fármacos que actúan sobre el metabolismo*

Fisiológicamente, en el metabolismo diferenciamos dos tipos de procesos antagónicos:

- * Procesos anabólicos: Encaminados a la formación, en última instancia, de depósitos de reserva.
- * Procesos catabólicos: Cuya finalidad es la producción de la energía necesaria para el funcionamiento del organismo.

Un buen estado metabólico viene determinado por un equilibrio entre estos dos procesos.

La obesidad supone una clara descompensación entre ambas fases del metabolismo, bien sea por un aumento del anabolismo o una disminución del catabolismo.

Así pues, la terapia antiobesidad, en principio y desde el punto de vista metabólico, ha de dirigirse directamente a compensar dicho desequilibrio, pudiendo actuarse disminuyendo la formación de depósitos de reserva (tejido graso, principalmente) o por el contrario, incrementando el gasto energético y la producción de calor (termogénesis).

Dado que la regulación de este equilibrio es controlada, en buena parte, por el Sistema Nervioso Vegetativo, la forma más directa de actuación será sobre la noradrenalina (aumentando su liberación, o inhibiendo su catabolismo o recaptación a nivel neuronal).

De hecho, existen datos que implican al Sistema Nervioso Autónomo en la patogenia de la obesidad y, más concretamente, hay trabajos que demuestran que los niveles de noradrenalina en personas obesas son inferiores a los de no obesos (32).

Los fármacos antiobesidad que actúan sobre el metabolismo, tendrán su lugar de acción en el tejido graso, más concretamente en los receptores adrenérgicos de los adipocitos. Estos adrenoceptores son α_1 , α_2 y β_1 , β_2 , β_3 . El principal papel de estos adrenoceptores en el tejido graso blanco (Tabla 1), es la regulación de la lipólisis de los triglicéridos (exceptuando a los α_1 , cuya función en dicho tejido se desconoce actualmente): la estimulación $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ aumenta la lipólisis, frente a la estimulación en los α_2 que la disminuye.

Tabla 1.—Función y mecanismos efectores de los receptores adrenérgicos en el tejido adiposo.

RECEPTOR	MECANISMO EFECTOR	FUNCIÓN	
		Tej. adiposo marrón	Tej. adiposo blanco
$\beta_{1,2,3}$	Estimulación de Adenilciclase y AMP _c	Incremento de la producción de calor	Aumento de la lipólisis
α_2	Inhibición de Adenilciclase y AMP _c	Disminución de la producción de calor	Disminución de la lipólisis
α_1	Aumento Ca ⁺⁺ y Proteinkinasa	Incremento de la producción de calor	?

Por otra parte, estos receptores están implicados en la regulación de la termogénesis en el tejido graso pardo: la producción de calor se estimula a través de los receptores α_1 y $\beta_1, \beta_2, \beta_3$, mientras que noradrenalina y catecolaminas en general inhiben la producción de calor a través de receptores α_2 . No obstante, hay que tener en cuenta que el tejido adiposo pardo sólo juega un papel importante en la termogénesis de los niños (33).

La búsqueda de fármacos en este campo está condicionada por dos hechos:

* La inervación simpática no es exclusiva, evidentemente, del tejido adiposo,

sino que por el contrario está ampliamente distribuida por todo el organismo, afectando a numerosos órganos y funciones vitales.

- * Incluso limitándose exclusivamente al tejido graso, una estimulación adrenérgica va a generar efectos antagónicos, que provocará una respuesta neta inferior a lo que cabría esperar.

De ahí que el diseño de nuevos fármacos se centre en la especificidad de acción y selectividad de receptores:

- Especificidad de acción para evitar, en la medida de lo posible, el gran número de efectos secundarios que lleva aparejada la estimulación simpática.
- Selectividad de receptores para conseguir una eficacia máxima.

Los primeros modelos farmacológicos empleados provocaban una estimulación no selectiva de los receptores α y β , originando la aparición de efectos colaterales como aumento de la presión arterial, y estimulación general del S. N. C. (debido a la estimulación α -adrenérgica).

Posteriormente, la investigación buscó fármacos β -selectivos agonistas, con lo que estos efectos secundarios se vieron muy reducidos, aunque se mantenían algunos, sobre todo a nivel de la función cardíaca (debido a la estimulación de los receptores β_1).

Al intuirse el proceso de la termogénesis como el gran campo de actuación para poder aumentar el gasto energético en forma de disipación de calor, la investigación se dirige de nuevo a la búsqueda de los receptores implicados en este proceso. Una vez comprobado que eran los receptores β_3 , los principales responsables de la acción termogénica, se centraron los estudios en el desarrollo de sustancias con efectos selectivos β_3 agonistas. De hecho, en el momento actual la investigación se mueve en este campo, centrándose en la búsqueda del fármaco β_3 agonista específico como el ideal en el tratamiento de la obesidad.

Clasificación de fármacos para el tratamiento de la obesidad que actúan sobre el metabolismo

3.a. Fármacos que disminuyen el anabolismo

- Antagonistas α_2 : * *Yohimbina*

3.b. Fármacos que aumentan el catabolismo: Fcos. Termogénicos

- Estimuladores del tiroides:

- * *Liotironina*
- * *Tiroglobulina*
- * *Fórmulas Magistrales (34)*

— Estimuladores α - β no selectivos: * *Efedrina*
 * *Cafeína*

— Estimuladores β -selectivos: * *RO 16-817*
 * *BRL-26830A*
 * *RO-40 2148*
 * *BRL-35 135*
 * *ICI-D 7144*
 * *CL-316,243*

FÁRMACOS ANTAGONISTAS α_2

Los receptores α_2 -adrenérgicos intervienen disminuyendo la lipólisis inducida por catecolaminas, de forma que el bloqueo de los adrenoceptores α_2 en los adipocitos con antagonistas selectivos α_2 incrementaría la lipólisis, por lo que al menos teóricamente podrían servir en el tratamiento de la obesidad al favorecer la movilización de grasa.

La yohimbina es el prototipo de α_2 -antagonista: su administración induce un incremento de los ácidos grasos no esterificados en el plasma y un aumento de las concentraciones de noradrenalina, con escasos efectos cardiovasculares (35). No obstante, a pesar de estos efectos metabólicos *teóricos* de la yohimbina, no se ha descrito hasta el momento que pueda favorecer la pérdida de peso en pacientes obesos, mientras que sí puede provocar una larga lista de efectos secundarios no deseados, como hipertensión, ansiedad, broncoespasmo, etc.

Por ello, parece que el uso de los α_2 -antagonistas en la terapia de la obesidad, es una posibilidad teórica de dudosa aplicación en la práctica clínica.

FÁRMACOS ESTIMULADORES DEL TIROIDES

La función tiroidea es normal en la mayoría de los pacientes obesos, pero se pueden encontrar pequeñas variaciones en el metabolismo de las hormonas tiroideas, de forma que se suele encontrar aumentada la T_3 y disminuida la rT_3 , mientras que la T_4 y la TSH se encuentran en los márgenes de normalidad (36). Pero estas variaciones desaparecen tras la pérdida de peso (37), lo que demuestra que son secundarias a la obesidad. Aunque la terapia con hormonas tiroideas en la obesidad favorece la pérdida de peso, la mayor parte del peso perdido

durante el tratamiento se debe a la reducción de la masa proteica, mientras que el tejido adiposo se ve mínimamente afectado (37), con la consiguiente pérdida de nitrógeno, excesiva descalcificación ósea y aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Además, cuando se cesa la terapia con hormonas tiroideas los pacientes recuperan rápidamente el peso original, por lo que su uso ha de restringirse a los casos de obesidad secundaria a un proceso de hipotiroidismo.

En este grupo se podrían incluir las *famosas fórmulas magistrales antiobesidad*, cuya composición es una *bomba farmacológica* de extractos tiroideos, derivados anfetamínicos, digitálicos, benzodiazepinas, laxantes, diuréticos, etc. (39, 40). La mayoría de los componentes de estas fórmulas conllevan una peligrosidad, cuando menos potencial, para el paciente que se ve aumentada al ser administradas conjuntamente con asociaciones farmacológicas no experimentadas. Es por ello por lo que estos preparados no tienen ninguna justificación en el tratamiento de la obesidad, siendo su prescripción y dispensación un acto irresponsable y de dudosa ética sanitaria, en base al peligro que corre el paciente de sufrir riesgos inaceptables e innecesarios.

FÁRMACOS ESTIMULADORES α - β NO SELECTIVOS

La efedrina, por su estimulación α y β tiene propiedades termogénicas, además de inducir la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. Se explica así su poder anorexígeno.

Mediante diferentes estudios se ha comprobado que en combinación con metil-xantinas (cafeína), el efecto termogénico se incrementa claramente siendo la pérdida de peso mayor que cuando se usaban ambos fármacos por separado (41), disminuyendo mucho los efectos secundarios, incluso en tratamientos a largo plazo. Así la combinación de efedrina/cafeína (200 mg/200 mg) se considera segura y efectiva en tratamientos termorreguladores a largo plazo para el mantenimiento de la pérdida de peso (42).

La reducción de peso en el tratamiento con efedrina y cafeína se debe en un 75% por anorexia, y un 25% por un incremento de la termogénesis.

También se ha observado que se potencia el efecto estimulante de la termogénesis de la efedrina, con fármacos como el ácido acetil salicílico. La explicación de esta potenciación radica en la inhibición por parte de la aspirina de la síntesis de prostaglandinas, que a nivel de las terminaciones sinápticas frenan la liberación de noradrenalina (43).

Actualmente se usan la efedrina y la cafeína como principios activos que sirven de referencia para el estudio clínico de nuevos β -agonistas.

No obstante, el hecho de que estos fármacos posean un efecto estimulante de la termogénesis comprobado, no los convierte en los fármacos de elección

para el tratamiento de cualquier obesidad. No hay que olvidar que, aunque disminuidos en base a la administración conjunta, aún mantienen efectos secundarios como hipertensión arterial, taquicardia y nerviosismo. Así su uso se reservará a aquellos casos en los que, por medio de estudios calorimétricos, se diagnostique una obesidad claramente debida a disminución del gasto calórico.

FÁRMACOS ESTIMULADORES β SELECTIVOS

El intento de eliminar los efectos secundarios derivados de la estimulación -adrenérgica, ha llevado a la búsqueda de compuestos agonistas β más selectivos. Así modelos actualmente en estudio como el *RO 16-817* han demostrado tener actividad termogénica y lipolítica, y provocar un incremento en el gasto calórico tanto en pacientes obesos como en sujetos normo-peso (44), aunque no se ha publicado la pérdida ponderal que provocan.

En esta misma línea se encuentra el *BRL-26830A*, del que ya en 1988 se publicaron trabajos en los que se describía una pérdida ponderal significativa respecto al placebo (45, 46), mientras que otros autores no habían encontrado diferencias entre el fármaco y el placebo (47).

Posteriormente, en 1992 estos mismos autores confirman la eficacia de este fármaco sobre la disminución del tejido adiposo sin afectar el tejido muscular, así como la ausencia de efectos sobre el centro modulador del apetito y la saciedad (48).

En ambos fármacos siguen aún observándose efectos secundarios como taquicardias y temblores, consecuencia de un efecto estimulador sobre los receptores β_2 .

La aparición de estos efectos secundarios a nivel cardiovascular, es la razón de que hoy día la investigación esté centrada en la búsqueda de modelos farmacológicos β_3 agonistas exclusivamente, sin ningún efecto estimulador sobre los receptores β_1 y β_2 . A estas aspiraciones parecen responder el *RO-40-2148*, el *BRL 35-135* y el *ICI D7114*.

De hecho, en trabajos publicados donde se valoraban los efectos cardiovasculares de epinefrina y fenetanolamina frente al *RO-40-2148*, se concluye la ausencia de éstos, en los pacientes tratados con *RO-40-2148*, incluso a altas dosis (49, 50).

Por su parte, el *BRL 35-135* es un potente y selectivo β_3 -agonista que produce un incremento del consumo de energía. La pérdida de peso se debe exclusivamente a la reducción de la masa grasa, mientras que no se afecta en absoluto la proteína muscular. Esto puede ser debido a que en los pacientes tratados se producía una tolerancia a la glucosa y mayor sensibilidad a la insulina (51).

En el caso del *ICI D7114*, se observó también un aumento de la termogénesis

con disminución del tejido adiposo, produciendo una alteración en la homeostasis de lípidos y glucosa celular (52).

Otro fármaco que responde a estas expectativas y que a la vez posee un marcado efecto hipoglucemiante para el tratamiento de diabetes no insulino-dependiente, es el *CL 316,243*, del que además se ha comprobado su amplio margen de seguridad (53).

4. *Actúan sobre la excreción*

En este grupo hemos de encuadrar los diuréticos como estimuladores de la excreción renal, y los laxantes que actúan sobre la excreción digestiva.

Puesto que estos grupos terapéuticos no tienen como indicación principal el tratamiento de la obesidad, y su estudio, así como su diversidad son muy complejos, se salen del objeto de esta revisión.

Tan sólo señalar que se han de valorar muy seriamente tres conceptos:

- * El posible daño sobre la mucosa gástrica, en el uso de laxantes.
- * Las pérdidas de electrolitos causadas por los diuréticos.
- * El período de administración de estos fármacos suele alargarse, con frecuencia, por parte del paciente, lo que incrementa los riesgos anteriores.

Además, no se ha de olvidar que el tratamiento de la obesidad, por definición, ha de ir encaminado a reducir el tejido graso corporal, y ninguno de estos fármacos actúa directamente sobre la masa grasa.

Por todo ello ha de considerarse el papel que pueden jugar estos fármacos en el tratamiento combinado con otros medicamentos, en función de determinados cuadros clínicos del paciente, si bien su uso será siempre como coadyuvante, y en ningún caso serán la base del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) PEREIRA, J. L., VILLAMIL, F. y GARCÍA, P. P.: *La obesidad: Tratamiento farmacológico de la obesidad*, pp. 257-267.
- (2) BARCELÓ, B. y VILLAR, R.: "Anorexígenos: su papel real en terapéutica, *Inf Terap* (1994), **18**:245-249.
- (3) CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS. *Catálogo de especialidades farmacéuticas* (1994), pp. 293-297.
- (4) GARRIDO, I.: "La farmacoterapia en el tratamiento de la obesidad: Mito y realidad", *Nutrición Clínica* (1985), **V.-n.º 4**:47-58.
- (5) SULLIVAN, A. C. and TRISCARI, J.: *Novel pharmacological approaches to the treatment of obesity* (1978), In: G. A. Bray (Ed.).

- (6) NOBLE, R. E.: *Clinical significance of the use of anorectic drugs: "In search of an ideal anorexiant"* (1978), pp. 427-436. In: S. Garattini and R. Samanin (Eds.).
- (7) GROLLMAN, A.: *Drugs therapy of obesity in children* (1980), In: P. J. Collip (Ed.): *Childhood obesity*, 2nd. ed., Littleton, Massachusetts, PSG Publishing Company, Inc.
- (8) CARLSSON, A.: *Amphetamine and brain catecholamines*. En: COSTA, E. and GARATTINI, S. (Eds.): *Amphetamine and related compounds* (1970), New York, Raven Press, pp. 289-300.
- (9) STAHL, K. A. and IMPERIALE, T. F.: "An overview of the efficacy and safety of fenfluramine and mazindol in the treatment of obesity", *Arch Fam Med.* (1993), oct.; **2(10)**:1033-8.
- (10) INNES, J. A., WATSON, M. L., FORD, M. J., MUNRO, J. F. and STODDART, M.: "Plasma fenfluramine levels, weight loss and side effects", *Br Med J* (1977), **2**:1.322-1.325.
- (11) PESTELL, R. G., CROCK, P. A., WARD, G. M., ALFORD, F. P. and BEST, J. D.: "Fenfluramine increased insulin action in patients with NIDDM", *Diabetes Care* (1989), **12**:252-258.
- (12) LEVITSKY, D. A. and TROIANO, R.: "Metabolic Consequences of fenfluramine for the control of body weight", *Am J Clin Nutr* (1992), **55**:167S-172S.
- (13) GOODALL, E., FEENEY, S., McGUIRK, J. and SILVERSTONE, T. A.: "Comparison of the effects of d- and l-fenfluramine and d-amphetamine on energy and macronutrient intake in human subjects", *Psychopharmacology* (1992), **106**:221-227.
- (14) WURTMAN, J., WURTMAN, R., REYNOLDS, S., TSAY, R. and CHEW, B.: "D-fenfluramine suppresses snack intake among carbohydrate cravers but not among non-carbohydrate cravers", *Int J Eat Disorders* (1987), **6**:687-699.
- (15) SCALFI, L., D'ARRIGO, E., CARANDENTE, V., COZTORTI, A. and CONTALDO, F.: "The effect of d-fenfluramine on BMR and postprandial thermogenesis in obese subjects", *Int J Obes* (1989), **13 (Suppl. 1)**:142.
- (16) SILVERSTONE, T.: "Appetite suppressants", *A review Drugs* (1992), **43**:820-836.
- (17) ROGACKI, N., WEISS, G. F., FUEG, A. et al.: "Impact of hypothalamic serotonin on macronutrient intake", *Ann NY Acad Sci* (1989), **575**:619-621.
- (18) BREUM, L., MOLLER, S., BJERRE, U. and JACOBSEN, S.: "Effects on amino acids and macro-nutrient selection in obese patients", *Int J Obes* (1990), **14 (Suppl. 2)**:141.
- (19) GOLDSTEIN, D. J. et al.: "Fluoxetine: A randomized clinical trial in the treatment of obesity", *Int J Obes Relat Metab Disord* (1994), **18(3)**:129-135.
- (20) SMITH, G. P. and GIBBS, J.: "Are gut peptides a new class of anorectic agents?", *Am J Clin Nutr* (1992), **55(1 suppl.)**:283S-285S.
- (21) JORGENSEN, J. O. et al.: "Fuel metabolism, energy expenditure, and thyroid function in growth hormone-treated obese women: a double blind placebo-controlled study", *Metabolism* (1994), **43(7)**:872-877.
- (22) VÁZQUEZ, C.: "La fibra alimentaria: utilidad clínica y limitaciones", *Nutrición Clínica, Dietética hospitalaria* (1986), **VI**, 6:276.
- (23) BRUNETON, J.: *Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes medicinales*, 2.^a ed. (1993), p. 75, ed. Lavoisier, Paris.
- (24) GARCÍA, P.: *Introducción a la Nutrición Clínica y Dietética* (1990), pp. 187-194.
- (25) EVANS, E. and MILLER, D. S.: "Bulking agents in the treatment of obesity", *Nutr Metab* (1975), **18**:199-203.
- (26) JENKINS, D. J. A., LEEDS, A. R., WOLEVER, T. M. S. et al.: "Unabsorbable carbohydrates and diabetes: decreased post-prandial hyperglycemia", *Lancet* (1976), **2**:172-174.
- (27) CARPENTER, M. A. and BODANSKY, H. J.: "Drugs treatment of obesity in type II diabetes mellitus", *Diabetic Med.* (1990), **7**:99-104.

- (28) CLARKE, B. F. and DUNCAN, L. J. P.: "Comparison of Chlorpropamide and metformin treatment on weight and blood response in uncontrolled obese diabetics", *Lancet* (1968), **1**:123-126.
- (29) BENDER, A. E. and BROOKES, L. J.: *Body weight control* (1987), pp. 117-126, Churchill Livingstone, Edimburgo.
- (30) CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS: "Nuevos Productos", *Panorama Actual del Medicamento* (1993), **17**:50-59.
- (31) BERGER, M.: "Pharmacological treatment of obesity: digestion and absorption inhibitors-clinical perspective", *Am J Clin Nutr* (1992), **55**:318S-9S.
- (32) BESSARD, T., SCHUTZ, Y. and YEQUIER, E.: "Energy Expenditure and postprandial thermogenesis in obese women before and after weight loss", *Am J Clin Nutr* (1983), **8**:680-694.
- (33) ARNER, P.: "Adrenergic receptor function in fat cells", *Am J Clin Nutr* (1992), **55**:228S-223S.
- (34) CORDÓN, R. y MARTÍN-REYES, J. A.: "Principios activos frecuentemente recetados en formulación magistral para la obesidad", *Ars Pharm.* (1994), **35**:347-361.
- (35) BERLAN, M., GALIZKY, J., RIVIERE, D. *et al.*: "Plasma catecholamine levels and lipid mobilization induced by yohimbine in obese and non-obese women", *Int J Obes* (1991), **15**:305-315.
- (36) DANFORTH, E., HORTON, E. S., O'CONNELL, M. *et al.*: "Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition", *J Clin Invest* (1979), **64**:1.336-1.347.
- (37) MOORE, R., GRANT, A. M., HOWARD, A. N. *et al.*: "Treatment of obesity with triiodothyronine and a very-low-calorie diet", *Lancet* (1980), **1**:223-226.
- (38) KOPPESCHAAR, H. P. F., MEINDERS, A. E. and SCHWARZ, F.: "Metabolic response in grossly obese subjects treated with a very-low-calorie diet with and without triiodothyronine treatment", *Int J Obes* (1983), **7**:133-141.
- (39) BEL, A.: "OFFARM" (1994), **4**:69-74.
- (40) CORDÓN, R. y MARTÍN-REYES, J. A.: "Principios activos frecuentemente recetados en formulación magistral para la obesidad", *Ars Ph.* (1994), **35**:347-361.
- (41) DULLOO, A. G. and MILLER, D. S.: "Prevention of genetic obesity with an ephedrine-methylxantines thermogenic mixture", *Am J Physio* (1987), **252**:507-513.
- (42) TOUBRO, S., ASTRUP, A., BREUM, L. and QUADDE, F.: "The acute and chronic effects of ephedrine/caffeine mixtures on energy expenditure and glucose metabolism in humans", *Int J Obes Relat Metab Disord* (1993), **17 Suppl. 3**:73S-77S.
- (43) DALY, P. A., KRIEGER, D. R., DULLOO, A. G., YOUNG, J. B. and LANDSBERG, L.: "Ephedrine, caffeine and aspirin: safety and efficacy for treatment of human obesity", *Int J Obes* (1993), **17**:73S-78S.
- (44) HENNY, C., BÜKERT, A., SCHUTZ, Y., JEQUIER, E. and FELBER, J. P.: "Comparison of thermogenic activity induced by the new sympathomimetic RO 16-8714 between normal and obese subjects", *Int J Obes* (1988), **12**:227-236.
- (45) CONNACHER, A. A., JUNG, R. T. and MITCHELL, P. E. G.: "Weight loss in obese subjects on a restricted diet given BRL-26830A, a new atypical β -adrenoreceptor agonist", *Br Med J* (1988), **296**:1.217-1.220.
- (46) ZED, C. A., HARRIS, G. A., HARRISON, P. J. *et al.*: "Antiobesity activity of a novel β -adrenoreceptor agonist (BRL-26830A), in diet-restricted obese subjects", *Int J Obes* (1985), **9**:231.
- (47) CHAPMAN, B. J., FARQUAHAR, D. L., GALLOWAY, S. M., SIMPSON, G. K. and MUNRO, J. F.: "The effects of a new β -adrenoreceptor agonist BRL-26830A in refractory obesity", *Int J Obes* (1988), **12**:119-123.

- (48) CONNACHER, A. A., BENET, W. M. and JUNG, R. T.: "Clinical studies with the β -adrenoceptor agonist BRL-26830A", *Am J Clin Nutr* (1992), **55(1 Suppl.)**:258S-261S.
- (49) JEQUIER, E., MUNGER, R. and FELBER, J. P.: "Thermogenic effects of various β -adrenoceptor agonists in humans: their potential usefulness in the treatment of obesity", *Am J Clin Nutr.* (1992), **55 (1 Suppl.)**:249S-251S.
- (50) MUNGER, R., BÜCKERT, A., JEQUIER, E. and FELBER, J. P.: "Thermogenic effect of de new β -adrenoreceptor agonist RO-40- 2148 in healthy male volunteers", *Diabetes* (1990), **39 (Suppl. 1)**:284.
- (51) CAWTHORNE, M. A., SENNITT, M. V., ARCH, J. R. S. and SMITH, S. A.: "BRL-35135, a potent and selective atypical β -adrenoreceptor agonist", *Am J Clin Nutr* (1992), **55**:252S-257S.
- (52) HOLLOWAY, B. R., HOWE, R., RAO, B. S. and STRIBLING, D.: "ICI D7114: a novel selective adrenoreceptor agonist of brown fat and thermogenesis", *Am J Clin Nutr* (1992), **55**:262S-264S.
- (53) YOSHIDA, T., SAKANE, N., WAKABAYASHI, Y., UMEKAWA, T. and KONDO, M.: "Anti-obesity and anti-diabetic effects of CL 316-243, a highly specific β_3 -adrenoceptor agonist, in yellow KK mice", *Life-Sci.* (1994), **54(7)**:491-498.