

a08. ANOREXÍGENOS

D

eben diferenciarse claramente los tratamientos destinados a producir una reducción permanente (al menos cinco años) y sustancial del peso (al menos un 10%), de aquellos que persiguen la eliminación de unos pocos kilos de peso con una finalidad meramente estética (cosmética). Los primeros requieren un estudio pormenorizado por parte de endocrinólogos y nutrólogos, y requieren períodos prolongados de tratamiento y de seguimiento. Los otros producen la pérdida de 2 a 4 kg de peso en un período relativamente corto de tiempo, que está en proporción al que se tarda en volver, inevitablemente, a recuperarlos.

Las primeras herramientas utilizadas son de tipo **psicosocial** e implican cambios en el estilo de vida de la persona obesa. Consisten en dietas específicas, ejercicio físico moderado y, eventualmente, apoyo psicológico especializado. Suelen funcionar bien durante períodos de hasta seis meses, permitiendo reducir una media de 8 a 10 kg de peso. Sin embargo, los pacientes acaban recuperando paulatinamente el peso perdido, al cabo de uno a tres años.

Últimamente se está dando una especial importancia a la realización de ejercicio físico por parte de los obesos. Dado que la actividad física regular se asocia con una reducción de la comorbilidad asociada a la obesidad, puede ser un buen predictor de la capacidad para mantener el peso e incluso reducir la mortalidad general.

Todo ello viene a sugerir que las personas en buen estado físico, aunque tengan sobrepeso, obtienen importantes beneficios de la actividad física regular. En definitiva, se demuestra la importancia de practicar regular y moderadamente alguna actividad física, con independencia del objetivo de controlar el peso.

La utilización de medicamentos para tratar la obesidad es capaz de provocar una reducción temporal de peso. Hasta ahora, prácticamente los únicos medicamentos útiles en el tratamiento de la obesidad eran aquellos capaces de reducir la sensación de hambre; es decir, los anorexígenos de acción central.

Las hormonas tiroideas también se han usado, aunque producen excesiva descalcificación ósea y destrucción de proteínas y aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Su uso sólo se justifica en obesidad asociada a hipotiroidismo.

Las inyecciones de gonadotropina coriónica humana se han venido usando durante más de treinta años, sin que los ensayos clínicos efectuados hayan evidenciado disminución de peso superior al que se obtiene sólo con la dieta. En cambio el efecto de los anorexígenos centrales es ligero pero significativo.

Estos medicamentos producen una pérdida de peso entre 2 y 10 kg en los primeros seis meses de tratamiento, a partir de este momento el peso se mantiene o sube ligeramente, pero vuelve rápidamente a los valores iniciales al suspender la medicación. Se supone que el efecto de mantenimiento es indefinido, pero apenas hay estudios de tratamientos continuados de más de un año de duración.

Los anorexígenos de acción central son, salvo raras excepciones, variaciones de la estructura molecular de la anfetamina, hechas con la intención de conservar la acción anorexígena pero evitando la acción estimulante central y el consiguiente riesgo de adicción anfetamínica. Fueron desarrollados en los 60 y 70. De esta línea de investigación surgieron dos grupos de compuestos, los agonistas adrenérgicos (noradrenérgicos) y los serotonérgicos.

Los adrenérgicos, de los que en España están comercializados anfetamina, anfepramona

(dietilpropión), clobenzorex y fenproporex, actúan estimulando las vías nerviosas noradrenérgicas en el cerebro. Todos ellos producen, en mayor o menor grado, efectos de tipo anfetámicos (insomnio, nerviosismo, irritabilidad), amén de incrementar el riesgo de hipertensión y precipitar ataques de angina de pecho.

Debe prescindirse de la anfetamina en los tratamientos antiobesidad. El riesgo de adicción es alto y la prescripción y dispensación está restringida por la legislación sobre sustancias psicotrópicas. El potencial adictivo parece relacionado con el poder estimulante central, y en los otros miembros del grupo es mucho menor que el de la anfetamina.

De hecho, los componentes de este grupo son el resultado de un proceso de selección que ha ido retirando progresivamente del mercado los medicamentos con riesgo de abuso. Los que quedan son razonablemente seguros. En particular la anfepramona es un fármaco muy experimentado que parece tener pocos problemas de abuso.

Los anorexígenos **serotonérgicos** carecen de acción estimulante (por el contrario, pueden producir somnolencia) y no son susceptibles de abuso o adicción. De todas formas, los dos medicamentos de este grupo que estaban comercializados (fenfluramina y su isómero óptico, dexfenfluramina) se retiraron del mercado por debido a la aparición de algunos casos de hipertensión pulmonar primaria y patología valvular cardíaca.

Los anorexígenos serotonérgicos tienen el mismo mecanismo de acción que los **antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina**. La fluoxetina ha sido ensayada en la obesidad mostrando eficacia en tratamiento de 8 semanas de duración. Al prolongar el tratamiento más de 16–20 semanas, la mayoría de los pacientes (pero no todos) vuelven a ganar peso a pesar de la medicación. En cualquier caso, esta indicación no está autorizada en España, ni en la mayoría de los restantes países.

La sibutramina, un inhibidor de la recaptación de serotonina y de noradrenalina, está autorizada en Estados Unidos, pero no en España. Parece producir efectos similares a fluoxetina, pero más mantenidos.

La opinión más común es que debe evitarse el uso de anorexígenos en tratamientos con fines cosméticos y reservarlos en exclusiva para casos donde la obesidad tenga incidencia evidente en la salud, sobre todo cuando acompaña a condiciones como hipertensión, cardiopatías o diabetes. Los criterios más manejados son:

- Índices de masa corporal superiores a 30 kg/m² o 27 kg/m² en el caso de comorbilidad.
- Siempre como adjuntos de otras medidas, como dieta y ejercicio.
- Reconsiderar el tratamiento si no se evidencia respuesta en el primer mes.
- Vigilar la sintomatología indicativa de hipertensión pulmonar o enfermedad valvular.

Las nuevas terapias antiobesidad

Fruto de la concienciación sobre las importantes implicaciones sanitarias de la obesidad, estamos asistiendo en los últimos años al desarrollo de diversos tratamientos alternativos a los anorexígenos de acción central.

La **leptina** es una proteína que inhibe la producción de neuropéptido Y, implicado en los mecanismos de saciedad y del gasto energético. Esto es lo que sucede, al menos, en los ratones. La existencia de un gen humano responsable de la síntesis de leptina (gen *ob*) parecía sugerir la necesaria participación de esta proteína en la obesidad humana. Sin embargo, los estudios más recientes parecen desestimar que una disfunción de este gen es causa primaria de la obesidad en seres humanos, aunque se sigue investigando la posibilidad de que los obesos presenten una cierta insensibilidad a la leptina.

Otra de las vías en investigación se basa en la observación de altos niveles de β-endorfina en las personas obesas. De hecho, el empleo de antagonistas opiáceos del tipo de **naloxona** para suprimir el deseo de

consumir alimentos ricos en glúcidos y grasas, tanto en obesos como en personas de peso normal.

Otra de las vías farmacológicas en desarrollo se basa en incrementar el gasto energético del organismo. Para ello, se está investigando el empleo de **agonistas β 3 adrenérgicos**. Los resultados, desgraciadamente, tampoco son muy alentadores en este terreno, al menos por el momento.

Los inhibidores de lipasas

La estrategia terapéutica de limitar selectivamente la absorción digestiva de determinados nutrientes que, como la grasa, parecen resultar determinantes en el desarrollo de la obesidad es otra de las nuevas vías farmacológicas para el tratamiento de la obesidad. Este es el caso de **orlistat**.

Más del 95% de los 50 a 120 g de grasa consumidos por un adulto con los alimentos en los países desarrollados de Occidente está formado por triglicéridos de cadena larga (aunque esta proporción quizás sea algo inferior en los países mediterráneos, como España, donde se utilizan mayoritariamente aceite de oliva y otros aceites vegetales).

De todos los pasos son necesarios para la absorción de grasas, la hidrólisis digestiva mediante *lipasas* es la auténticamente crítica, ya que los triglicéridos han de ser transformados en dos moléculas de ácido graso libre y una de monoacilglicerol para que puedan ser absorbidos.

Orlistat es un potente inhibidor de las *lipasas gastrointestinales* (*gástrica, pancreática y carboxiléster*). Con las dosis recomendadas (120 mg/8 h), administradas conjuntamente con las principales comidas, orlistat reduce en término medio un 30% la absorción de la grasa dietética. Este efecto es independiente de la composición de la dieta (alto o bajo contenido en fibra, tipo de alimento graso, etc).

Orlistat no es prácticamente absorbido en el intestino, motivo por el cual su toxicidad sistémica es improbable. Asimismo, los estudios realizados no han encontrado interacciones farmacológicas clínicamente significativas con fármacos tales como cardiotónicos digitálicos, anticoagulantes orales, antihipertensivos o anticonceptivos orales.

Orlistat produce efectos adversos en un alto porcentaje de pacientes, aunque son poco importantes y prácticamente todos ellos tienen un origen exclusivamente digestivo y fundamentalmente relacionado con la defecación. Se estima que el 3% del total de pacientes tratados con este medicamento abandona el tratamiento como consecuencia de los efectos adversos. Al menos una tercera parte de los pacientes experimentan diarrea grasa (esteatorrea), en un 20% aumenta la frecuencia de sus defecaciones y en un 15% se producen heces líquidas o semilíquidas. Esto ocurre especialmente cuando la cantidad de grasa presente en la dieta no es reducida con relación al período anterior al tratamiento.

La reducción de la absorción digestiva de la grasa dietética es determinante para el efecto adelgazante. Este es potenciado cuando al paciente se le somete a una dieta moderadamente hipocalórica (que implique una reducción media de 600 kcal/día sobre sus necesidades metabólicas). En estas condiciones, orlistat produce al cabo de un año de tratamiento una reducción media de peso en personas obesas ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) del orden 8–10 kg. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que sólo la dieta es capaz de reducir 5–6 kg, por lo que sólo podría atribuirse a orlistat una reducción "extra" de peso de unos 3–4 kg al año.

Los riesgos del sobrepeso

La influencia de la obesidad y el inicio de la misma en la aparición del síndrome metabólico, son caracterizados por la resistencia a la insulina y otros diversos factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, hipertrigliceridemia, bajas concentraciones de HDL, metabolismo anormal de la glucosa e hiperinsulinemia).

En este sentido, los niños obesos que llegan a ser adultos obesos presentan un elevado riesgo de desarrollar el síndrome metabólico. Y los adultos obesos presentan también un mayor riesgo frente a los no obesos. La identificación de los niños obesos y su control para que no lleguen a ser adultos obesos constituye por tanto el primer paso a dar en la prevención del síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular.