

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

DIVISIÓN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

ALARCÓN TOLEDANO DENISE SELENE.

MATRICULA: 206234798

SERVICIO SOCIAL REALIZADO EN: SERVICIO DE
ADMINISTRACION TRIBUTARIA.

PROYECTO:

**EFFECTOS FARMACOLÓGICOS, TERAPÉUTICOS Y
TOXICOLÓGICOS VINCULADOS A LA ADMINISTRACIÓN DE
FÁRMACOS (SIBUTRAMINA, ORLISTAT y RIMONABANT) EN EL
TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD.**

ASESOR: Dra. ADRIANA MIRIAM DOMINGUEZ Y RAMIREZ.
No. ECONOMICO 3611

Dra. MA. ANGELICA GUTIERREZ NAVA.
No. ECONOMICO 34668

INDICE:

1. INTRODUCCIÓN.....	2
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
3. JUSTIFICACIÓN.....	4
4. OBJETIVOS.....	5
5. MARCO TEÓRICO.....	5
6. ANALISIS COMPARATIVO.....	36
7. CONCLUSIONES.....	44
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	48

1. INTRODUCCIÓN.

La Organización Mundial de la Salud ha manifestado que la obesidad es uno de los principales problemas de salud mundial, está se define como una enfermedad crónica que se caracteriza por un incremento anormal de peso debido a una proporción excesiva de grasa resultado de la pérdida de balance entre el consumo y el gasto de energía. Uno de los factores en la actualidad es el cambio en el estilo de vida, como son las comidas rápidas hipercalóricas, ricas en azúcares, grasas (principalmente saturadas) y bajas en fibra; asociado a la baja actividad física, sobre un fondo genético ⁽¹⁾.

En junio de 1997 la OMS reconoce a la obesidad como una enfermedad por sí misma y una determinante principal de muchas enfermedades no transmisibles induciendo diabetes tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral, aumento del riesgo de varios tipos de cáncer (próstata, endometrio, mama, colón), enfermedad hepática no alcohólica, enfermedad de la vesícula biliar, afecciones músculo esqueléticas y problemas respiratorios ⁽²⁾.

Dada su magnitud y trascendencia la obesidad es considerada en México como un problema de salud pública, el establecimiento de lineamientos para su atención integral incide de manera positiva en un adecuado manejo del importante número de pacientes que cursan con esta enfermedad ⁽³⁾.

Las bases sobre la que descansa el tratamiento de la obesidad se orientan a la modificación de la ecuación de equilibrio energético en un intento de conseguir un balance calórico negativo que conduzca a la reducción del exceso de grasa

corporal, que es el elemento que define la condición de obesidad. En consecuencia, la instauración de un plan de alimentación hipocalórico equilibrado junto al aumento de actividad física y la consiguiente educación nutricional encaminada a la adquisición de hábitos saludables conforman el tratamiento convencional de la obesidad. El frecuente fracaso de estas medidas ha generado la necesidad de contar con recursos terapéuticos adicionales que faciliten que el consumo energético sea superior a la ingesta calórica. El tratamiento farmacológico constituye una de las alternativas más empleadas con este fin ⁽³⁾.

En este trabajo se presenta información sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (mecanismos, efectos farmacológicos y toxicológicos) de los fármacos: sibutramina y rimonabant; pertenecientes a la clasificación de anorexígenos, y orlistat incluido en la clasificación de fármacos que reducen la absorción de nutrientes; con el objetivo de actualizar los conocimientos acerca de la prevención de la enfermedad aplicando tratamiento farmacológico.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El exceso de peso corporal (sobrepeso y obesidad) es reconocido actualmente como uno de los retos más importantes de la salud pública en el mundo, dada su magnitud, la rapidez de su incremento y el efecto negativo que ejerce sobre la salud de la población que lo padece. El sobrepeso y obesidad incrementan significativamente el riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles y la mortalidad prematura, además del costo social de la salud.

Actualmente, México ocupa el segundo lugar de prevalencia mundial de obesidad en la población adulta (30%). Hasta el año 2012, 26 millones de adultos mexicanos tenían sobrepeso y 22 millones obesidad, lo que representa un reto muy importante para el sector de salud pública ⁽³⁾.

3. JUSTIFICACIÓN.

Existen guías para el manejo de la obesidad donde se recomienda el uso de medicamentos si el paciente ha fallado en sus metas de pérdida de peso después de haber empleado sus cambios de dieta y ejercicio, en donde se establece que el tratamiento debe ser iniciado solo cuando se considere que es seguro y benéfico para el paciente. Desgraciadamente estas reglas no son aplicadas por una enorme cantidad de médicos y pacientes, lo que ha dado lugar a un uso indiscriminado no solo de fármacos aceptados por la NOM, sino una serie de productos y sustancias de dudosa reputación ética. Por eso y otros motivos, el tratamiento farmacológico de la obesidad ha sido visto como una opción terapéutica controversial y sujeta a una enorme crítica y vigilancia.

Esto ha sido debido a un enorme número de factores, entre ellos, el mal uso de estos fármacos, la auto prescripción, la venta libre sin receta médica y los efectos secundarios.

4. OBJETIVOS.

a. Objetivo general:

Comparar los efectos farmacológicos, terapéuticos y toxicológicos conocidos en el tratamiento de la obesidad con Sibutramina, Orlistat y Rimonabant.

b. Objetivos específicos:

- Determinar los aspectos generales para el uso de fármacos en su tratamiento de la obesidad.
- Describir las características ideales y la clasificación de los fármacos para el tratamiento de la obesidad.
- Describir los efectos farmacológicos, terapéuticos de la Sibutramina, Orlistat y Rimonabant.
- Comparar los efectos toxicológicos de Sibutramina, Orlistat y Rimonabant después de su administración a largo plazo.

5. MARCO TEÓRICO.

La obesidad, incluyendo al sobrepeso como un estado premórbido, es una enfermedad crónica caracterizada por el almacenamiento en exceso de tejido adiposo en el organismo, acompañada de alteraciones metabólicas, que predisponen a la presentación de trastornos que deterioran el estado de salud, asociada en la mayoría de los casos a patologías endócrinas, cardiovasculares y ortopédicas principalmente y relacionada a factores biológicos, socioculturales y psicológicos⁽⁴⁾.

Su etiología es multifactorial (Figura 1) y su tratamiento debe ser apoyado en un grupo multidisciplinario.



Figura 1. Etiología de la obesidad.

El tejido adiposo (Figura 2) antes considerado un inerte depósito energético, se reconoce ahora como un órgano endocrino/paracrino que ayuda en la regulación de múltiples funciones metabólicas (Figura 3) como el nivel de glucosa plasmática, el metabolismo de los lípidos, la concentración de insulina y la presencia de síndrome metabólico ⁽⁵⁾.

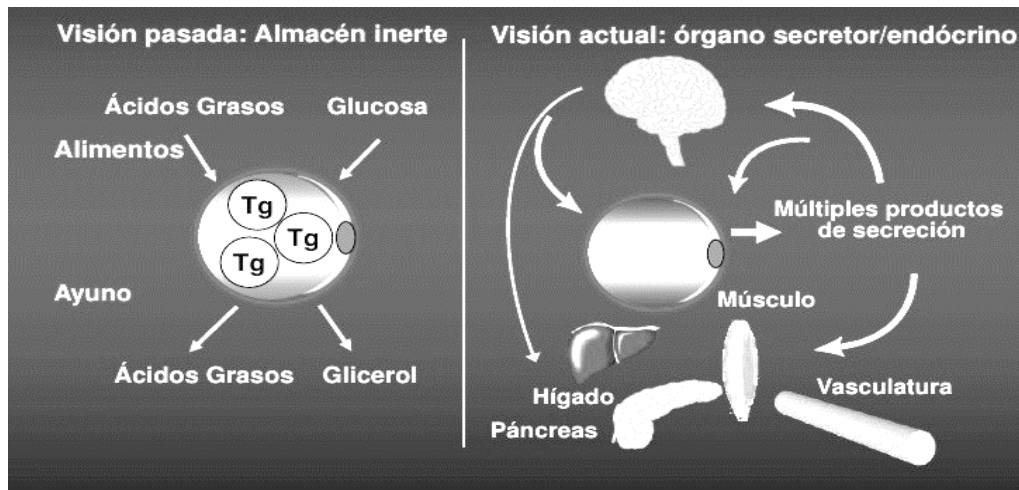


Figura 2. Tejido adiposo considerado como un órgano endocrino/paracrino.

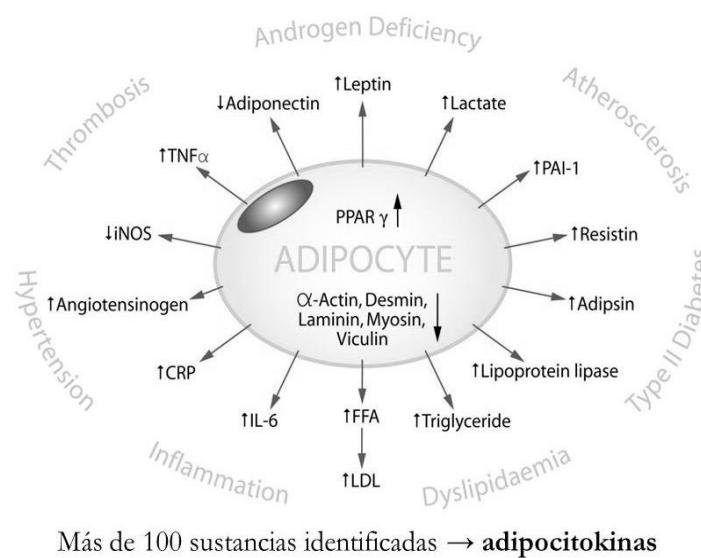


Figura 3. Adipocito y sus productos de secreción.

El tratamiento farmacológico de la obesidad ha cambiado de manera substancial en la última década, los primeros intentos por manejar esta enfermedad ocurrieron en 1983 con extractos de tiroides para lograr efectos en el peso corporal, lo cual llevó a que los pacientes desarrollaran síntomas de hipertiroidismo con consecuencias

catabólicas sobre hueso, músculo y corazón; así mismo, el dinitrofenol (Figura 4) cuando fue utilizado por primera vez en 1933 para este fin, ocasionó neuropatía y cataratas, por lo que fue descontinuado. La introducción de las anfetaminas (Figura 5) en 1937 fue seguida por reportes de adicción; en 1971 aminorex, un supresor del apetito también fue retirado del mercado farmacéutico por ocasionar hipertensión pulmonar. De la misma manera, en 1996 se publicó un reporte de 24 casos de mujeres que desarrollaron una forma inusual de enfermedad cardiaca valvular mientras fueron tratadas con flenfuramina y fentermina ⁽⁶⁾.

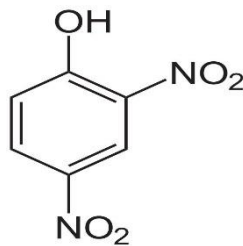


Figura 4. Estructura química del 2,4-Dinitrofenol.

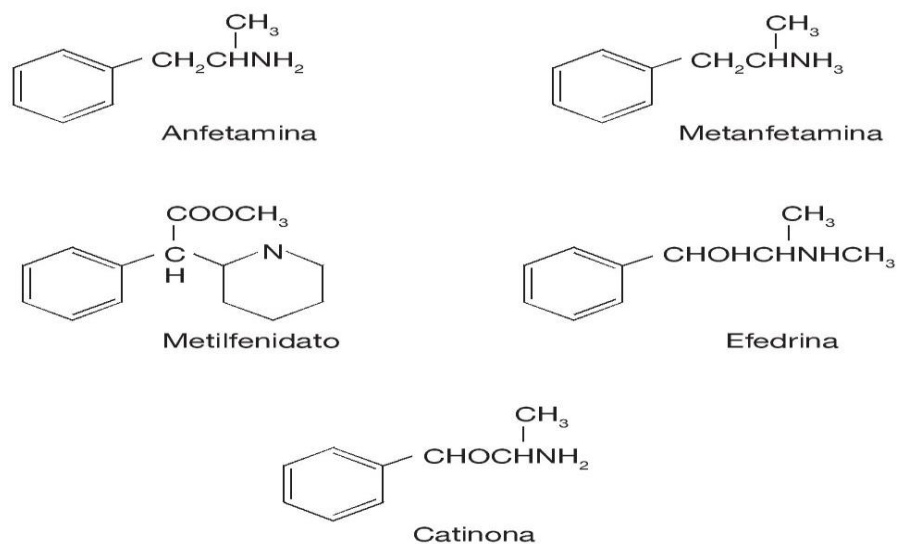


Figura 5. Estructura química de la anfetamina y algunos derivados.

En México el uso de medicamentos para bajar de peso como alternativas y/o apoyo al tratamiento del sobrepeso y la obesidad en la población, parece incrementarse debido a que el tratamiento basado en la dieta y el ejercicio no es suficiente, dado que la cantidad de personas con sobrepeso aumenta constantemente. Según los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (Ensanut), la prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres adolescentes aumentó de 33.4 a 35.8%. Y en el caso de mujeres de más de 20 años este porcentaje pasó de 71.9 en 2006 a 73% en 2012. Para ambos grupos de edad, la proporción de mujeres con peso inadecuado fue mayor que la de los hombres. En el caso de los hombres adolescentes el aumento fue menor. La prevalencia creció un punto en los últimos seis años, pasando de 33 a 34.1% y en los adultos el aumento fue de 2.7%, actualmente 69.4% de los hombres tiene sobrepeso u obesidad ⁽⁷⁾.

Obesidad y sobrepeso

Obesidad: Es considerada la enfermedad caracterizada por el exceso de tejido adiposo en el organismo, la cual se determina cuando en las personas adultas existe un IMC igual o mayor a 30 kg/m² y en las personas adultas de estatura baja un IMC igual o mayor a 25 Kg/m². En menores de 19 de años, la obesidad se determina cuando el IMC se encuentra desde la percentila 95 en adelante, de las tablas de IMC para edad y sexo de la OMS.

Sobrepeso: Se refiere al estado caracterizado por la existencia de un IMC mayor o igual a 25 kg/m² y menor a 29.9 kg/m² y en las personas adultas de estatura baja, igual o mayor a 23 Kg/m² y menor a 25 kg/m² ⁽⁸⁾. En menores de 19 años el sobrepeso se determina cuando el IMC se encuentra desde la percentila 85 y por debajo de la 95, de las tablas de edad y sexo de la OMS ⁽⁹⁾.

Tabla 1. Clasificación de sobrepeso y obesidad de acuerdo al IMC.

IMC	CLASIFICACIÓN
<18.5	Por debajo del peso recomendado
18.5-24.9	Normal
25.0-29.9	Sobrepeso
30.0-34.9	Obesidad (Clase I)
35.0-39.9	Obesidad (Clase II)
>40	Obesidad extrema (Clase III)

Tabla 2. Tipo de obesidad en relación con el peso y el perímetro de cintura.

IMC	CLASE DE OBESIDAD	RIESGO DE PATOLOGIA ASOCIADA	
		(Relativo al peso y perímetro de cintura)	
		Hombres ≤102 cm	Hombres >102 cm
		Mujeres ≤88 cm	Mujeres >88 cm
25.0-29.9	-	Incrementando	Alto
30.0-34.9	I	Alto	Muy alto
35.0-40.0	II	Muy alto	Muy alto
>40.0	III	Extremadamente alto	Extremadamente alto

Tratamiento de la obesidad

Tratamiento no farmacológico: La obesidad es la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados. Existe una asociación directa entre el grado de obesidad y la morbi-mortalidad. El tratamiento se basa en la consecución de un balance energético negativo, a través de una reducción de la ingesta con dietas hipoenergéticas, de la realización de ejercicio físico y de la modificación de la conducta. Únicamente la tercera parte de las personas que intentan disminuir su peso corporal, disminuye su ingesta calórica e incrementa la actividad física de manera simultánea, a pesar de la recomendación de que su combinación es la estrategia más efectiva. Muchos estudios demuestran que los adultos obesos

pueden perder cerca de 0.5 Kg por semana, disminuyendo su ingesta calórica. La restricción calórica más agresiva con el uso de dietas bajas en calorías (1000 Kcal/día) incrementa la rapidez en la pérdida de peso, pero no tiene éxito en el mantenimiento a largo plazo de la reducción, debido a la falta de apego dietético.

Aunque agregar ejercicio a la restricción calórica mínima incrementa la pérdida de peso durante la fase aguda de la pérdida de peso, parece ser el componente principal del mantenimiento a largo plazo; por lo que estas dos estrategias deben combinarse en todos los pacientes. Los tratamientos conductuales ayudan a las personas obesas a desarrollar respuestas adaptativas de pensamiento, hábitos dietéticos y actividad física que les aseguren disminuir su peso corporal y evitar la re-ganancia del mismo. Las personas que combinan la restricción calórica y el ejercicio con la terapia conductual pueden esperar disminuir de un 5 a 10% de peso corporal en un periodo de cuatro a seis meses. Aunque la mayoría de las personas percibe esta discreta disminución de peso como insuficiente, esta es adecuada para mejorar muchas condiciones metabólicas relacionadas con la obesidad ⁽¹⁰⁾.

Tratamiento farmacológico: Por muchos años, la obesidad fue evaluada como una falla moral o una psicopatología. Con el advenimiento de las terapias conductuales para la obesidad en los años sesenta, se incrementó la esperanza de la modificación de los malos hábitos alimenticios y la poca actividad física, esperando que esta estrategia los llevara a una disminución sostenida de la pérdida de peso. Los medicamentos para el tratamiento de la obesidad fueron propuestos como terapia

coadyuvante durante periodos cortos, mientras se esperaba que el individuo adquiriera las habilidades necesarias para continuar con la pérdida de peso hasta alcanzar su peso ideal, y mantuviera esta reducción de manera indefinida. Desafortunadamente, tal estrategia de tratamiento por periodos cortos probó no ser exitosa.

Aunque los primeros medicamentos empleados en el tratamiento de la obesidad fueron retirados del mercado por sus efectos graves, se había aprendido una importante lección: la obesidad podía y debía ser tratada como una condición crónica que requiere de cuidados médicos continuos.

Tabla 3. Primeros medicamentos utilizados para la obesidad y sus efectos adversos.

FARMACO	REACCION ADVERSA
Hormonas tiroideas	Hipertiroidismo
Dinitrofenol	Cataratas, neuropatía
Anfetaminas	Adicción
Píldoras Rainbow	Muerte
Aminorex	Hipertensión pulmonar
Fentermina	Insuficiencia valvular

El tratamiento farmacológico de la obesidad debe ser aplicado en el contexto de un programa de cambio de estilo de vida y no como una maniobra única ⁽¹¹⁾.

De acuerdo a la NOM-008 sólo se pueden indicar anorexígenos u otro tipo de medicamentos autorizados para el tratamiento de la obesidad o el sobrepeso cuando exista evidencia de falta de respuesta al tratamiento dietoterapéutico, a la prescripción de actividad física y ejercicio en un periodo de al menos tres meses en pacientes con IMC de 30 kg/m² o más, con o sin comorbilidades o en pacientes con IMC superior a 27 kg/m² con una o más comorbilidades. El tratamiento médico también está indicado en mujeres con circunferencia de cintura mayor a 88 cm o en hombres con circunferencia mayor a 102 cm ⁽¹²⁾.

Las metas principales deben ser la reducción de peso, su mantenimiento a largo plazo, la prevención de un nuevo incremento de peso y el control de los factores de riesgo asociados. Un abordaje medico efectivo debe incluir tratamiento dietético, fomento al ejercicio, cambio de hábitos, farmacoterapia y la combinación de todos de acuerdo con las necesidades del enfermo.

Aunque la obesidad, en especial la de tipo abdominal, es la causa más común de complicaciones; tales como diabetes mellitus (DM) tipo 2, dislipidemia y enfermedades cardiovasculares, la mayoría de los médicos con frecuencia utilizan un tratamiento farmacológico, más que tratar de atacar las causas subyacentes.

Esta situación puede ser atribuida a varios factores, incluyendo una falta de reconocimiento de la obesidad como un factor de riesgo mayor, ignorancia del impacto real del tratamiento farmacológico en pacientes con obesidad y falta de estudios prospectivos con adecuado diseño que demuestren impacto terapéutico.

Las características ideales de un fármaco para el tratamiento de la obesidad de acuerdo con la OMS son: ⁽¹³⁾

- Reducción demostrada de peso y enfermedades asociadas.
- Efectos secundarios tolerables o transitorios.
- Sin reacciones adversas mayores después de años de uso.
- Eficacia mantenida a largo plazo.
- Sin propiedades adictivas.
- Mecanismos de acción conocidos.
- Costo razonable.

Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de la obesidad actúan a través de 3 mecanismos principales clasificándose en: ⁽¹³⁾

- a) Fármacos anorexígenos, que disminuyen el apetito o aumentan la saciedad.
- b) Fármacos que reducen la absorción de nutrientes.
- c) Fármacos que aumentan el gasto energético.

Sibutramina.

Fórmula molecular de sibutramina: $C_{17}H_{26}Cl_2N$

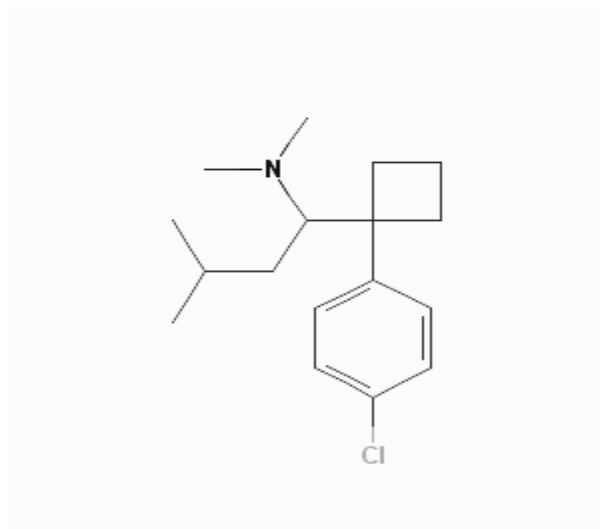


Figura 6. Fórmula estructural Sibutramina.

Fórmula molecular clorhidrato de sibutramina monohidratado: $C_{17}H_{29}Cl_2NO$

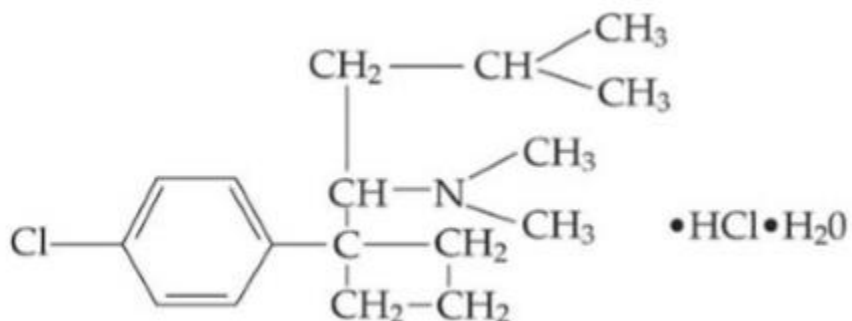


Figura 7. Fórmula estructural del Clorhidrato de sibutramina monohidratado.

Descripción: Polvo cristalino blanco o casi blanco, libre de partículas o material extraño, soluble en metanol.

Nombres comerciales: Aderan, Adisar, Ectiva, Meridia, Mesura, Raductil, Reductil, Reducten, Sacuetyl, Tramentel.

La sibutramina está indicada en el tratamiento de la obesidad como complementario de la dieta hipocalórica, para disminuir de peso, así como en el mantenimiento de la disminución de peso, supresor del apetito que actúa regulando centros cerebrales específicos ⁽¹⁴⁾.

Farmacodinamia: La sibutramina ejerce sus efectos terapéuticos principalmente a través de sus metabolitos mono-desmetil-sibutramina y di-metil-sibutramina, M1 y M2 respectivamente (Figura 8), mediante la inhibición de la recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina (Figura 9) provocando de esta manera un estímulo de saciedad prolongado sobre el cerebro, disminuyendo el apetito del paciente tratado (Figura 11), y generando al mismo tiempo un aumento en el gasto de energía. Ambos metabolitos activos muestran una vida media de 15 horas, por lo que la acción de un comprimido tiene una duración de un día aproximadamente. Se ha demostrado que la sibutramina y sus metabolitos no estimulan la liberación de estos mediadores y que, con el uso crónico, no producen depleción cerebral de los mismos. La sibutramina y sus metabolitos no presentan efecto anticolinérgico ni antihistamínico y presentan una baja afinidad por los receptores de la serotonina (5-HT₁, 5HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5HT_{2A}, 5HT_{2C}), de la noradrenalina (α , β ₁, β ₃ 1 y 2) de la dopamina (D y D₂) ⁽¹⁴⁾.

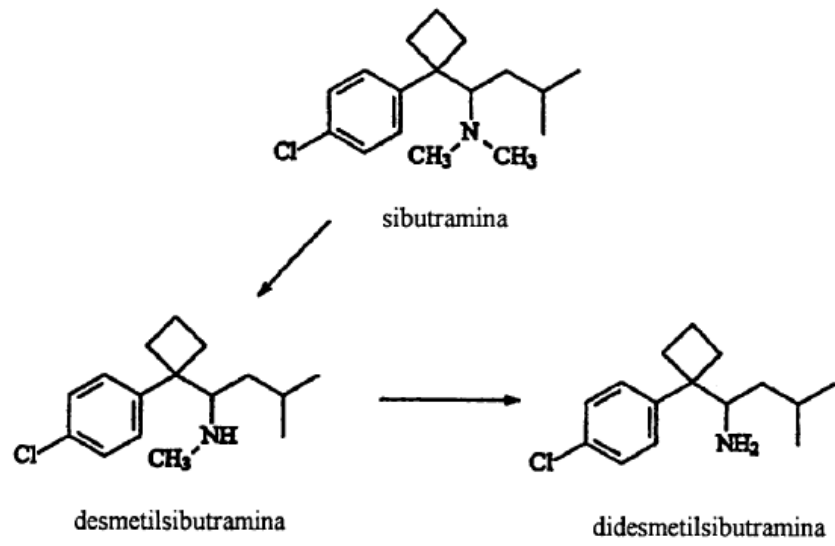


Figura 8. Principales metabolitos de sibutramina.

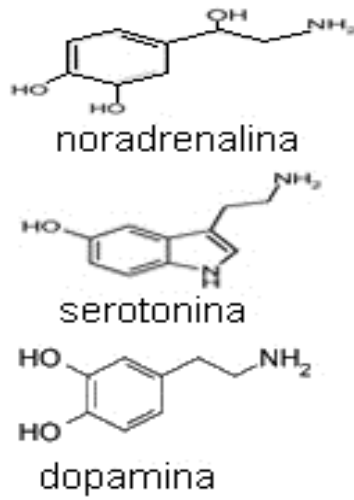


Figura 9. Neurotransmisores inhibidos por el fármaco sibutramina.

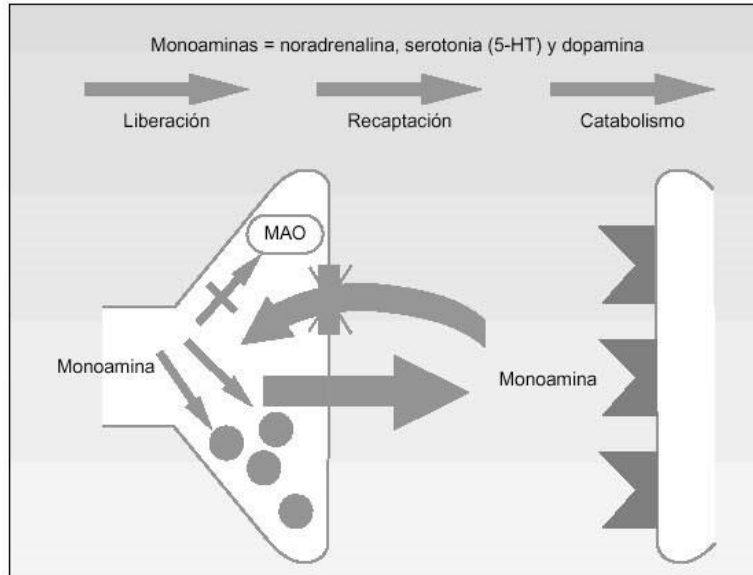


Figura 10. Captación de noradrenalina, serotonina y dopamina.

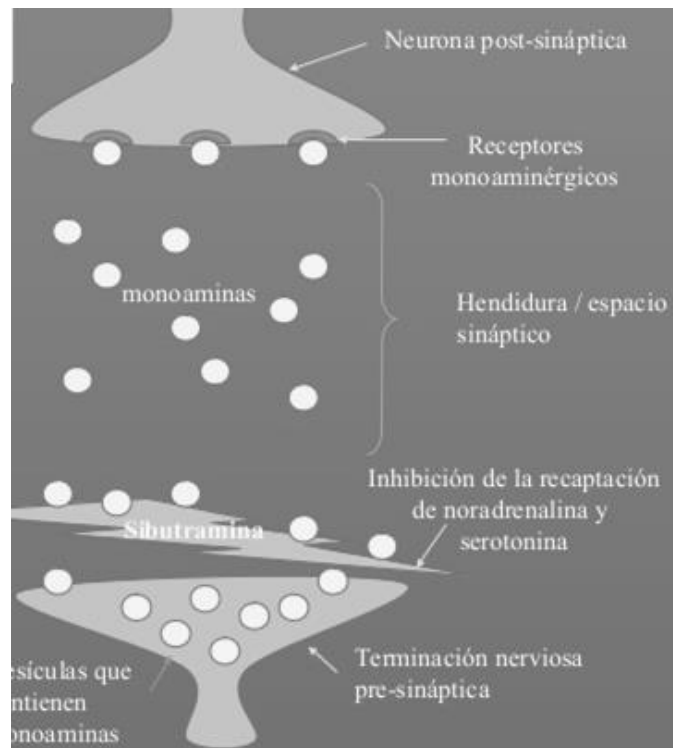


Figura 11. Mecanismo de acción de sibutramina.

Farmacocinética: La sibutramina se absorbe rápidamente en el tracto digestivo, alcanzando la concentración plasmática máxima [T_{máx}] a las 1.2 h y sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso dando lugar a los metabolitos activos M1 y M2. Estos metabolitos alcanzan el T_{máx} entre 3 y 4 horas posteriores a la administración. La sibutramina y sus metabolitos M1 y M2 se distribuyen ampliamente en el organismo y presentan una extensa unión a las proteínas plasmáticas humanas (97 y 94%, respectivamente).

La sibutramina es metabolizada en el hígado principalmente (Figura 12) por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 dando lugar a los metabolitos M1 y M2. Estos metabolitos activos son metabolizados posteriormente por hidroxilación y conjugación dando lugar a los metabolitos inactivos M5 y M6. Luego de la administración de dosis terapéuticas se observan las siguientes proporciones en plasma: Sibutramina sin cambios 3%, metabolito M1 6%, M2 12%, M5 52% y M6 27%. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos M1 y M2 alcanzan el estado estable dentro de los cuatro días de tratamiento y su vida media de eliminación es de 14 y 16 h respectivamente. Alrededor de 85% de una dosis única de sibutramina marcada se elimina en la orina y las heces en un periodo de 15 días. La mayor parte (77%) se elimina en la orina. Los metabolitos principales en la orina son el M5 y M6. Los alimentos disminuyen las concentraciones máximas de los metabolitos M1 y M2 y retrasan sus T_{máx} pero no alteran sus AUC. No se observan diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas relacionadas con el sexo o la edad ⁽¹⁴⁾.

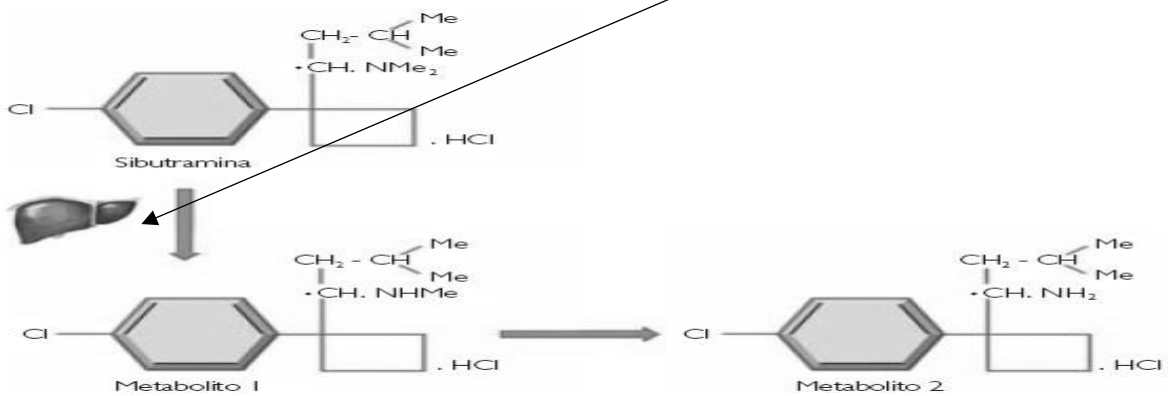
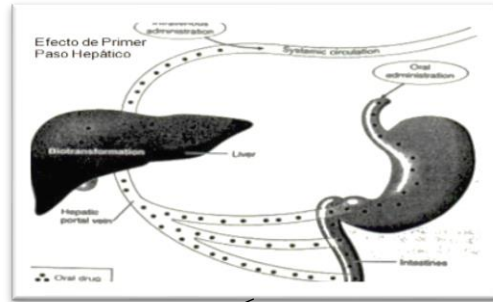


Figura 12. Metabolismo de sibutramina.

Se ha demostrado que sibutramina provoca una pérdida de peso mantenida, relacionada con la dosis en pacientes obesos. La pérdida de peso durante las primeras 4 semanas de tratamiento predice que pacientes son los que tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento a largo plazo. Sibutramina tiene efectos clínicos beneficiosos sobre variables secundarias de eficacia, como los niveles de triglicéridos, el cociente cintura/cadera y el perímetro de la cintura. Sibutramina es efectivo en pacientes con trastornos asociados como diabetes e hipertensión. La pérdida de peso inducida por sibutramina puede mejorar el control de la diabetes a largo plazo⁽¹⁴⁾.

No se han evaluado sistémicamente los efectos de la Sibutramina en asociación con otros medicamentos que puedan aumentar la presión arterial, aumenten frecuencia cardiaca o actúen sobre el SNC. La coadministración con inhibidores enzimáticos, ketoconazol, eritromicina y cimetidina; pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sibutramina.

El efecto adverso más importante asociado a la sibutramina es la hipertensión arterial. En promedio produce un aumento de 2 mm Hg en la presión arterial sistólica, pero en 13% de los pacientes hay un aumento de hasta 15 mm Hg en la presión sistólica. Otros efectos son el insomnio (por lo que se recomienda administrarlo en las mañanas), cefalea y resequedad de boca. Se deben tomar en cuenta ciertas interacciones que pueden reducir la efectividad de este fármaco como es el uso de alfa y beta bloqueadores ⁽¹⁵⁾.

Orlistat.

Formula molecular: $C_{29}H_{53}NO_5$

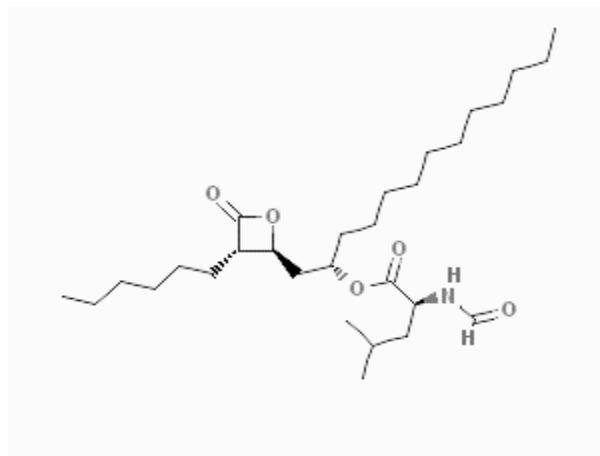


Figura 13. Orlistat.

Descripción: Polvo cristalino blanco, prácticamente insoluble en agua, soluble en cloroformo y muy soluble en metanol y etanol.

Nombres comerciales: Xenical, Lindeza, Belivag, Redustat, Mialli, Vasdecom, Ventu.

El Orlistat es un fármaco para tratar la obesidad teniendo la función principal de evitar la absorción de parte de las grasas de la dieta humana, reduciendo así la ingesta de calorías.

También ha demostrado ser efectivo en pacientes diabéticos, donde la reducción del peso corporal inducido por el fármaco se traduce en un menor requerimiento de

tratamiento oral para la diabetes y una leve reducción en las cifras de hemoglobina glicosilada ⁽¹⁵⁾.

Farmacodinamia: El Orlistat es un derivado hidrogenado de la lipatina producido por la bacteria *Streptococcus toxitricini*, que actúa como inhibidor de las lipasas gastrointestinales, incluyendo la lipasa pancreática con mínima absorción sistémica. Es un potente y selectivo inhibidor de las lipasas gástricas y pancreáticas (enzimas encargadas de la hidrólisis de los triglicéridos) (Figura 15) que al disminuir la hidrólisis de triglicéridos impide la absorción de los mismos. Actúa en la luz del tubo digestivo, uniéndose a residuos de serina del sitio activo de la enzima, mediante una unión covalente reversible. Esta acción inhibitoria impide la formación de ácidos grasos y monoglicéridos. Debido a que los triglicéridos sin metabolizar no pueden ser absorbidos (Figura 16), la resultante disminución calórica de la ingesta puede ayudar a bajar de peso ⁽¹⁶⁾. El Orlistat puede reducir la absorción en hasta un 30% de los lípidos contenidos en los alimentos (Figura 17), lo que supondría una reducción de la ingesta energética de 200-300 kilocalorías diarias. Además de actuar sobre los lípidos, el Orlistat impide también la absorción de las vitaminas liposolubles A, D, E y K ⁽¹⁷⁾.

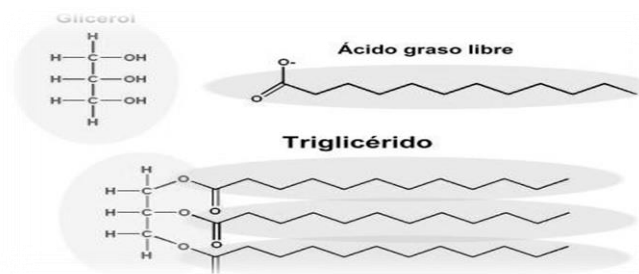


Figura 14. Estructura triglicérido.

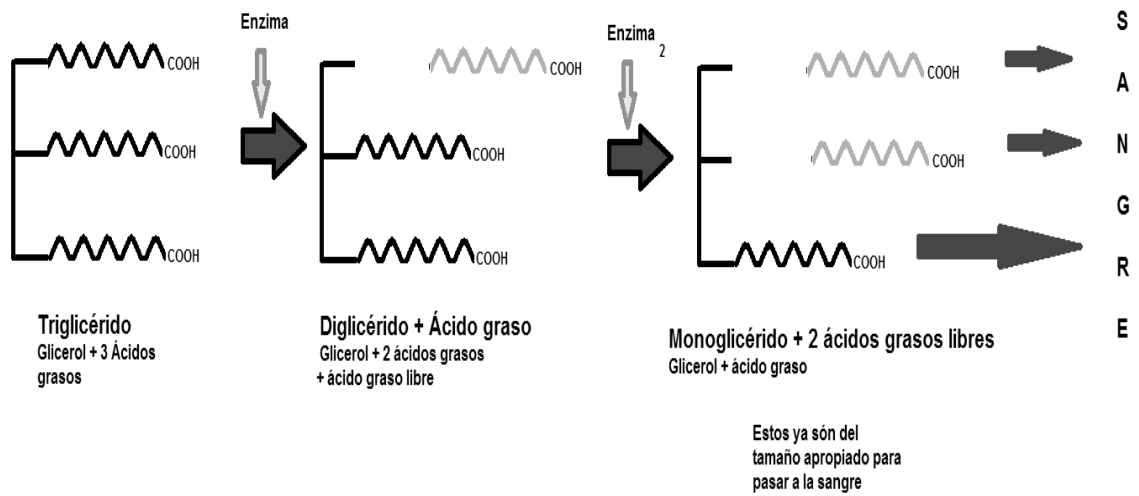


Figura 15. Hidrolisis de los triglicéridos.

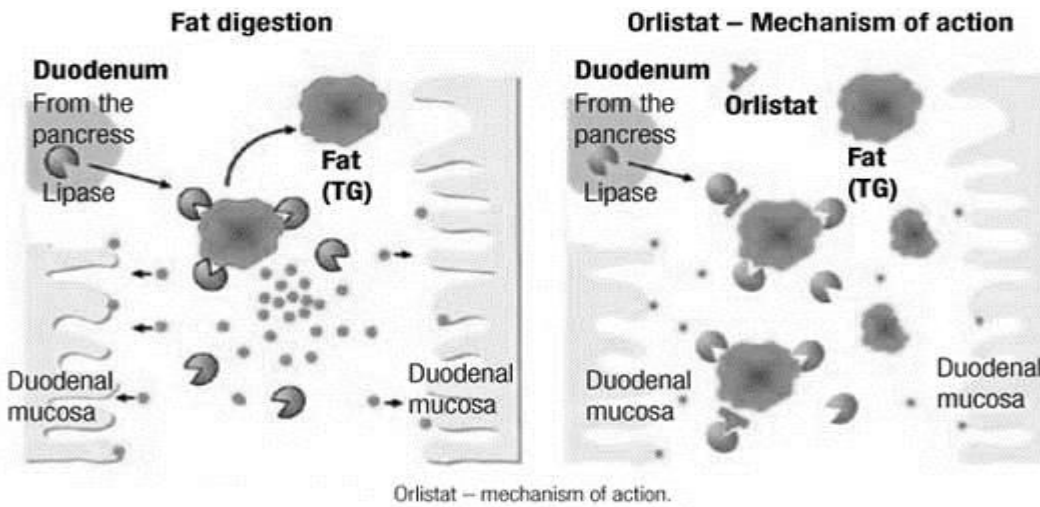


Figura 16. Mecanismo de acción del orlistat.

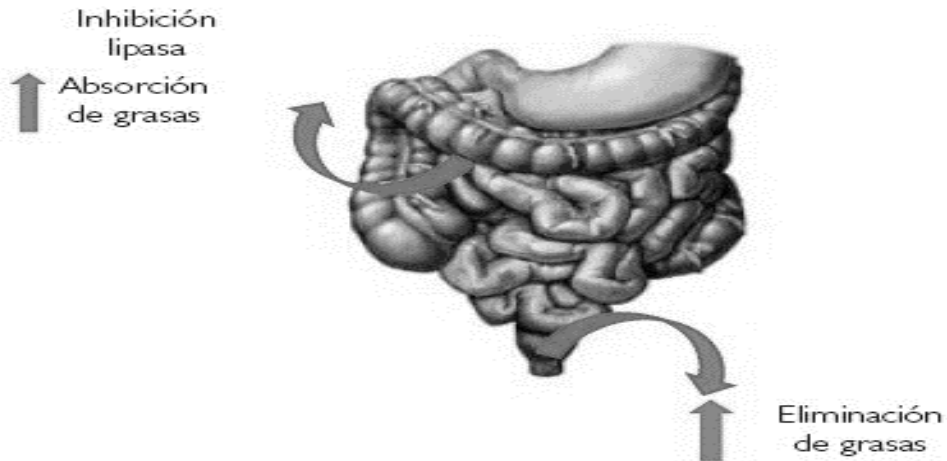


Figura 17. Efecto de orlistat en la absorción de grasas.

Farmacocinética: La exposición sistémica de Orlistat es mínima. Su vida media va de 1-2 h. Los estudios realizados en voluntarios de pesos normales y obesos han puesto de manifiesto que el grado de absorción de Orlistat es mínimo. Tras una dosis oral única de 360 mg la concentración plasmática de fármaco intacto no era detectable (< 5 mg/mL). Tras la administración de dosis terapéuticas, la detección plasmática de Orlistat intacto fue, en general, esporádica y la concentración era sumamente baja (< 10 mg/mL) sin que hubiera signos de acumulación, lo que refleja una absorción desdeñable.

El volumen de distribución no ha podido determinarse, puesto que se absorbe en cantidad mínima y no tiene una farmacocinética sistémica definida. *In vitro*, el Orlistat se une en más del 99% a las proteínas plasmáticas (principalmente a las lipoproteínas y a la albúmina). La cantidad de Orlistat presente en los eritrocitos es mínima.

Es posible que el orlistat se metabolice fundamentalmente en la pared intestinal. En estudios con pacientes obesos, se han aislado en sangre dos metabolitos principales, M1 obtenido por hidrolisis del anillo lactónico en posición 4 y M3 que se forma al eliminarse una N-formilleucina a partir de M1. Estos metabolitos representaban aproximadamente el 42% de la radioactividad plasmática total proveniente de la fracción mínima de la dosis absorbida sistémicamente en los pacientes obesos. Estos dos metabolitos principales tienen una actividad inhibidora de las lipasas muy débil (1.000 y 2.500 veces, respectivamente, menor que el Orlistat). En vista de su reducida actividad inhibitoria y de las bajas concentraciones plasmáticas a dosis terapéuticas (media: 26 mg/mL y 108 mg/mL, respectivamente), se considera que estos metabolitos carecen de importancia farmacológica ⁽¹⁸⁾.

Los estudios llevados a cabo en individuos con peso normal y en obesos han demostrado que la vía principal de eliminación es la excreción fecal del fármaco no absorbido. Aproximadamente el 97% de la dosis administrada se excreta con las heces, siendo el 83% de esta cantidad Orlistat inalterado. La excreción renal acumulada de todos los compuestos relacionados con Orlistat fue < 2% de la dosis administrada. El tiempo hasta la excreción completa (fecal más urinaria) fue de 3 a 5 días ⁽¹⁷⁾.

Se trata de un fármaco de mínima absorción sistémica, sus efectos adversos se limitan a los efectos secundarios a su mecanismo de acción con efectos gastrointestinales de grado leve-moderado, que incluyen flatulencia y borborismos, urgencia fecal (22%), esteatorrea con deposiciones grasas (20%) y aumento de su frecuencia (11%) e incontinencia fecal (8%).

La interacción medicamentosa de mayor cuidado que se debe tener con Orlistat es con la warfarina. El Orlistat reduce la absorción de vitaminas liposolubles incluyendo la vitamina K. Por lo tanto, los pacientes que reciben warfarina deben ajustar las dosis de ésta ya que se reduce la absorción de vitamina K⁽¹⁷⁾.

Rimonabant.

Formula molecular: C₂₂H₂₁Cl₃N₄O

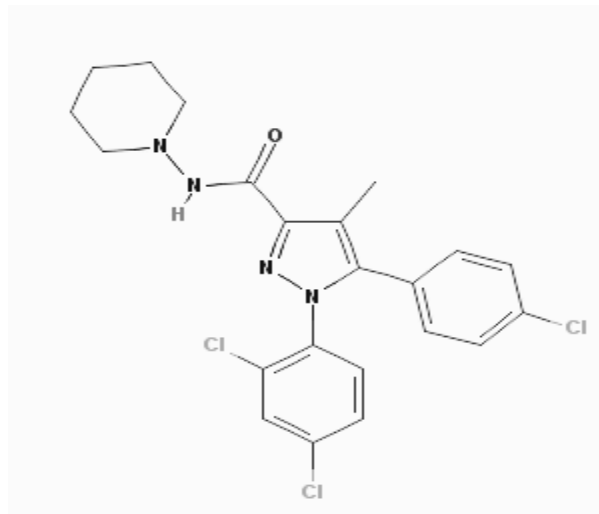


Figura 18. Fórmula estructural de Rimonabant.

Descripción: Polvo cristalino color blanco o cristales descoloridos, soluble en metanol

Nombres comerciales: Acomplia, Bethin, Monaslim, Remonabent, Riobant, Slimona, Rimoslim, Zimulti y Riomont.

Indicado como coadyuvante de la dieta y el ejercicio para el tratamiento de pacientes obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$), o en pacientes con sobrepeso ($\text{IMC} > 27 \text{ KG/m}^2$) con factores de riesgo asociados, como la diabetes tipo 2 o dislipidemia.

Farmacodinamia: Rimonabant, pertenece a una clase de fármacos, denominados antagonistas CBI, es un antagonista selectivo del receptor cannabinoide-1 (CB1) (Figura 19), que inhibe los efectos farmacológicos de los agonistas cannabinoides *in vitro* e *in vivo* (Figura 20), uno de los dos receptores que se encuentran en un sistema fisiológico llamado sistema endocannabinoide (EC), que cumple una función importante en la regulación de la ingesta y gasto de energía ⁽¹⁹⁾.

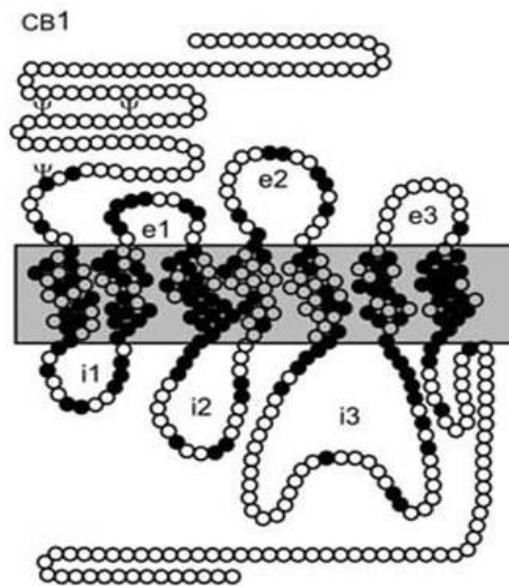


Figura 19. Receptor cannabinoide-1.

El sistema endocannabinoide es un sistema fisiológico presente en el cerebro y tejidos periféricos (incluyendo adipocitos) que afectan al equilibrio energético, el

metabolismo de la glucosa y lipídico, el peso corporal, y en las neuronas del sistema mesolímbico modula la ingesta de alimentos como son dulces y grasas ⁽²⁰⁾.

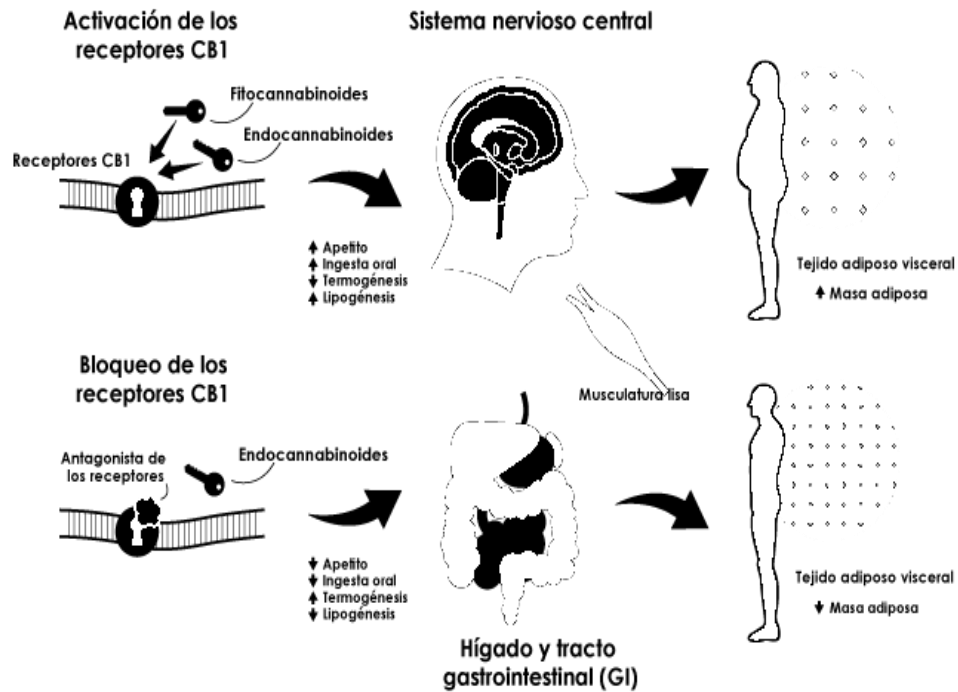


Figura 20. Mecanismo de acción de Rimonabant.

Sistema endocannabinoide.

El hipotálamo es la región del cerebro que posee un papel esencial en el control del apetito, la homeostasis energética y la regulación del peso corporal. Esta función es mediada, en parte, por la síntesis y liberación de diversos neurotransmisores y neuropéptidos involucrados en el consumo alimentario, gasto energético y balance del peso corporal.

El sistema EC está formado por al menos dos tipos de receptores acoplados a proteínas G que unen GTP, llamados CB1 y CB2 y por los ligandos endógenos que activan estos receptores. Estos ligandos; llamados endocannabinoides, son principalmente derivados del ácido araquidónico como la araquidoniletanolamida (anandamida) y el 2-araquidonilglicerol (virodhamina). Aunque se ha sugerido que estos ligandos tendrían cierta selectividad por los diferentes subtipos de receptores para cannabinoides, lo cierto es que pueden unirse y activar ambos subtipos indistintamente. Los endocannabinoides son sintetizados, liberados, recaptados y degradados a nivel de las células nerviosas, lo que confirma su posible función como neuro moduladores.

El receptor CB1 se encuentra en el cerebro, el tejido adiposo, el músculo esquelético, el hígado el tracto gastrointestinal, el miocardio, el endotelio vascular y los terminales del sistema nervioso simpático. Los receptores CB2 están localizados primariamente en el tejido linfoide y en los macrófagos (Figura 21). Ambos funcionan a través de una proteína G de transmembrana ⁽²⁰⁾.

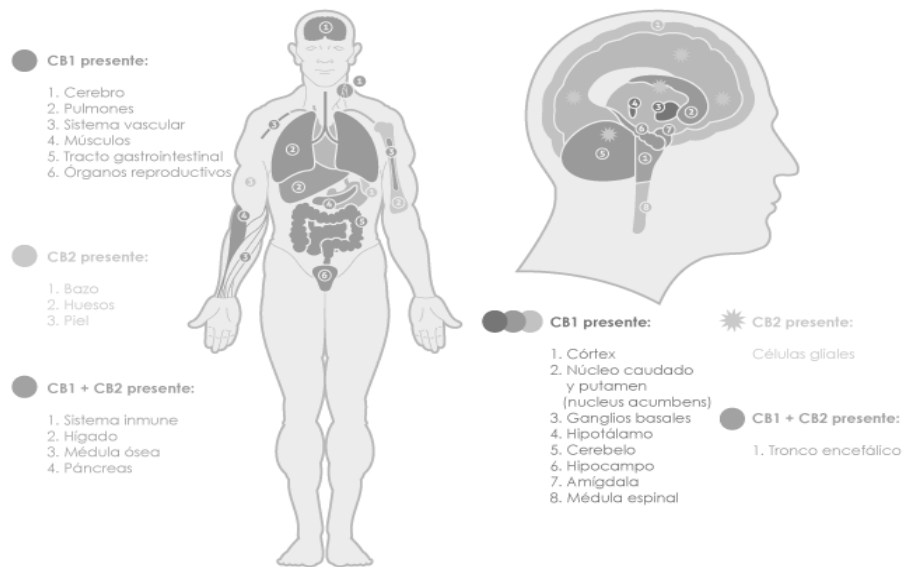


Figura 21. Sistema endocannabinoide.

En condiciones fisiológicas, el sistema endocannabinoide no es tónicamente activo, sino que lo hace a demanda; actúa localmente y es inactivado rápidamente por hidrólisis enzimática. En individuos obesos se observa un aumento de los receptores CB1 a nivel hipotalámico ⁽²¹⁾.

Los receptores CBI se encuentran mayoritariamente en el cerebro, aunque también en zonas periféricas del cuerpo (como adipocitos y células grasas). Están asociados con el metabolismo de los lípidos y la glucosa, y normalizan la sobreactivación asociada con ingesta de alimentos exagerada. Con esta actividad central y periférica, el sistema EC ayuda a regular la ingesta de alimentos y el gasto de energía.

A nivel central, los receptores CBI son necesarios para comenzar la ingesta de comida después de un corto periodo de privación de alimento, y cuando son activados estimulan la ingesta del alimento.

Los endocannabinoides juegan un papel importante en el control del apetito a través de la estimulación de mensajeros químicos en la región del hipotálamo. Los CBI también son activados en un área del cerebro llamada “cáscara de los núcleos accumbens”, una pequeña área subcortical que es importante en procesos de motivación que median el valor incentivo del alimento y que están implicados en la dependencia del tabaco y otras drogas. A nivel periférico la activación de los receptores CBI estimula la lipogénesis en adipocitos, dando lugar al aumento de la expresión de adiponectina, hormona que regula el metabolismo de lípidos y glucosa. El sistema EC ayuda a regular la necesidad fisiológica de comer y el estado de almacenaje de energía ⁽²⁰⁾. El sistema endocanabinoide, inactivo en condiciones fisiológicas, en la obesidad o el sobrepeso se encuentra hiperactivo, promoviendo tanto por vía central como periférica, un balance calórico positivo, con aumento de la grasa intraabdominal y del peso, generando una retroalimentación positiva (Figura 22).



Figura 22. Hiperactivación del sistema endocannabinoide.

Se han desarrollado antagonistas selectivos de los receptores CB1 y CB2 capaces de bloquear las acciones de los cannabinoides y que son útiles en aquellas disfunciones en las que se postula una hiperactividad del sistema EC. En bajas concentraciones bloquean los receptores CB1 y en concentraciones mayores se comportan como antagonistas de los receptores CB2 y bloquean los canales de calcio, potasio y la unión tipo gap.

Rimonabant es un antagonista de la neuroquinina-3 y un antagonista selectivo de los receptores CB1 (Figura 23). Un estudio bioquímico y farmacológico de rimonabant, revela que este presenta 1000 veces más afinidad por el receptor CB1 que por el CB2 y carece de afinidad por el resto de los receptores del organismo.

Estudios *in vivo* e *in vitro*, muestran que Rimonabant es capaz de antagonizar efectos farmacológicos inducidos por agonistas de receptores cannabinoides ⁽²²⁾.

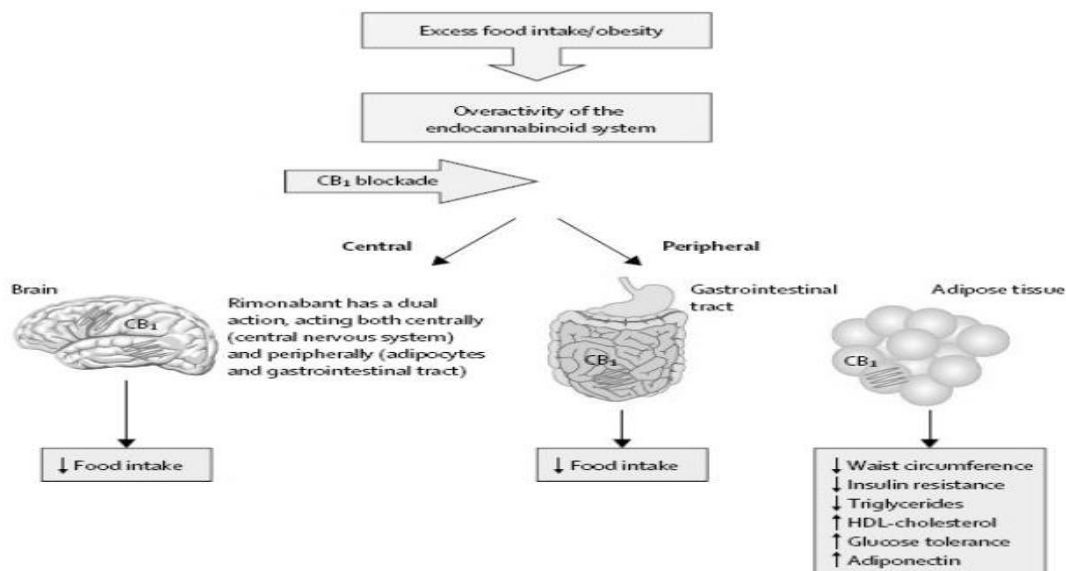


Figura 23. Mecanismo de acción de Rimonabant.

Farmacocinética: El rimonabant se absorbe por vía oral, teniendo alta permeabilidad, no siendo sustrato de la glicoproteína-P. Las concentraciones plasmáticas se alcanzan a las dos horas luego de la ingesta por vía oral, en dosis de 20 mg/día; tiene alta unión a proteínas plasmáticas, mayor al 99%; el volumen de distribución es dependiente del peso, siendo mayor en individuos con sobrepeso que en individuos con peso normal.

Es metabolizado por la CYP3A y la aminohidrolasa, predominantemente a nivel hepático, careciendo de metabolitos activos. La vida media de eliminación depende del peso corporal total, siendo de 16 días en individuos obesos y 9 días en individuos con peso normal. Su eliminación es por vía biliar, en el 86% se elimina por heces y solo el 3% es eliminado por orina ⁽²²⁾.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron gastrointestinales, incluyendo náuseas en un porcentaje igual o menor del 10%, y diarrea y vómitos en menos del 1% de los casos; también se observaron, con menor frecuencia, prurito, calambres musculares, astenia y adinamia ⁽²⁰⁾.

También fueron descritos trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión. Dado que los receptores CB1 se encuentran en el sistema límbico y otras áreas del cerebro involucradas en respuestas de estrés, como el hipotálamo, es factible que estos receptores desempeñen un papel en la modulación de las respuestas emocionales ⁽²²⁾.

6. ANALISIS COMPARATIVO.

El tratamiento contra la obesidad es recomendado en algunos pacientes en los cuales la modificación del estilo de vida no es suficiente, hasta la fecha todos los ensayos realizados a medicamentos contra la obesidad han tenido una limitante por los altos índices de abandono y la falta de datos obtenidos a largo plazo. En vista del poco éxito de los tratamientos de pérdida de peso y la importancia de la obesidad como un problema de salud pública, llegándose a considerar una pandemia, el desarrollo de medicamentos efectivos y seguros debe ser la prioridad. Indicando que los procesos de evaluación para los nuevos medicamentos en desarrollo deben incluir tanto los criterios indirectos (pérdida de peso) como los resultados clínicos (relacionados con la obesidad, morbilidad y mortalidad). Sólo entonces los

pacientes y médicos pueden tener la confianza de que los beneficios de este tipo de medicamentos superan los riesgos y costos.

El medicamento contra la obesidad ideal debe de contar con tres características importantes, primero, debe causar sostenidamente pérdida de peso clínicamente significativa y reducir la relación de la obesidad con la morbilidad y mortalidad. Segundo, la relación de riesgo-beneficio debe ser favorable. Tercero, la asequibilidad y disponibilidad son importantes ya que la obesidad es una condición que afecta de manera desproporcionada no importando el nivel socioeconómico.

Orlistat.:

Aprobado en 1998, es un inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática que reduce la absorción de la grasa proveniente de la dieta por alrededor del 30% ⁽²³⁾. Habitualmente 120 mg tres veces al día son prescritos con los alimentos ⁽²⁴⁾. Debido a su baja absorción sistémica y su metabolismo por primer paso, la biodisponibilidad de orlistat menos del 1%, la mayoría es excretado sin cambios en las heces ⁽²⁵⁾.

En un estudio aleatorio de 4 años a doble ciego, controlado con placebo, con 3305 pacientes obesos, la reducción de peso con Orlistat fue de 2.7 kg en promedio y la disminución de la incidencia de diabetes tipo 2 fue de 9.0% a 6.2% (cociente de riesgo 0.63; CI 95% 0.46-0.86). Sólo el 43% de los pacientes completaron dicho estudio y los efectos benéficos se mostraron en casi todos los pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa ⁽²⁶⁾. En un meta análisis de 11 estudios clínicos controlados con placebo realizado a pacientes con sobrepeso y obesidad, Orlistat redujo el peso en un 2.9% (CI 95% 2.3-3.4%) ⁽²⁷⁾. Orlistat también redujo la

presión sanguínea sistólica por 1.8 mm Hg (CI 95% 0.9-2.6 mm Hg) y diastólica 1.6 mm Hg (0.7-2.4 mm Hg), colesterol LDL 0.27 mmol/L (0.22-0.31 mmol/L) y la glucosa en pacientes con diabetes por 0.8 mmol/L (0.3-1.3 mmol/L). No fueron observados efectos clínicos significativos en triglicéridos o colesterol HDL. Las tasas de deserción fueron altas, con un promedio de 33%. Aparte de la incidencia en la diabetes, no hay ningún resultado a largo plazo que muestre que Orlistat reduce algo más referente a la obesidad y su relación con la morbilidad y mortalidad, no se encontraron referencias de mortalidad ⁽²⁷⁾.

Los mayores efectos adversos de Orlistat son gastrointestinales, flatulencias y grasa en las heces, urgencia fecal y manchas oleosas ocurrieron en un 15 a 30% de los pacientes tratados con Orlistat (2-7% con placebo) ⁽²⁷⁾. La incontinencia fecal se observó en 7% de los pacientes tratados con Orlistat en comparación con el 1% de los tratados con placebo ⁽²⁷⁾. Para prevenir la posible deficiencia de vitaminas liposolubles. Los efectos adversos sistémicos son mínimos debido a la falta de absorción sistémica. La inicial preocupación de un aumento en el riesgo de cáncer de mama en pacientes tratados con Orlistat fueron descartadas después de una revisión independiente demostró que la mayoría de los casos tenía cáncer antes de que se administrara el medicamento ⁽²⁵⁾.

Algunos estudios en voluntarios sanos han demostrado que Orlistat no altera la farmacocinética de digoxina, antidiabéticos orales, estatinas, antagonistas de los receptores de la angiotensina, fenitoina ni antidepresivos ⁽²⁷⁾. En cambio, puede disminuir la absorción de amiodarona (aproximadamente un 25%) ⁽²⁸⁾ y los niveles de ciclosporina (aproximadamente un 30%) ⁽²⁹⁾ por lo que se recomienda la

monitorización de los niveles plasmáticos de estos fármacos, aunque se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Se recomienda hacer control del INR (International Normalized Ratio) de los pacientes tratados con anticoagulantes orales⁽³⁰⁾. Diversos estudios farmacoeconómicos, la mayoría realizados por autores de países europeos y que han analizado perspectivas diferentes (que van desde el sistema de salud hasta los propios pacientes), sugieren que el Orlistat es un tratamiento que presenta una buena relación costo-beneficio para los pacientes obesos con o sin diabetes de tipo 2⁽³¹⁾.

Sibutramina:

Originalmente fue desarrollado como un antidepresivo, es un inhibidor de la recaptación de la serotonina y noradrenalina, con acción central, que actúa principalmente aumentando la saciedad⁽³²⁾. También estimula la termogénesis; no obstante, esto es una acción secundaria que desempeña un papel menor en la reducción de peso⁽³³⁾. La sibutramina sufre un extenso metabolismo de primer paso, principalmente hepático, obteniendo dos metabolitos principales (M1 y M2) que tienen más potencia que su precursor^(32,34). La mayoría del fármaco y sus metabolitos son excretados renalmente.

En tres ensayos aleatorios a doble ciego, controlados con placebo, en 929 individuos con sobrepeso u obesidad, sibutramina redujo el peso un 4·6% (95% de CI 3·8–5·4%)⁽²⁷⁾. La tasa de deserción en los tres ensayos fue de 48% en promedio. En estudios a largo plazo, la sibutramina demostró tener poco efecto en las concentraciones de colesterol LDL y en el control glucémico, y ha demostrado

efectos contradictorios (sin cambio, a la leve mejora) en concentraciones de triglicéridos y HDL colesterol ^(27,35,36). La eficacia de sibutramina es mucho mejor cuando es utilizada conjuntamente con cambios en el estilo de vida y frecuentes visitas de seguimiento, consultas de atención primaria. En un ensayo aleatorio de 1 año a 224 adultos obesos, fue administrada sibutramina, sibutramina más leves cambios en el estilo de vida (8-10 visitas de 10-15 minutos cada uno), un grupo con modificación en el estilo de vida únicamente (30 sesiones), un grupo de sibutramina más grandes modificaciones en el estilo de vida (30 sesiones) ⁽³⁷⁾. El grupo con administración de sibutramina más grandes cambios en el estilo de vida perdió más peso, un promedio de 12.1 kg comparado con 5.0 kg del grupo con la toma de sibutramina solamente (una diferencia significativa de 7.1 kg, IC 95% estimado de 3.9-10.2 kg). Como con Orlistat, los datos a largo plazo sobre el efecto de sibutramina en la obesidad su relación con la morbilidad y la mortalidad son insuficientes.

Los efectos secundarios comunes incluyen insomnio, náuseas, sequedad de la boca y estreñimiento. La sibutramina no aumenta la liberación de serotonina y no se ha asociado con enfermedad valvular cardíaca hipertensión pulmonar ^(38,39). La administración concomitante de sibutramina con inhibidores de monoamina-oxidasa o medicamentos serotoninérgicos no se recomienda debido al potencial de riesgo de síndrome de serotonina ⁽³⁹⁾. Además, se ha asociado con pequeños aumentos en la presión sanguínea y el pulso, lo cual indica tener precauciones sobre los posibles efectos tóxicos cardiovasculares. En 2002 la Sibutramina es temporalmente suspendida en Italia debido a reportes relacionados con eventos

cardiovasculares adversos (principalmente hipertensión, arritmias y taquicardia) incluyendo dos muertes ⁽⁴⁰⁾. La evidencia vinculada a Sibutramina en estos eventos adversos no se consideró definitiva; una revisión independiente realizada concluyó que sibutramina tenía una relación riesgo-beneficio favorable y el medicamento fue reinstalado ⁽⁴¹⁾. Sin embargo, el medicamento no es recomendado en pacientes con hipertensión no controlada, enfermedad cardiovascular preexistente o taquicardia ^(39,41).

El uso concomitante de sibutramina con simpaticomiméticos (descongestionantes nasales, como la pseudoefedrina) o con fármacos que inhiben el CYP3A4 puede producir interacciones. La administración simultánea con fármacos que producen un aumento en los niveles de serotonina (ISRS, IMAO, triptanos, litio, opiáceos, antidepresivos tricíclicos, etc.) se ha relacionado con un aumento del riesgo de producir síndrome serotoninérgico ^(42,32).

Rimonabant:

Los efectos en la alteración del estado de ánimo de la cannabis sativa son bien reconocidos, esta planta ha sido utilizada de forma terapéutica y recreativa durante siglos para varias condiciones médicas ⁽⁴³⁾. La capacidad de la marihuana de estimular el apetito ha generado interés en el uso de agonistas y antagonistas de cannabinoides endógenos en los trastornos relacionados con el peso. Rimonabant es el primer bloqueador del receptor CB1 ⁽⁴⁴⁾ es potentemente selectivo hacia el ligando CB1, 1000 veces más que por el receptor CB2 ⁽⁴⁵⁾. Es metabolizado hepáticamente y excretado por la bilis. El potencial de los mecanismos periféricos

incluye aumento de la termogénesis aumentando el consumo de oxígeno en el musculo esquelético,⁽⁴⁶⁾ disminución de la lipogénesis hepática ⁽⁴⁷⁾ y de los adipocitos, ⁽⁴⁸⁾ aumento de la concentración de adiponectina, ⁽⁴⁹⁾ promoción de la saciedad mediante la inducción de colecistoquinina, ^(50, 51) inhibición de la proliferación de preadipocitos, e incrementa la maduración del adipocito la acumulación de lípidos ⁽⁵²⁾.

Cuatro ensayos a doble ciego incluyen a Rimonabant en programas contra la obesidad (RIO), en ellos son comparados rimonabant 5 mg y 20 mg al día con un placebo en más de 6600 individuos. RIO-Europe, ⁽⁴⁹⁾ RIO-lipids, ⁽⁵³⁾ RIO-North América ⁽⁵⁴⁾ y RIO-Diabetes ⁽⁵⁵⁾ con resultados publicados de un año. Sólo RIO-North América incluyó un segundo año de seguimiento de pacientes tratados con Rimonabant siendo re-aleatorizados para continuar siendo tratados con medicamento o cambiar a placebo. Debido a que la dosis de 5 mg mostró poca eficacia, solo fueron evaluados los resultados de la dosis de 20 mg. Los programas de RIO incluyeron pacientes con índices de masa corporal de 30 Kg/m² o mayor o de más de 27 Kg/m² con dislipidemia (principalmente triglicéridos altos o baja concentración de colesterol HDL), diabetes tipo 2 o hipertensión. Las mujeres de mediana edad fueron incluidas más comúnmente siendo la selección altamente restrictiva eligiendo los pacientes con mayores comorbilidades.

Las tasas de deserción en un año fueron en promedio de 40-50%, similar a los estudios de Orlistat y Sibutramina ⁽²⁷⁾.

Comparado con el placebo, rimonabant reduce significativamente el peso, 4.6 Kg (CI 95% 4.3-5.0), reduce la circunferencia de la cintura y mejora los perfiles de triglicéridos y colesterol HDL ⁽⁵⁶⁾. En RIO-North América los pacientes tratados con rimonabant a los cuales el segundo año del estudio les fue administrado un placebo recuperaron peso, mientras que aquellos que continuaron recibiendo la dosis de 20 mg mantuvieron la pérdida de peso ⁽⁵⁴⁾. Comparado con el placebo, rimonabant además redujo significativamente la incidencia de síndrome metabólico en los cuatro ensayos ^(49,53,55) y en RIO-diabetes la hemoglobina glicosilada un 0.7% ⁽⁵⁵⁾. Las concentraciones de colesterol LDL no mejoraron y la presión arterial no cambio ^(53,54) o fue ligeramente reducida ⁽⁴⁹⁾. No existen datos sobre la morbilidad o mortalidad cardiovascular.

Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, mareos, diarrea e insomnio, ocurriendo del 1-9% con más frecuencia con rimonabant que con placebo. Los efectos secundarios que condujeron a la interrupción del tratamiento ocurrieron en el 13-16% de los pacientes que tomaron la dosis de 20 mg ^(49,53,55). En RIO-Europe, RIO-North América y RIO-Lipids, el medicamento fue interrumpido debido a trastornos psiquiátricos (principalmente depresión) ocurridos en 6-7% de los pacientes tratados con Rimonabant, un 2-5% más que con placebo.

Debido a que se ha observado un aumento >100% del área bajo la curva (AUC) del rimonabant con la administración concomitante de ketoconazol, hay que tener precaución cuando se administre conjuntamente con otros inhibidores del CYP3A4 como itraconazol, ritonavir, telitromicina y claritromicina. Aunque la administración concomitante con inductores del CYP3A4 como rifampicina, fenitoina, fenobarbital,

carbamazepina y la hierba de San Juan o hipérico, no se ha evaluado, hay que tener precaución en la administración conjunta ya que puede haber una disminución de los efectos de rimonabant. La administración de rimonabant con digoxina, contraceptivos orales, midazolam y nicotina no altera la farmacocinética del fármaco contra la obesidad.

7. CONCLUSIONES.

No hay datos definitivos que demuestren el beneficio de un medicamento antiobesidad sobre otro y los tres medicamentos están limitados por una eficacia moderada y bajas tasas de persistencia en el tratamiento. Por tanto, si se va a indicar un tratamiento farmacológico contra la obesidad, la selección inicial se basa en gran medida en la preferencia de los pacientes, factores de riesgo cardiovascular y otros factores adversos. Se sugieren los siguientes enfoques para la farmacoterapia de la obesidad basado en la revisión de la evidencia.

Orlistat reduce las concentraciones de colesterol LDL y la incidencia de diabetes; se asocia con ligeras reducciones de la presión arterial y no es asociada con importantes efectos tóxicos sistémicos. Por lo tanto, este fármaco podría ser especialmente útil en pacientes con alto riesgo de desarrollar DM2, con concentraciones elevadas de colesterol LDL o con enfermedad cardiovascular preexistente. Por otro lado, Orlistat debe ser evitado en pacientes con diarrea crónica.

Sibutramina, debido a sus efectos de mejora de la saciedad, podría ser benéfico en los casos en los que la falta de saciedad frecuente es una barrera importante para la reducción de peso, hasta que se disponga de más datos de eficacia y seguridad, se debe evitar la sibutramina en pacientes con hipertensión mal controlada, en enfermedad cardiovascular preexistente o taquicardia.

Rimonabant puede ser considerado en pacientes con dislipidemias asociadas con el síndrome metabólico (bajo colesterol HDL y altas concentraciones de triglicéridos). Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades psiquiátricas preexistentes, particularmente depresión o ansiedad y en aquéllos con insuficiencia hepática.

Independientemente de que fármaco haya sido seleccionado inicialmente, el tratamiento debe interrumpirse si la pérdida de peso clínicamente significativa (5-10% del peso corporal inicial), o la mejoría en la comorbilidad relacionada con la obesidad, no ocurre dentro de los primeros 3-6 meses. El tratamiento combinado no ha sido bien investigado y los resultados existentes no sugieren una pérdida de peso significativa mayor que con el tratamiento de fármacos únicos. Además, la duración óptima del tratamiento no está clara, por la falta de resultados a largo plazo, resultado de las altas tasas de deserción.

Dos de los fármacos para obesidad previamente mencionados debieron ser retirados del mercado debido a efectos adversos riesgosos que empobrecían la relación riesgo/beneficio. En la Tabla 4 se muestran los fármacos y el período en el cual estuvieron disponibles en el mercado. Estos medicamentos estuvieron

disponibles en el mercado local de Latinoamérica y fueron retirados aproximadamente en las mismas fechas que en Europa o Estados Unidos, orlistat fue el único fármaco que quedo disponible luego del 2010 ⁽⁵⁷⁾.

Tabla 4. Fármacos para el tratamiento de la obesidad comercializados; mecanismo de acción y causa de su retiro del mercado.

FÁRMACO PARA LA OBESIDAD	MECANISMO DE ACCIÓN	AÑO Y MOTIVO DE RETIRO DEL MERCADO
Rimonabant	Bloqueador del receptor CB1.	2009: Trastornos mentales (depresión y suicidio).
Sibutramina	Inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina.	2010: Incremento del riesgo de infarto y de accidente cerebro vascular.

El desarrollo de fármacos contra la obesidad eficaces se ha convertido en una prioridad de investigación y un área de intenso interés clínico. Además de los antagonistas de los receptores endocannabinoides, muchos nuevos fármacos contra la obesidad potenciales y objetivos han sido identificados, incluyendo aquéllos que actúan en la vía central, los ejemplos incluyen el factor neurotrófico ciliar y otros

agonistas del receptor melanocortina-4, ⁽⁵⁸⁾ ghrelina, antagonistas del neuropéptido Y, antagonistas de la hormona concentradora de la melanina y péptido YY ^(59,60,29,38). En 2012, la FDA aprobó 2 nuevos medicamentos en el tratamiento de la obesidad, lorcaserina y fentermina-topiramato de liberación controlada ⁽⁵⁷⁾. Estos medicamentos fueron aprobados junto con una dieta reducida en calorías y con incremento de la actividad física para los adultos obesos, las discusiones detalladas de estos fármacos están más allá del alcance de esta revisión. Aunque los fármacos más nuevos aún no están aprobados para su uso clínico, la esperanza para las inversiones de investigación hechas hasta la fecha es la traducción en fármacos seguros y eficaces contra la obesidad en el futuro. La neurobiología de la obesidad es extremadamente compleja, con muchas vías superpuestas y redundantes, esta complejidad disminuye la probabilidad de cualquier vía única dará lugar a una dramática pérdida de peso y sugiere que se necesitarán múltiples fármacos con diferentes mecanismos para producir una pérdida de peso significativa y persistente.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Verdalet Olmedo, M. (2011). La obesidad: un problema de salud pública. *Revista de divulgación científica y tecnológica de la universidad veracruzana*, XXIV(3).
2. Geneva. World Health organization. (2000). Obesity: Prevention and managing the global epidemic. (Technical report 894).
3. Enríquez Barragán, G. (2005). Prevalencia de la obesidad en preescolares en el municipio de colima, Tesis para obtener el diplomado de especialista en medicina familiar. Universidad de colima.
4. Amancio, O., Ortigoza, J. L., Duarte, I. (2007). Seminario: El ejercicio actual de la medicina, Obesidad.
5. Mendivil Anaya, C.O., Sierra Ariza, I.D. (2004). Avances en obesidad. *Revista de la facultad de medicina de la Universidad Nacional de Colombia*, 52(4): 270-286.
6. Morales González, J.A. (2010). Obesidad: Un enfoque; Universidad Autónoma del estado de Hidalgo.
7. Encuesta nacional de salud y nutrición (2012). Instituto Nacional de Salud Pública.
8. México. Secretaria de Salud. (2008). Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y prevención de sobre peso y obesidad en el adulto.
9. México. Secretaria de Salud. (2012) Prevención y diagnóstico de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes en el primer nivel de atención.

10. Manrique, M., De la maza, M.P., Carrasco, F., Moreno, M., Albala, C., García, J., et al. (2009). Diagnóstico, evaluación y tratamiento no farmacológico del paciente con sobrepeso u obesidad. *Revista médica de Chile*, 137(7): 963-971.
11. Galicia, M., Simal, A. (2002). Tratamiento farmacológico de la obesidad. *Información terapéutica del sistema nacional de salud*, 26 (5): 117-127.
12. NOM-008-SSA-2010, Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad.
13. Carrasco, F., Manrique, M., De la Maza, M.P., Moreno, M., Albala, C., García, J., et al. (2009). Tratamiento farmacológico o quirúrgico del paciente con sobrepeso u obesidad. *Revista Médica de Chile*, 137 (7): 972-981.
14. Carretero, M. (2002). Sibutramina. *Revista OFFARM*, 21 (4): 144-148.
15. Chen-Ku, C.H., Sandí-Bogantes, M.G. (2004). Actualización en obesidad. *Acta médica costarricense*, 46 (1).
16. Peñaloza, J. B. (1999). Inhibición de lipasas: Un nuevo enfoque para el tratamiento del sobrepeso. *Revista de farmacología y terapéutica*, 6(1).
17. Caffaratti, M., Lascano, V., Mazzieri, M.R. (2009). Orlistat para el tratamiento de la obesidad: Eventos adversos a nivel hepático. Centro de información de medicamentos, Facultad de ciencias químicas de la Universidad Nacional de Córdoba.
18. Grotenhermen F. (2006). Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *International Association for cannabis as medicine (Versión española)*.

19. Pagotto, U., Marsicano, G., Cota, D., Lutz, B., Pasquali, R. (2006). The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine reviews*, 27(1): 73-100.
20. Calabria, F., Pupi, L. M. (2006). Antagonistas de los receptores cannabinoides: ¿Una alternativa no solo para el tratamiento de la obesidad?. *Revista de la federación argentina de cardiología*, 36: 130-135.
21. Xie, S., Furjanic, MA., Ferrara, JJ., MacAndrew, NR., Ardino, EL., Ngondara, A., et al. (2007). The endocannabinoid system and rimonabant: A new drug with a novel mechanism of action involving cannabinoid CB₁ receptor antagonism- or inverse agonism- as potential obesity treatment and other therapeutic use. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 32(3): 209-231.
22. Hauptman, JB., Jeunet, FS., Hartmann D. (1992). Initial studies in humans with the novel gastrointestinal lipase inhibitor Ro 18-0467 (tetrahydrolipstatin). *The american journal of clinical nutrition*, 55: 3095-3135.
23. Europa. Medicines Agency. (2005) Xenical scientific discussion.
24. McNeely, W., Benfield, P. (1998) Orlistat. *Adis new drug profile*, 56(2): 241-249.
25. Torgerson, JS., Hauptman, J., Boldrin, MN., Sjostrom, L. (2004). Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. *Diabetes Care*, 27(1): 155-161.
26. Padwal, R., Li, SK., Lau, DCW. (2003). Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of

- randomized controlled trials. *International journal of obesity*, 27(12): 1437-1446.
27. Zhi, J., Moore, R., Kanitra, L., Mulligan, TE. (2003). Effects of orlistat, a lipase inhibitor, on the pharmacokinetics of three highly lipophilic drugs (amiodarone, fluoxetine and simvastatin) in healthy subjects. *Journal of clinical pharmacology*, 43(4): 428-435.
28. Halford, JCG. (2006). Pharmacotherapy for obesity. *Appetite*, 46(1): 6-10.
29. MacWalter, RS., Fraser, HW., Armstrong, KM. (2003). Orlistat enhances warfarin effect. *The annals of pharmacotherapy*, 37(4): 510-512.
30. Hennes, S., Perry, CM. (2006) Orlistat. A review of its use in the management of obesity. *Adis Drug evaluation*, 66(12): 1625-1656.
31. McNeely, W., Goa, KL. (1998). Sibutramine: a review of its contribution to the management of obesity. *Adis new drug profile*, 56(6): 1093-1124.
32. Lean, ME. (2001). How does sibutramine work?. *International journal of obesity and related metabolic disorders*, 25(4).
33. Luscombe, GP., Hopcroft, RH., Thomas, PC., Buckett, WR. (1989). The contribution of metabolites to the rapid and potent down-regulation of rat cortical beta-adrenoceptors by the putative antidepressant sibutramine hydrochloride. *Neuropharmacology*, 28(2): 129-134.
34. McNulty, SJ., Ur, E., Williams, G. (2003). A randomized trial of sibutramine in the management of type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes care*, 26(1): 125-131.
35. Sanchez-Reyes, L., Fanghanel, G., Yamamoto, J., Martinez-Rivas, L., Campos-Franco, E., Berber, A. (2004). Use of sibutramine in overweight adult

- hispanic patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical therapeutics*, 26(9): 1427-1435.
36. Wadden, TA., Berkowitz, RI., Womble, LG. (2005). Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *The new england journal of medicine*, 353(20): 2111-2120.
37. Bach, D.S., Rissanen, A.M., Mendel, C.M. (1999). Absence of cardiac valve dysfunction in obese patients treated with sibutramine. *Obesity research*, 7 (4): 363-369.
38. Nisoli, E., Carruba, MO. (2003). A benefit-risk assessment of sibutramine in the management of obesity. *Drug Safety*, 26(14): 1027-1048.
39. Obesity drug sibutramine (Meridia): hypertension and cardiac arrhythmias (2002).
40. Europa. Agency for the Evaluation of Medicinal Products. (2002) Committee for proprietary medicinal products opinion following an article 31 referral: Sibutramine.
41. Caterson, ID. (2006). Weight management. *Australian prescriber*, 29 (2): 43-47.
42. Mechoulam, R. (1986). Cannabinoids as therapeutic agents. *Boca Raton: CRC Press*, 1-19.
43. Rinaldi-Carmona, M., Barth, F., Heaulme, M. (1994). SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Letters*, 350(2-3):240-244.
44. Rinaldi-Carmona, M., Barth, F., Heaulme, M. (1995). Biochemical and pharmacological characterisation of SR141716A, the first potent and

- selective brain cannabinoid receptor antagonist. *Life Sciences*, 56(23-24): 1941-1947.
45. Liu, YL., Connoley, IP., Wilson, CA., Stock, MJ. (2005). Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice. *International Journal of Obesity*, 29(2): 183-187.
46. Osei-Hyiaman, D., De Petri, M., Pacher, P. (2005). Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *The journal of clinical investigation*, 115(5): 1298-1305.
47. Cota, D., Marsicano, G., Tschöp, M., Grübler, Y., Flachskamm, C., Schubert, M., et al. (2003). The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *The journal of clinical investigation*, 112 (3): 423-431.
48. Despres, J.P., Golay, A., Sjostrom, L. (2005). for the Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *The New England Journal of Medicine*, 353 (20): 2121-2134.
49. Di Marzo, D., Matias, I. (2005). Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature neuroscience*, 8 (5): 585-589.
50. Gomez, R., Navarro, M., Ferrer, B. (2002). A peripheral mechanism for CB1 cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding. *Journal Neurosciense*, 22(21): 9612-9617.

51. Gary-Bobo, M., Elachouri, G., Scatton, B., Le Fur, G., Oury-Donat, F., Bensaid, M. (2006). The cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant (SR141716) inhibits cell proliferation and increases markers of adipocyte maturation in cultured mouse 3T3 F442A preadipocytes. *Mol Pharmacology*, 69(2): 471-478.
52. Van Gaal, LF., Rissanen, AM., Scheen, AJ., Ziegler, O., Rossner, S. (2005). RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*, 365: 1389-1397.
53. Pi-Sunyer, FX., Aronne, LJ., Heshmati, HM., Devin, J., Rosenstock, J. (2006). RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. *JAMA*, 295(7): 761-775.
54. Scheen, AJ., Finer, N., Hollander, P., Jensen, MD., Van Gaal, LF. (2006). RIODiabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes. *Lancet*, 368: 1660-1672.
55. Curioni, C., André, C. (2006). Rimonabant for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*, 4.
56. Politi, MT., Isolabella, D. (2013). Nuevas drogas en el tratamiento de la obesidad y sobrepeso. *Actualización en nutrición*, 14(3): 182-192.
57. Schwartz, MW., Woods, SC., Porte, D., Jr Seeley, RJ., Baskin, DG. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404: 661-671.

58. Rosenbaum, M., Leibel, RL., Hirsch, J. (1997). Obesity. *The new england journal of medicine*, 337(6): 396-407.
59. Bays, HE. (2004). Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obesity Research*, 12 (8): 1197-1211.
60. Rueda-Clausen, CF., Padwal, RS., Sharma, AM. (2013). New pharmacological approaches for obesity management. *Reviews Nature, Endocrinology*, 9(8): 467-478.