

NUEVAS DROGAS EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y EL SOBREPESO

NEW DRUGS FOR THE TREATMENT OF OBESITY AND OVERWEIGHT

MARÍA TERESA POLITI*, DORA ISOLABELLA**

*Ayudante de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Médica Residente de Cardiología, Sanatorio Trinidad Mitre, Buenos Aires. Argentina.

**Dra. en Medicina, UBA. Médica especialista en Nutrición. Profesora Adjunta de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Contacto: dora.isolabella@gmail.com

RESUMEN

La obesidad y el sobrepeso se asocian con un mayor riesgo de mortalidad global y de padecer numerosas patologías crónicas, y son muy difíciles de tratar. Es por esto que la implementación de medidas farmacológicas seguras y eficaces reviste una suprema importancia. La lorcaserina y la combinación fentermina/topiramato son nuevas opciones farmacológicas aprobadas en el año 2012 por la FDA (Food and Drugs Administration de los Estados Unidos), a pesar de su compleja forma de administración, y los requerimientos de un programa de entrenamiento y de monitoreo de postmarketing. En el artículo se describen las nuevas drogas aprobadas, sus mecanismos de acción, efectos adversos, características farmacocinéticas, su uso en situaciones especiales, y los inconvenientes con las drogas previamente aprobadas y que fueron retiradas del mercado.

Palabras clave: obesidad, sobrepeso, topiramato, fentermina, lorcaserina

English

Português

NEW DRUGS FOR THE TREATMENT OF OBESITY AND OVERWEIGHT

SUMMARY

Obesity and overweight are associated with an increased risk of overall mortality and the development of many chronic diseases, and they are very difficult to treat. That is why the implementation of safe and effective pharmacological measures is of paramount importance. Lorcaserin and the combination of phentermine/topiramate are two new pharmacological therapies for chronic weight management. They were approved in 2012 by the U.S. Food and Drug Administration, despite concerns over its complex form of administration and the requirement of a training and post-marketing surveillance program. This article describes newly approved drugs, their mechanisms of action, side effects, pharmacokinetics, and their use in special situations, along with the drawbacks of previously approved drugs that were withdrawn from the market.

Keywords: Obesity, overweight, topiramate, phentermine, lorcaserin

NOVAS DROGAS NO TRATAMENTO DA OBESIDADE E SOBREPESO

RESUMO

A obesidade e o sobrepeso são associados a um maior risco de mortalidade global e ao padecimento de numerosas patologias crônicas, e são muito difíceis de tratar. É por isto que a implementação de medidas farmacológicas seguras e eficazes possui uma suprema importância. A lorcaserina e a combinação fentemina/topiramato são novas opções farmacológicas aprovadas no ano 2012 pela FDA (Food and Drugs Administration de los Estados Unidos), apesar da sua complexa forma de administração, e os requerimentos de um programa de treinamento e de monitoramento de postmarketing.

No artigo estão descritas as novas drogas aprovadas, seus mecanismos de ação, efeitos adversos, características farmacocinéticas, seu uso em situações especiais, e os inconvenientes com as drogas previamente aprovadas e que foram retiradas do mercado.

Palavras-chave: obesidade, sobrepeso, topiramato, fentermina, lorcaserina

Introducción

La obesidad y el sobrepeso se asocian con un mayor riesgo de mortalidad global y de padecer numerosas patologías crónicas, tales como osteoartritis, apnea obstructiva del sueño, hígado graso, dislipemias, hipertensión, diabetes tipo 2, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, cáncer de mama, de endometrio y de colon. Por estos motivos, es fundamental que los pacientes con peso corporal excesivo disminuyan su peso.¹

Como primera intervención, se recomiendan modificaciones combinadas en el estilo de vida como una dieta balanceada y actividad física periódica. La implementación de estas pautas conductuales suele ser difícil de lograr terminando en fracaso. En este escenario, resulta apremiante la necesidad de explorar otras estrategias, tal como la intervención farmacológica, que ayude a cambiar la cantidad y la calidad de la ingesta.

I. Regulación del Proceso de la alimentación

Desde el punto de vista fisiológico, el proceso de alimentación podría clasificarse en tres etapas: el comienzo, la ingesta (contemplando la cantidad y calidad ingerida) y la finalización de la misma. Cada una de estas fases está controlada por diversos neurotransmisores que estimulan, inhiben o modulan cualitativamente la avidez por determinados alimentos. Las alteraciones en la aparición, periodicidad, duración y magnitud de los episodios de ingesta modifican el balance de energía y, consecuentemente, del peso corporal.

El deseo de comer comienza en la cabeza y en el estómago. Cuando el alimento llega al estómago, se libera una multiplicidad de transmisores que modulan la cantidad final de alimentos ingeridos a partir de los estímulos saciógicos. De este modo, la regulación de la ingesta se estructura en dos niveles de organización²:

1. Centrales: involucran primariamente al sistema nervioso central (SNC).

2. Periféricos: no involucran primariamente al SNC.

La regulación de la ingesta puede ser comprendida a partir de señales en el:

1. corto plazo: que regulan la ingesta actual

2. largo plazo: que regulan el peso corporal a través del tiempo.

1. Señales periféricas: Se originan por fuera del sistema nervioso central. Los órganos responsables de la producción de estas señales son el estómago, el intestino delgado, el páncreas y las células adiposas. El principal estímulo para la liberación de estas señales es el mismo alimento que, una vez ingerido, genera estímu-

los saciógicos o, por el contrario, incrementa el apetito. El sitio final de acción de estos transmisores es el sistema nervioso central.

Existen muchas sustancias reguladoras a nivel periférico. El denominador común de todas ellas –excepto la grelina– es su efecto anorexígeno.

-Grelina: Su efecto orexígeno la diferencia de las demás sustancias periféricas. Es producida principalmente en el estómago, sobre todo en el fundus. Desempeña un papel importante en el comienzo de la ingesta. Se sintetiza con el estómago vacío, aumenta previo a la ingesta y disminuye después de comer. Además de su secreción periférica, también se libera en la hipófisis y en el hipotálamo. En algunas cirugías para adelgazar en las se remueve el fundus estomacal, se reduce la concentración de grelina, observándose una mejoría de la diabetes tipo 2.

- Leptina: Este péptido, elaborado en el tejido adiposo, ejerce un rol fundamental en la regulación en el largo plazo de la ingesta. Atraviesa la barrera hematoencefálica y se une a receptores en el hipotálamo, actuando como antagonista del neuropéptido Y (orexígeno) y como agonista de la pro-opiomelanocortina (anorexígeno). La terapia hormonal con leptina recombinante humana se aplica en pacientes con deficiencia genética de leptina y constituye el único ejemplo, aplicable a unas pocas familias, de tratamiento efectivo frente a la obesidad.³

- Incretinas: Son hormonas producidas por células L intestinales de las porciones alta y baja del intestino, como respuesta a la llegada de alimentos. Además de su efecto anorexígeno, tienen un rol fundamental en la estimulación de la secreción de insulina. La vida media de estas hormonas es muy corta, ya que tienen una inactivación muy rápida (en 1 a 2 minutos) catalizadas por la enzima dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4).

Actualmente, en el mercado se comercializan drogas inhibitoras de las DPP-4, para ser administradas por vía oral, indicadas para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Algunos ejemplos de estas drogas son la sitagliptina, la vildagliptina y la saxagliptina. Dado que estas drogas tienen la capacidad de reducir el vaciamiento gástrico y de producir saciedad, tendrían un rol en el tratamiento de la obesidad. Se encuentran en curso diversos ensayos clínicos para su aprobación para esta última indicación.⁴

1. Señales originariamente en el SNC: El hipotálamo es una estructura cerebral que presenta varios sectores involucrados en el control de la conducta alimentaria. Se encuentra constituido por múltiples núcleos, cada uno con funciones distintas. Existen terminaciones nerviosas que se proyectan de un núcleo a otro, produciendo un complejo entramado de señales inhibitorias/excitadoras de la ingesta. Es sobre estos

núcleos donde actúan los estímulos periféricos, habiendo atravesado previamente la barrera hematoencefálica. El pasaje a través de esta membrana puede realizarse mediante mecanismos saturables (como lo hace la leptina) o no-saturables (como lo hace el neuropéptido Y). En el caso de sustancias con mecanismos saturables, la barrera hematoencefálica tiene la capacidad de regular el ingreso al sistema nervioso central. Globalmente, a partir de este complejo sistema de regulación se modula el resultado final: elegir comer o no-comer, y en qué cantidad y calidad hacerlo.

Las drogas para la obesidad actúan sobre blancos moleculares en el SNC, estimulando receptores con funciones anorexígenas o bloqueando los que tienen acción orexígena. Se describirán los principales mediadores de importancia desde el punto de vista farmacológico.

A. Neurotransmisores centrales orexígenos

- Neuropéptido Y: Este neurotransmisor es el inductor del apetito más potente del organismo. Estimula el ansia de comer, reduce el gasto energético e incrementa la actividad de las enzimas lipogénicas hepáticas. De este modo, fomenta la obesidad. La leptina inhibe la transcripción del neuropéptido Y, siendo éste uno de sus principales mecanismos anorexígenos.

-Hormona concentradora de melanocitos: Hormona orexígena. La leptina también inhibe la transcripción de la hormona concentradora de los melanocitos, ejerciendo de este modo un efecto anorexígeno.

-Sistema endocannabinoide: Sistema fisiológico descubierto en la década del '90. Actualmente considerado crucial en la regulación de la ingesta de alimentos y del almacenamiento y metabolismo de lípidos e hidratos de carbono.

Las distintas sustancias que se encuentran en el cannabis (marihuana) se conocen como cannabinoides. El principal componente activo de la marihuana es el cannabinoide herbáceo delta-9 tetrahidrocannabinol (THC) que tiene propiedades orexígenas, aumentando la ingesta de alimentos. En el cerebro humano se encuentran agonistas endógenos naturales, la anandamida y el 2-aracnidoil glicerol, que al igual que el THC se ligan a los receptores cannabinoides 1 (CB1) y los activan. La leptina antagoniza la acción de la anandamida.⁵

La sobreestimulación de este sistema se asocia con obesidad, trastornos metabólicos y con la dependencia de la nicotina en fumadores. A partir del conocimiento de este sistema se desarrolló el rimonabant, una droga que antagoniza el receptor cannabinoide CB1. Se utilizó para el tratamiento del tabaquismo, la obesidad y de los factores de riesgo cardiometabólicos.

B. Neurotransmisores centrales anorexígenos

-Catecolaminas (noradrenalina, dopamina): Son transmisores anorexígenos.

Las anfetaminas actúan directamente sobre el receptor noradrenérgico y además actúan aumentando la liberación de noradrenalina. De este modo, estimulan el hipotálamo a nivel del núcleo ventromedial (antiguamente llamado *el centro de la saciedad*).

Las anfetaminas también aumentan la frecuencia cardíaca, produciendo un incremento en el consumo de oxígeno e hipertensión. La población obesa es muy sensible a los efectos adversos cardiovasculares de las drogas que actúan por este mecanismo. Relacionados también con este mecanismo de acción está la aparición de ansiedad, insomnio, excitación psicomotriz.

La alimentación descarga **dopamina** en el núcleo accumbens y produce placer. Este incremento se produce también en los estados anticipatorios, cuando los alimentos estimulan la vista, el olfato o la memoria. La dopamina en el accumbens es también incrementada por sustancias de adicción, como nicotina u opioides.

-Pro-opiomelanocortina: Ejerce su efecto anorexígeno uniéndose a los receptores de melanocortina. La serotonina (5HT o 5-hidroxitriptamina) disminuye la ingesta de alimentos actuando sobre el receptor 5HT_{2C}, generando la activación del sistema de pro-opiomelanocortina. El aumento de serotonina reduce la ingesta de alimentos, especialmente los ricos en hidratos de carbono. La serotonina también se vincula con el estado de ánimo: las personas que tienen bajos niveles de serotonina tienden a padecer estados depresivos y las drogas que aumentan la serotonina suelen tener efectos antidepresivos. La fenfluramina y dexfenfluramina son drogas serotoninérgicas que hasta hace poco se encontraban en el mercado. Estas drogas ejercen su efecto mediante el aumento de la liberación presináptica de serotonina y el bloqueo de la recaptación de serotonina, estimulando así el receptor 5-HT_{2B}. Se postula que la estimulación de este receptor, responsable del efecto anorexígeno de estas drogas, también habría sido el responsable de las lesiones valvulares cardíacas que provocaron el retiro de estas drogas del mercado. La lorcaserina es una nueva droga serotoninérgica que actúa sobre estos mismos receptores, ejerciendo así su efecto anorexígeno.

INSULINA

La insulina es clave en distintos procesos endocrino-metabólicos, entre ellos, la homeostasis energética y el metabolismo de macronutrientes.

A nivel periférico: Tiene acción anabólica y lipogénica, entre otras.

A nivel central: Ingresa al cerebro desde la circulación periférica. Ahí ejerce un efecto anorexígeno.

Al igual que la leptina, la insulina envía señales inhibitorias de la ingesta desde la periferia hasta el cerebro. Estos mensajes producen un incremento del gasto energético con la consiguiente reducción del peso corporal. La intensidad de estas señales inhibitorias se encuentra directamente relacionada con la cantidad de tejido adiposo que tiene el individuo. De este modo, la leptina y la insulina actúan como reguladores en el largo plazo del peso corporal. Estos mecanismos son estimulados por el topiramato.

II. Drogas para la Obesidad y Sobrepeso

Muchas de las drogas para obesidad previamente comercializadas debieron ser retiradas del mercado debido a efectos adversos riesgosos que empobrecían la relación riesgo/beneficio. En la tabla 1 se muestran las drogas y el período en el cual estuvieron disponibles en el mercado.

Estas drogas estuvieron disponibles en el mercado local de Latinoamérica y fueron retiradas aproximadamente en las mismas fechas que en Europa o Estados Unidos. La mayoría de estas drogas, luego de un año de tratamiento combinado (farmacológico, dieta y ejercicio), logró una reducción en el peso corporal de aproximadamente el 5% más que el placebo (rimonabant presentó un poco más de eficacia). Es decir, tuvieron una eficacia modesta.

Es de particular relevancia señalar que muchas drogas para el tratamiento de la obesidad producen efectos adversos cardiovasculares, en una población que de por sí tiene un riesgo cardiovascular incrementado,

por lo tanto, los efectos adversos de las drogas a este nivel deben considerarse seriamente. A partir de este escenario la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. observa con suma cautela la aprobación de nuevos fármacos para tratar esta patología debido a la historia nefasta de las drogas anteriormente aprobadas.

Nuevas drogas para la obesidad

El Orlistat fue la única droga que quedó disponible luego del 2010. Las grandes novedades 2012 en el tratamiento de la obesidad son la aprobación de lorcaserina y una combinación de drogas (fentermina/topiramato).¹²

Estas drogas fueron aprobadas junto con una dieta reducida en calorías y con incremento de la actividad física, para los adultos obesos (definidos como aquellos con un índice de masa corporal ± 30 o ≥ 27 con al menos un factor de riesgo como hipertensión, diabetes, o hipercolesterolemia.

1.Lorcaserina (*Belviq*®)

2.Fentermina/Topiramato, de liberación controlada (*Qsymia*®)

1.Lorcaserina (*Belviq*®)

La Lorcaserina (laboratorio Arena Pharmaceuticals) posee una estructura química similar a la dexfenfluramina, droga utilizada para la obesidad y retirada del mercado en el año 1997 por daños en las válvulas cardíacas (insuficiencia mitral y aórtica). En el siguiente cuadro se muestran las estructuras químicas de la lorcaserina y de la dexfenfluramina. (Figura 1)

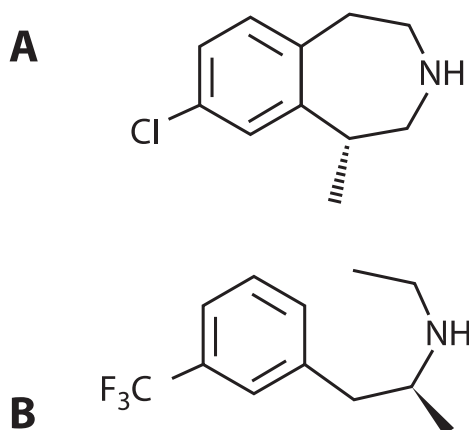
TABLA 1

Drogas para el tratamiento de la obesidad comercializada, blanco terapéutico, mecanismo de acción y causa de su retiro del mercado.⁷

Droga para la obesidad Año y país de introducción en el mercado	Mecanismo de acción	Año y motivo de retiro del mercado
-Fenfluramina, 1973, EEUU.	Aumento de la liberación e inhibición de la recaptación de serotonina.	1997: Hipertensión pulmonar y valvulopatías cardíacas. ⁸
-Dexfenfluramina, 1996, EEUU.		
-Sibutratmina 1997, EEUU. 2001, Europa.	Inhibidor de la recaptación de serotonina y de noradrenalina.	2010: Incremento del riesgo de infarto y de accidente cerebrovascular. ⁹
-Rimonabant, 2006. (Sólo en Europa. Nunca aprobado en EEUU).	Bloqueante del receptor de cannabinoides 1 (CB1).	2009: Depresión y suicidio. ^{10,11}

FIGURA 1

A. Estructura química de la lorcaserina. B. Estructura química de la dexfenfluramina.



Como se observa, ambas drogas tienen estructuras químicas similares, aunque actúan sobre receptores serotoninérgicos diferentes. La dexfenfluramina produciría la activación del receptor 5HT_{2B} mientras que lorcaserina actuaría sobre otro receptor a la serotonina, el 5-HT_{2C}, que no tendría los peligrosos efectos adversos valvulares.

La activación de los receptores 5HT_{2c} en el hipotálamo activa la producción de pro-opiomelanocortina, produciendo saciedad y promoviendo la pérdida de peso.

Ensayos clínicos

La seguridad y eficacia de la lorcaserina fueron evaluadas en tres ensayos aleatorizados, controlados con placebo, que incluyeron a casi 8.000 pacientes con obesidad o con sobrepeso, con o sin diabetes tipo 2, tratados durante 52 a 104 semanas.

Los principales ensayos clínicos de fase III con lorcaserina son:

1. **BLOOM**¹³ (IMC \geq 27- 45, sin diabetes)
2. **BLOSSOM**¹⁴ (IMC \geq 27- 45, sin diabetes)
3. **BLOOM-DM**¹⁵ (\geq 27- 45, en pacientes con diabetes mal controlada)

Efectividad

En la mayoría de los estudios, los pacientes que recibieron lorcaserina durante un año perdieron, en promedio, al menos el 5% de su peso corporal en comparación con una reducción del 2,3% para el grupo placebo. Adicionalmente, el 23% de los pacientes que reci-

bieron lorcaserina lograron perder el 10% de su peso inicial. Este resultado fue similar en el estudio de pacientes con diabetes, los cuales además controlaron mejor sus glucemias.

TABLA 2

Estudios Bloom y Blossom, Bloom-DM, Se grafican los resultados anteriormente mencionados:

Estudios dosis	% de reducción media de peso	% pacientes
BLOOM Y BLOSSOM	-5.8	47
Lorcaserina 10 mg/2 d	-2.5	23
BLOOM-DM	-4.5	38
Lorcaserina 10 mg/2 d	-1.5	16

Indicación: la FDA de EE.UU. aprobó el clorhidrato de lorcaserina en una dosis de 10 mg/2 veces al día, junto con una dieta hipocalórica y ejercicio para controlar el peso en adultos con un índice de masa corporal \geq 30 kg/m² (obesidad); o \geq 27 kg/m² (sobrepeso) que tienen la presencia de un factor de riesgo relacionado con el peso corporal, como diabetes tipo 2, hipertensión o dislipemia.¹⁶

Si luego de la ingesta de lorcaserina (a la dosis indicada) por 12 semanas, no se obtuviera una reducción del 5% de la ingesta, la droga deberá ser discontinuada, ya que no se espera que el paciente pierda peso.

Efectos Adversos

En la primera revisión del 2010, la FDA no aprobó la lorcaserina debido a que en los ensayos preclínicos, las ratas de laboratorio habían desarrollado cáncer, y se exigieron más estudios, los cuales fueron realizados con éxito.

Entre los efectos adversos más frecuentes reportados asociados al uso de lorcaserina se encuentran cefalea, mareos, fatiga, náuseas, boca seca, y constipación. En pacientes diabéticos se observaron episodios de hipoglucemia, además dolor de espalda, tos. Por tal motivo, se deberá medir la glucemia previa a la administración de Belviq® en pacientes que reciban hipoglucemiantes (como sulfonilureas) y ajustar la dosis.

El priapismo (erección prolongada y dolorosa) es un efecto adverso potencial del estímulo del receptor 5-HT_{2C}. Se aconseja buscar tratamiento de emergencia si dura más de 4 horas.

La temida posibilidad de desarrollar valvulopatías por fibrosis cardíaca fue descartada a partir de la incorporación en los ensayos el seguimiento de pacientes con ecocardiogramas, y Dopplers en forma periódica (total 5200 pacientes).

TABLA 3
Estudio BLOSSOM, frecuencia en la que se ha presentado una valvulopatía nueva en la semana 52.

Lorcaserina	Placebo
10 mg/ 2 veces al día 2%	2%
10 mg/ 1 vez al día 1,4%	2%

Resulta evidente que no existe una diferencia significativa entre las tres ramas en cuanto al riesgo de valvulopatías. Si bien es infrecuente, se han descrito casos de bradicardia tanto en la población diabética como en la no diabética, por lo tanto debe usarse con cuidado en pacientes con bradicardia o historia de bloqueo cardíaco.

Se recomienda la realización de análisis de sangre periódicos, teniendo en cuenta que han existido casos de anemia, leucopenia, linfopenia, y neutropenia con la administración del fármaco.

Si aparecen ginecomastia o galactorrea, deberán cuantificarse los niveles de prolactina, dado que algunos pacientes presentaron elevaciones.

La lorcaserina puede incrementar el riesgo de trastornos psiquiátricos (excitación, alucinaciones) y cognitivos (atención). Se recomienda que los pacientes no conduzcan vehículos, especialmente al comienzo, hasta que se conozca cómo los afecta la droga.

Este fármaco está contraindicado durante la lactancia y el embarazo. Se considera Categoría "X" de riesgo según la FDA. La exposición materna durante el embarazo en ratas, produjo recién nacidos con bajo peso, que persistió hasta la adultez.

Potenciales interacciones medicamentosas serias: Síndrome Serotoninérgico

La lorcaserina es una droga que actúa sobre los receptores de serotonina, y es necesario tener especial precaución cuando se asocia a otras drogas que también tengan efectos serotoninérgicos. Las interacciones de drogas a nivel de dicho receptor pueden generar efectos secundarios potencialmente graves, dando origen a una complicada constelación de signos/síntomas, llamado *síndrome serotoninérgico*.

En el siguiente cuadro se mencionan las drogas que podrían generar un síndrome serotoninérgico:

Síndrome serotoninérgico

Es generado por la combinación de múltiples drogas con efecto serotoninérgico o puede aparecer por el efecto de una única droga. En este contexto, es de suma importancia el diagnóstico precoz, debido al elevado riesgo cardiovascular asociado a este síndrome. Para ello, resulta clínicamente útil la rápida identificación de los elementos de la clásica tríada.

La tríada clásica

1. Alteraciones del estado mental.
2. Sistema motor autónomo.
3. Trastornos musculares.

Debido a su aprobación tan reciente, las interacciones medicamentosas postuladas para la lorcaserina son hasta ahora teóricas.

En el siguiente cuadro se mencionan las drogas que incrementan la serotonina:

a. Drogas que producen Aumento de la liberación de serotonina

•Cocaína

•L-dopa (tratamiento de la Enfermedad de Parkinson)

b. Inhibidores de la recaptación de serotonina

•Dextrometorfano (antitusivo)

•Meperidina (analgésico)

•Fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, fluvoxamina

Venlafaxina, tricíclicos (antidepresivos)

Farmacocinética:

La lorcaserina se absorbe del tracto gastrointestinal presentando la concentración pico en el plasma entre 1,5 a 2 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de la lorcaserina no ha sido determinada. La lorcaserina tiene una vida media de 11 horas, el estado estacionario se alcanza dentro de 3 días después de la administración continuada de dos veces al día. Se une de forma moderada (~ 70%) a las proteínas plasmáticas humanas, y se distribuye en el líquido cefalorraquídeo y el sistema nervioso central. La lorcaserina se metaboliza extensamente por el hígado mediante múltiples vías enzimáticas a metabolitos inactivos. La excreción se realiza un 92,3 % por la orina y un 2,2% por las heces.

La lorcaserina no está recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 mL/min) o en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. La

lorcaserina no se elimina por hemodiálisis.

El ajuste de la dosis no es necesario para los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh 5-6) o insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh 7-9). El efecto de la insuficiencia hepática grave no fue evaluado. En mayores de 65 años, la dosis a emplear se considera similar, si bien existieron pocos casos tratados en esta población.

Interacción con los alimentos: la lorcaserina se puede administrar con o sin alimentos.

2. Fentermina/topiramato (Qsymia®)

La FDA fue muy cauta respecto de la aprobación de este producto ya que la fentermina formaba parte de la combinación de fentermina y fenfluramina, conocido como "Fen/fen" que fue retirada del mercado por efectos adversos cardiovasculares de la fenfluramina (ver tabla 1). A pesar de esto, en Estados Unidos la fentermina seguía comercializándose para tratamientos de corta duración.

La combinación de fentermina más topiramato (Qnexa®) fue desarrollada por el Laboratorio Vivus. La FDA le pidió un cambio de nombre y se renombró a Qsymia®.

Se analizan cada uno de los compuestos que forman Qsymia®:

a. Fentermina: es un supresor del apetito y estimulante del tipo anfetamina que está aprobada en Estados Unidos para el tratamiento de corta duración de la obesidad (hasta 3 meses).

Debido a que es similar a las anfetaminas, se clasifica como una sustancia controlada y pertenece a la Lista IV del Convenio Internacional sobre Sustancias Sicotrópicas (su prescripción está muy controlada).

b. Topiramato: es una droga que se comercializa como anticonvulsivante y para prevenir las migrañas, que tiene como efecto secundario la pérdida de peso. El topiramato actúa "corriente abajo" en el receptor de la leptina, antagonizando el neuropéptido Y (que es un neuropéptido orexígeno), y la anandamida (que se une al receptor CB1, cuya activación tiene efecto orexígeno).¹⁷ Además, el topiramato tiene una acción agonista sobre los receptores centrales de la insulina (también "corriente abajo").

Los receptores para la insulina y la leptina se encuentran ampliamente expresados en el sistema nervioso central especialmente en el hipotálamo. La acción de estas hormonas en el hipotálamo induce anorexia y pérdida de peso, por reducción de la ingesta.¹⁸

Qsymia®: es la combinación de fentermina de liberación inmediata y topiramato de liberación prolongada, es por eso que se le llama a este comprimido de "liberación controlada".¹⁹

Las dosis aprobadas de Qsymia y forma de administración son:²⁰

Dosis para titulación en insuficiencia hepática o renal:

- **3.75 mg de fentermina/23 mg de topiramato diarios por 14 días**, luego incrementar la dosis a:
- **7.5 mg de fentermina/46 mg de topiramato**, discontinuar o escalar la dosis si no se perdió al menos 3% del peso luego de 12 semanas de tratamiento. No exceder esta dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, o moderada insuficiencia hepática.

Dosis de mantenimiento:

- **11.25 mg de fentermina/69 mg de topiramato**, por 14 días, mantener o escalar luego a:
- **15 mg de fentermina/92 mg de topiramato**, si el paciente no ha perdido al menos 5% del peso desde la línea de base a la semana 12, discontinuar el tratamiento.

Forma de discontinuar la medicación:

Se aconseja discontinuar la medicación de 15mg de fentermina/92mg de topiramato lentamente. Tomar la medicación día por medio durante una semana antes de discontinuarla. El motivo es evitar las crisis convulsivas.

Forma de administración: administración durante la mañana, con o sin la comida, evitar la administración a la tarde o noche porque puede producir insomnio.

Los principales estudios clínicos fueron los siguientes:

1. EQUIP:²¹ en pacientes con IMC ≥ 35 kg/m², tratamiento por 56 semanas.

2. CONQUER:²² pacientes con IMC entre 27y 45 kg/m², con dos o más comorbilidades; tratamiento por 56 semanas.

3. SEQUEL:²³ extensión del estudio anterior, en pacientes con enfermedad cardiovascular, durante 108 semanas.

Los estudios clínicos mostraron, al año de tratamiento, una reducción del peso dosis-dependiente, de entre un 5% a un 10%. En los pacientes diabéticos existió una reducción significativa y dosis-dependiente de la hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Efectos Adversos: los efectos adversos que se observaron en estos estudios, con una frecuencia de aparición $\geq 5\%$, fueron parestesias, mareos, alteraciones del gusto, insomnio, constipación y xerostomía.

Cardiovasculares: el tratamiento con Qsymia® se asoció con aumentos de la frecuencia cardiaca media y con reducciones de las medias de presión arterial en comparación con la administración de placebo. Teniendo en cuenta los cambios favorables sobre la

presión arterial y la pérdida de peso, la FDA concluyó que el balance riesgo-beneficio era favorable. Se sugiere monitorear la frecuencia cardíaca con el uso de estas drogas, especialmente al comienzo del tratamiento y luego del incremento de cada dosis.

Es necesario recordar que esta droga aún no ha sido estudiada en pacientes con enfermedad coronaria inestable, historia de infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos, o arritmias peligrosas para la vida o insuficiencia cardíaca congestiva, por lo que no se recomienda su uso en estas poblaciones.

Sistema Nervioso Central: algunos pacientes han presentado trastornos del humor, sueño, y trastornos cognitivos (como alteraciones de la atención, de la concentración y del lenguaje). Muchos de los pacientes que presentaron depresión ya tenían antecedentes antes de consumir el fármaco.

El uso concomitante fármacos depresores del sistema nervioso (por ejemplo, barbitúricos, benzodiazepinas, hipnóticos, o alcohol) con la fentermina o topiramato, puede potenciar la depresión del SNC o producir mareos, reacciones adversas cognitivas, somnolencia, pérdida de la coordinación y somnolencia. Por lo tanto, evitar su uso concomitante.

Oftalmológicos: un síndrome consistente en miopía aguda asociada con glaucoma de ángulo cerrado secundario ha sido reportado en pacientes tratados con topiramato. Los síntomas consisten en la aparición aguda de disminución de la agudeza visual y/o dolor ocular. Los síntomas suelen ocurrir dentro de 1 mes de iniciar el tratamiento con topiramato, pero pueden presentarse en cualquier momento durante la terapia. El tratamiento primario para revertir los síntomas es inmediato con la interrupción del Qsymia®.

Alteraciones electrolíticas: en los pacientes tratados con Qsymia® se han reportado casos de acidosis metabólica hiperclorémica, con disminución del bicarbonato sérico. Se debe tener cuidado en la administración a pacientes con patologías que predisponen a la acidosis (enfermedad renal, trastornos respiratorios graves, status epiléptico, cirugía o una dieta cetogénica) ya que pueden sumarse los efectos reductores del bicarbonato del topiramato.

El topiramato produce inhibición de la anhidrasa carbónica y promueve la formación de cálculos en el riñón, por reducción de la excreción urinaria de citratos y por un incremento del pH urinario. También el uso concomitante de Qsymia® y algunos fármacos como los inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida,) puede aumentar la gravedad de la acidosis metabólica y el riesgo de formación de cálculos por el riñón.

Algunas manifestaciones de acidosis metabólica aguda o crónica pueden incluir la hiperventilación, síntomas inespecíficos como fatiga y anorexia, o secuelas más graves incluyendo arritmias cardíacas o estupor.

La acidosis metabólica crónica no tratada puede aumentar el riesgo de nefrolitiasis o nefrocalcinosis, y puede también resultar en osteomalacia y/u osteoporosis, con un mayor riesgo de fracturas.

En los ensayos clínicos Qsymia®, la reducción máxima del bicarbonato sérico se produjo en la semana 4, y en mayoría de los sujetos hubo una corrección del bicarbonato en la semana 56, sin tener que realizar ningún cambio en el medicamento en estudio.

Qsymia® puede aumentar el riesgo de hipopotasemia a través de su inhibición de la actividad de la anhidrasa carbónica. Esto puede ser incrementado cuando se utiliza en combinación con diuréticos excretorios de potasio (como hidroclotiazida o furosemida). En los pacientes tratados con Qsymia® se debe monitorear el nivel de potasio.

Función renal y hepática: Qsymia® puede causar un aumento en la creatinina sérica, generalmente a las 4-8 semanas de tratamiento. Las causas de estas elevaciones no se conocen; en este caso, se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

En pacientes con clearance de creatinina inferior a los 50 mL/min, la dosis diaria no deberá exceder los 7.5 mg/46 mg. No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, y cuando la insuficiencia es moderada, no se deberá exceder la dosis diaria de 7.5 mg/46 mg de Qsymia®.

Embarazo: se ha descrito que el topiramato incrementa la frecuencia de hendidura orofacial en niños cuyas madres recibieron topiramato durante el embarazo.²⁴

La administración conjunta de dosis múltiples Qsymia 15 mg/92 mg una vez al día con una dosis única de anticonceptivo oral que contiene 35 g de etinilestradiol (componente de estrógeno) y 1 mg de noretindrona (componente de progestina), en voluntarias obesas sanas, disminuyó la exposición al etinilestradiol en un 16% y aumentó la exposición al noretindrona en un 22%. No se espera que estos cambios puedan alterar la eficacia anticonceptiva. Sin embargo, podría ocurrir un incremento de sangrado irregular (manchado) debido tanto al aumento de la exposición a la progestina como a la menor exposición a los estrógenos, que tiende a estabilizar el endometrio. Los pacientes deben estar informados para no interrumpir su anticonceptivo.

Contraindicaciones: embarazo, glaucoma, hipertirodismo, tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (solo administrar luego de 15 días de haberlos suspendido).

Precauciones y Advertencias con el uso de Qsymia®

Realizar un test de embarazo previo al comienzo de la medicación, luego mensualmente.

Recordar que es categoría "X".

Usar anticoncepción efectiva.

Monitorear al paciente para depresión o ideaciones suicidas. Si aparecen, discontinuar la droga.

Si el paciente presenta alteraciones del humor o del sueño, bajar la dosis o discontinuar el medicamento.

Los pacientes que conduzcan o que manejen máquinas peligrosas, deberán ser advertidos de la posibilidad de trastornos cognitivos.

Pruebas de Laboratorio:

Deberán medirse en sangre, previamente y durante el tratamiento:

Potasio (posibilidad de producir hipopotasemia).

Bicarbonato (posibilidad de desencadenar acidosis metabólica).

Creatinina (se puede incrementar).

Glucemia (riesgo de hipoglucemia especialmente en pacientes que usan antidiabéticos orales).

Interacciones Farmacológicas:

Inhibidores de la monoaminoxidasa: esperar 15 días para la administración.

Drogas depresoras del SNC: incremento de los efectos adversos en el SNC.

Drogas anticonvulsivantes: interacciones con fenobarbital, carbamazepina y ácido valproico.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica: incrementa el riesgo de acidosis.

Diuréticos expoliadores de potasio: incrementa el riesgo de hipopotasemia.

Anticonceptivos orales: no se espera reducción de eficacia.

Farmacocinética: El incremento de la concentración en el plasma de cada uno de los compuestos es proporcional al incremento de la dosis administrada.

La unión a las proteínas plasmáticas de la fentermina es del 17.5% y el topiramato se une entre el 15 - 41% cuando la concentración se halla en el rango de 0.5 a 250 g/mL. La fracción de la droga unida al topiramato disminuye cuando la concentración de topiramato

aumenta en sangre.

La fentermina tiene dos pasos metabólicos (hidroxilación y oxidación), a nivel del citocromo CYP 3A4. Las monoaminoxidasas no metabolizan la fentermina. La vida media de fentermina es de alrededor de 20 horas. El 70% de la dosis administrada de topiramato se recoge en la orina en forma no modificada. Lo poco que se metaboliza vía hidroxilación, hidrólisis y glucuronización, es menos del 5% de la dosis administrada. La vida media del topiramato es alrededor de 65 horas. Para la combinación se deben tener en cuenta tanto la función hepática como la renal.

Qsymia® será monitoreada por el programa Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)

El REMS es un programa de post-comercialización de productos como este, que requieren más evidencia de los riesgos y beneficios.

Qsymia® está inscrita en el programa REMS y parte de ese programa es la capacitación a los médicos y a los farmacéuticos, sobre los efectos teratogénicos, efectos adversos y la forma de una efectuar una prescripción segura.

La capacitación está disponible en:

<http://www.qsymiarems.com> (idioma inglés) [enlace visitado 18/09/13]

Cuando se desea tener una estricta regulación de la prescripción, teniendo en cuenta que se requiere más evidencia de sus riesgos y beneficios, se inscribe a la droga en el programa REMS. Para prescribir la droga se requiere:

- Que los prescriptores estén certificados por un entrenamiento.
- Que los farmacéuticos estén certificados por un entrenamiento.
- Los pacientes deben estar entrenados y recibir información sobre la importancia de reconocer los efectos adversos, usar anticonceptivos, etc.

Preocupaciones con el uso de estas drogas (lorcaserina, topiramato/fentermina)

La preocupación con el uso de estas drogas es que estén fuera de la indicación, especialmente si se las usa para la reducción de unos pocos kilos con fines cosméticos, sin supervisión o por tiempos más prolongados que los estudiados en los ensayos clínicos, o a dosis más altas, lo que podría llevar a un alto riesgo de efectos adversos. La seguridad y eficacia de la coadministración con otros productos para bajar de peso, incluso productos herbales, no está establecida.

La FDA dispuso que se hicieran ensayos clínicos con estas drogas, luego de la aprobación, para asegurarse del riesgo post-comercialización, especialmente desde el punto de vista cardiovascular.

Conclusiones

Las novedades 2013 para el tratamiento farmacológico de la obesidad son:

1. La aprobación por parte de la FDA de lorcaserina para el tratamiento de la obesidad. Esta droga tiene una estructura semejante a la dexfenfluramina, pero actúa sobre un receptor serotoninérgico diferente. Según los estudios clínicos no provocaría efectos adversos valvulares como los que promovieron el retiro de varias drogas para la obesidad del mercado. La efectividad esperada en el 50% de la población es una reducción del peso al año de un 5% mayor que con dieta y ejercicio solos, en el grupo placebo. Los efectos adversos en los ensayos clínicos fueron modestos, siendo los más importantes: cefalea, mareos y náuseas.

Es importante evitar la asociación con otras drogas que potencialmente puedan producir síndrome serotoninérgico, por ahora estas interacciones son teóricas.

2. La aprobación de Qsymia[®] fentermina/topiramato, en cuatro combinaciones fijas, las dos primeras para titulación. El topiramato actuaría como agonista de la leptina y el receptor central a insulina, y la fentermina con un mecanismo noradrenérgico, ambos estimulando la saciedad.

La efectividad de la dosis más alta es de una reducción del peso de un 10% al año, en promedio, más elevada que el grupo con dieta, ejercicio y placebo. Los efectos adversos descritos en los ensayos clínicos fueron: hormigueo, sequedad de boca, constipación, alteraciones del gusto, insomnio.

La forma de comercialización requiere un entrenamiento especial por parte del prescriptor y del dispensador. La farmacovigilancia es activa.

La comunidad científica espera que estas nuevas drogas para la obesidad tengan menores efectos adversos que los producidos por las drogas anteriores, y puedan ayudar a los pacientes obesos o con sobrepeso y la presencia de al menos una comorbilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Azagury DE, Lautz DB. Obesity overview: epidemiology, health and financial impact, and guidelines for qualification for surgical therapy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011 Apr;21(2):189-201.
- 2- Guyenet SJ, Schwartz MW. Clinical review: Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Mar;97(3):745-55
- 3- Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Chee-tham CH, Prentice AM et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879-84.
- 4- Szmítko PE, Leiter LA, Verma S. The incretin system and cardiometabolic disease. *Can J Cardiol.* 2010 Feb; 26(2):87-95.
- 5- de Kloet AD, Woods SC. Minireview: Endocannabinoids and their receptors as targets for obesity therapy. *Endocrinology.* 2009 Jun;150(6):2531-6.
- 6- Porte D Jr, Baskin DG, Schwartz MW. Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from *C. elegans* to humans. *Diabetes.* 2005 May;54(5):1264-76.
- 7- Li MF, Cheung BM. Rise and fall of anti-obesity drugs. *World J Diabetes.* 2011, 15; 2 (2): 19-23.
- 8- Hopkins PN, Polukoff GI. Risk of valvular heart disease associated with use of fenfluramine. *BMC Cardiovasc Disord.* 2003 Jun 11;3:5.
- 9- Garrow JS. Withdrawal of sibutramine. Magic bullets now uncontrolled. *BMJ.* 2010 Mar 10;340:c1351. doi: 10.1136/bmj.c1351.
- 10- Soyka M. Rimonabant and depression. *Pharmacopsychiatry.* 2008 Sep;41(5):204-5.
- 11- Burch J, McKenna C, Palmer S, Norman G, Glanville J, Sculpher M, Woolacott N. Rimonabant for the treatment of overweight and obese people. *Health Technol Assess.* 2009 Oct;13 Suppl 3:13-22.
- 12- Colman E, Golden J, Roberts M, Egan A, Weaver J, Rosebraugh C. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N Engl J Med.* 2012 Oct 25;367(17):1577-9.
- 13- Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, Bays H, Shanahan WR; Behavioral Modification and Lorcaserina for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserina for

- weight management. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):245-56.
- 14- Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, Anderson CM; BLOSSOM Clinical Trial Group. A one-year randomized trial of lorcaserina for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):3067-77.
- 15- O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, Raether B, Anderson CM, Shanahan WR. Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of Lorcaserina for Weight Loss in Type 2 Diabetes Mellitus: The BLOOM-DM Study. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Jul;20(7):1426-36.
- 16- Belviq, prescribing information, Initial U.S. Approval: 2012.
- 17- Caricilli AM, Penteado E, de Abreu LL, Quaresma PG, Santos AC, Guadagnini D, Razolli D, Mittestainer FC, Carvalheira JB, Velloso LA, Saad MJ, Prada PO. Topiramate Treatment Improves Hypothalamic Insulin and Leptin Signaling and Action and Reduces Obesity in Mice. *Endocrinology.* 2012 Sep;153(9):4401-11. doi: 10.1210/en.2012-1272.
- 18- Caricilli AM, Penteado E, de Abreu LL, Quaresma PG, Santos AC, Guadagnini D, Razolli D, Mittestainer FC, Carvalheira JB, Velloso LA, Saad MJ, Prada PO. Topiramate treatment improves hypothalamic insulin and leptin signaling and action and reduces obesity in mice. *Endocrinology.* 2012 Sep;153(9):4401-11.
- 19- Cameron F, Whiteside G, McKeage K. Phentermine and topiramate extended release (Qsymia™): first global approval. *Drugs.* 2012 Oct 22;72(15):2033-42.
- 20- Qsymia, prescribing information, Initial U.S. Approval: 2012.
- 21- Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiers ML, Najarian T, Tam PY, Troupin B, Day WW. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring).* 2012, Feb;20 (2):330-42.
- 22- Gadde KM, Allison DB, et al., Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet,* 2011, Volume 377, Issue 9774, Pages 1341 - 1352.
- 23- Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, Schwiers M, Day WW, Bowden CH. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr.* 2012 Feb;95(2):297-308.
- 24- Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Oct 25;367(17):1577-9.