

Vías de señalización de fármacos y sustancias para el control del peso corporal

Andrea Gabriela Ochoa Ruiz

Eduardo Alejandro Reyes Serratos

Introducción

Cuando realizar ejercicio o llevar una dieta rigurosa ya no son suficientes para el control de peso, se puede recurrir a la farmacoterapia; sin embargo, ésta sólo debe ser considerada en pacientes con sobrepeso y obesidad con un índice de masa corporal mayor a 27 kg/m^2 , en especial cuando se padezca alguna otra condición patológica como diabetes mellitus (DM) tipo 2 o hipertensión arterial. Un objetivo real para la pérdida de peso es la disminución de 5 a 10% de peso corporal inicial en un periodo de 6 a 12 meses, seguido de un largo periodo de pérdida de peso. Los lineamientos del Instituto Nacional de Salud (NIH) estadounidense recomiendan que si durante el primer mes de tratamiento no se consigue un 2% en la disminución del peso, se debe ajustar la dosis del medicamento o cambiarlo.

A continuación se mencionan algunas sustancias químicas que han sido de interés para el control de peso mediante la manipulación de los mecanismos de señalización del organismo del sistema nervioso para inhibir el apetito; por ejemplo: las anfetaminas, la sibutramina y lorcaserina que actúan en el sistema central serotoninérgico. Por otra parte, se presenta un fármaco que no afecta el sistema nervioso, cuyo fin es impedir el catabolismo de los triglicéridos a nivel intestinal.

Fármacos de acción central

Lorcaserina

El control sobre el impulso natural del hambre es un factor importante para la terapia de pérdida de peso. Se cree que el hipotálamo es el regulador principal del hambre y la ingesta de comida; los neurotransmisores monoaminérgicos,

como la serotonina, son mediadores de señales para ajustar el consumo de alimentos. La estimulación de receptores de serotonina (5HT_2) específicos constituye un mecanismo farmacológico efectivo para suprimir el apetito. Los miembros de esta familia (p. ej., 5HT_{2A} , 5HT_{2B} , 5HT_{2C}) se encuentran en varios tejidos y desempeñan diversas actividades biológicas. Los receptores 5HT_{2A} se encuentran en el sistema nervioso central (SNC), los conductos cardiacos y válvulas del corazón; por su parte, 5HT_{2B} pueden ser encontrados en el sistema cardiovascular, y finalmente, 5HT_{2C} se encuentran casi exclusivamente en el SNC y participan en el control del balance calórico.

Este fármaco (figura 31-1) es un agonista (según la Real Academia Española [2001], cuando esta palabra alude a un compuesto implica que es capaz de incrementar la actividad de otro) altamente selectivo del receptor de serotonina 5-HT_{2C} en el hipotálamo, que ha demostrado, en estudios realizados con roedores, disminuir la ingesta de alimentos en función de la dosis administrada.

La lorcaserina tiende a unirse a 5-HT_{2C} hasta ~15 veces más que a 5-HT_{2A} y 100 veces más que a 5-HT_{2B} . Se cree que esta selectividad es benéfica por los efectos adversos que tienen los dos últimos receptores mencionados (p. ej., $_{2A}$ y $_{2B}$). La activación de receptores 5-HT_{2A} podría estar ligada a

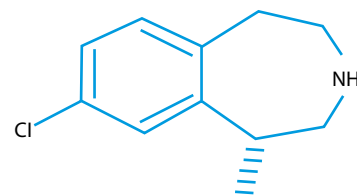


Figura 31-1. Estructura química de lorcaserina. Fuente: Hopkins, 2010.⁴

alucinaciones, mientras que una enfermedad de las válvulas del corazón o hipertensión en la arteria pulmonar son padecimientos ligados a la activación de 5-HT_{2B}.

No obstante, las pruebas de este fármaco han demostrado que pueden presentarse las reacciones adversas que se listan en el cuadro 31-1.

Historia

Este fármaco comenzó a ser probado en 2005. Se llevaron a cabo experimentos, por parte de Arena Pharmaceuticals, en un grupo de pacientes en los cuales se observó una disminución de peso significativa de 1.3 kg en promedio, cuando se les administraban dosis de 15 mg. En 2006 se liberaron estos resultados con la afirmación de que en un tercio de los pacientes tratados durante 12 semanas fue posible perder hasta 5% del peso inicial.

En 2008 se hicieron estudios para verificar que la lorcaserina no desencadenara problemas relacionados con el corazón, y al mismo tiempo se seguían haciendo pruebas para ver qué tan eficaz era en el tratamiento de la obesidad, obteniéndose siempre los mismos resultados (la pérdida de peso era de hasta 5% del peso inicial del paciente). En 2010, el Comité de Asesoría para Fármacos Endocrinológicos y Metabólicos de la Food and Drug Administration (FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos) de Estados Unidos no aprobó la salida de lorcaserina al mercado debido a que la eficacia de la misma era limitada y los riesgos sobrepasaban a los beneficios que pudiese ofrecer a los pacientes.

Cuadro 31-1. Reacciones adversas a la lorcaserina.

› Síndrome de la serotonina	› Trastornos psiquiátricos
› Padecimientos relacionados con el corazón	› Hipoglucemia
› Reducción del ritmo cardíaco	› Cambios hematológicos
› Deterioro cognitivo	› Aumento de la prolactina

Fuente: Eisai Pharmaceuticals, 2012.

Ese mismo año fue evidente que era necesario llevar a cabo más estudios clínicos para verificar la actividad del fármaco.

Finalmente, en 2012, la FDA emitió un comunicado en el cual se aprobaba el uso del fármaco Belviq (clorhidrato de lorcaserina), sintetizado por Arena Pharmaceuticals, para el control del sobrepeso crónico. Se decretó que sólo debía ser utilizado en pacientes con un índice de masa corporal de 30, o superior a 27, siempre y cuando este último tuviese al menos un padecimiento relacionado con el sobrepeso.

Mecanismo molecular

Se cree que el mecanismo molecular de este fármaco tiene que ver con la activación selectiva de los receptores 5HT_{2C} en neuronas de proopiomelanocortina (POMC) anorexigénicas localizadas en el núcleo arqueado del hipotálamo. Esta unión desencadena la liberación de la hormona anoréctica alfa melanocortina (α -MSH), la cual tiene como efecto el decremento en la ingesta de comida y la sensación de saciedad (figura 31-2).

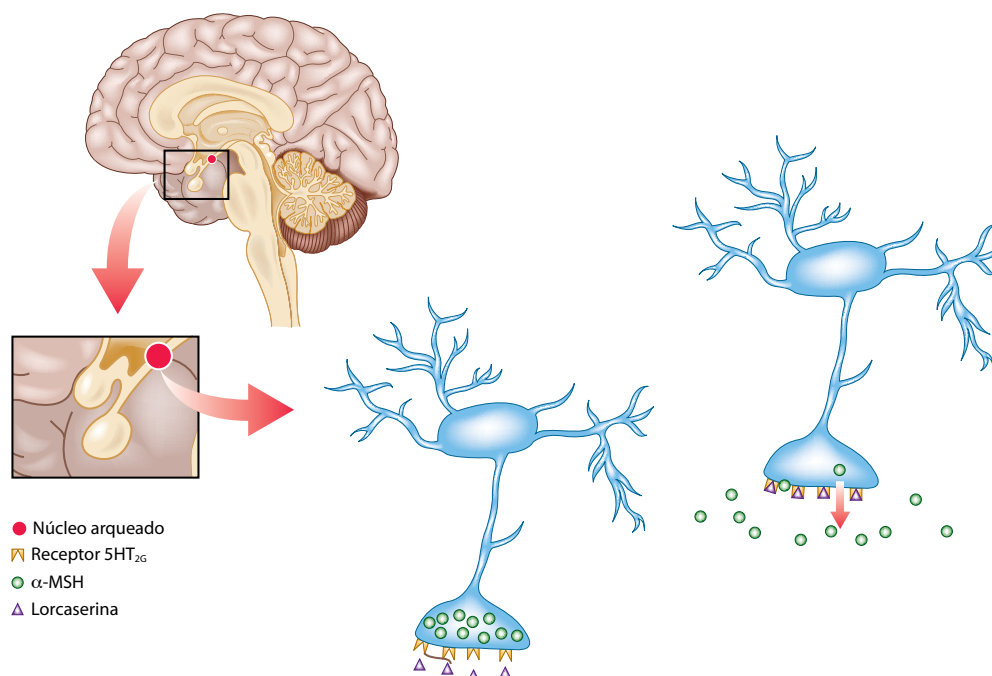


Figura 31-2. Supuesto mecanismo de acción de la lorcaserina. Al unirse el fármaco al receptor 5HT_{2c} en las neuronas de proopiomelanocortina (POMC), en el núcleo arqueado ocasiona la liberación de alfa melanocortina (α -MSH), lo cual incrementa la sensación de saciedad.

Dosis

Se recomienda tomar una pastilla de 10 mg de lorcaserina dos veces al día; puede ser ingerida habiendo o no comido previamente. Por otro lado, su eficacia debe ser evaluada en la doceava semana del tratamiento. Si el paciente no ha perdido al menos 5% de su peso original, se debe discontinuar su uso, ya que es improbable que se alcance una disminución significativa de peso de continuar con el fármaco.

Interacciones con otros fármacos

Debido a su mecanismo molecular y su potencial para desencadenar síndrome de la serotonina, la lorcaserina se debe recetar con precaución al combinarla con otros medicamentos que pudiesen afectar los sistemas de neurotransmisión serotoninérgicos (cuadro 31-2). Por otra parte, no se debe mezclar la lorcaserina con sustratos de citocromo P450, ya que podría incrementar el efecto de dichos compuestos.

Contraindicaciones

La lorcaserina no debe usarse si la paciente está embarazada, ya que la pérdida de peso no ofrece un beneficio ponderable a una mujer encinta y puede causar daño fetal. Por otra parte, un estudio realizado en ratas a las cuales se les administró el fármaco en etapa tardía del embarazo mostró un bajo peso en las crías que persistió hasta su edad adulta. No obstante, se ha documentado que la lorcaserina no produce efectos teratogénicos ni embriofetales.

Hasta la fecha no se sabe si esta droga es excretada en la leche materna, por lo cual hacen falta estudios que demuestren si es preferible discontinuar su uso al momento de lactar o si no existen inconvenientes al hacerlo concomitantemente.

Efectos secundarios

Los fármacos serotoninérgicos han estado ligados a reacciones propias del síndrome de la serotonina. Sus síntomas incluyen variaciones en el estado mental, inestabilidad autonómica, aberraciones neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales. En el peor escenario, este síndrome puede semejarse al síndrome neuroléptico maligno, cuyos síntomas incluyen, además de los mencionados: hipertermia, rigidez muscular y

Cuadro 31-2. Medicamentos que pueden afectar los sistemas de neurotransmisión serotoninérgicos al combinarse con la lorcaserina.

› Triptanos	› Dextrometorfano
› Inhibidores de la monoaminoxidasa	› Antidepresivos tricíclicos
› Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	› Bupropión
› Inhibidores selectivos de la recaptación de serotoninorepinefrina	› Litio
	› Tramadol
	› Triptófano
	› Hierba de San Juan

fluctuaciones rápidas de los signos vitales. Por esta razón, es necesario monitorear a aquellos pacientes que tomen lorcaserina junto con uno o más fármacos serotoninérgicos.

Además, este fármaco debe ser utilizado con precaución cuando se administre en conjunto con medicamentos serotoninérgicos o dopaminérgicos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que los receptores $5HT_{2B}$ pueden sobreexpresarse si este padecimiento está presente, y se ha demostrado que una estimulación de dicho receptor es capaz de incrementar el riesgo de valvulopatías cardíacas. Asimismo, puede presentarse una reducción en el ritmo cardíaco cuando se utiliza lorcaserina.

Por otra parte, se ha documentado que el consumo de lorcaserina puede estar ligado a deficiencias cognitivas como disminución en la atención y en la memoria, así como confusión, somnolencia y fatiga. Además, cuando es ingerido en dosis altas se pueden registrar episodios de euforia, alucinaciones y disociación.

Los pacientes que sufran de diabetes mellitus tipo 2 y se traten con insulina o secretagogos de la misma están en riesgo de desarrollar hipoglucemia. Por otro lado, se pueden registrar decrementos en la cuenta de glóbulos rojos y blancos, por lo cual es recomendable realizar cuentas de sangre de forma periódica cuando se esté tomando lorcaserina.

Clobenzorex

Este fármaco es un anorético prohibido en EUA; no obstante, puede ser adquirido en México bajo prescripción y en otros países, como Panamá, como medicamento de venta libre. Es una de varias sustancias precursoras de drogas que es metabolizada por el cuerpo para dar lugar a una anfetamina que posteriormente será excretada a través de la orina. Este hecho hace que el uso terapéutico de clobenzorex, en este caso para pérdida de peso, pueda conducir hacia sospechas de consumo de anfetaminas.

Mecanismo molecular

La molécula de clobenzorex es una amina simpaticomimética (molécula cuyos efectos son similares a aquellos vistos después de la estimulación del sistema nervioso simpático) que actúa sobre el núcleo ventrolateral del tálamo. Incrementa la secreción de norepinefrina y dopamina y disminuye su recaptura en las terminaciones nerviosas presinápticas. El aumento de norepinefrina en la hendidura sináptica causa disminución del apetito al activar los receptores α_4 y β_1 encontrados en núcleos hipotalámicos (figura 31-3).

Metabolismo de clobenzorex

La metabolización de este medicamento ha sido estudiada gracias al marcaje del mismo con ^{14}C . Se encontró que dentro del cuerpo, éste puede ser convertido a otros cuatro compuestos: 4-hidroxiclobenzorex, anfetamina, dihidroxiclobenzorex, y 4-hidroxianfetamina.

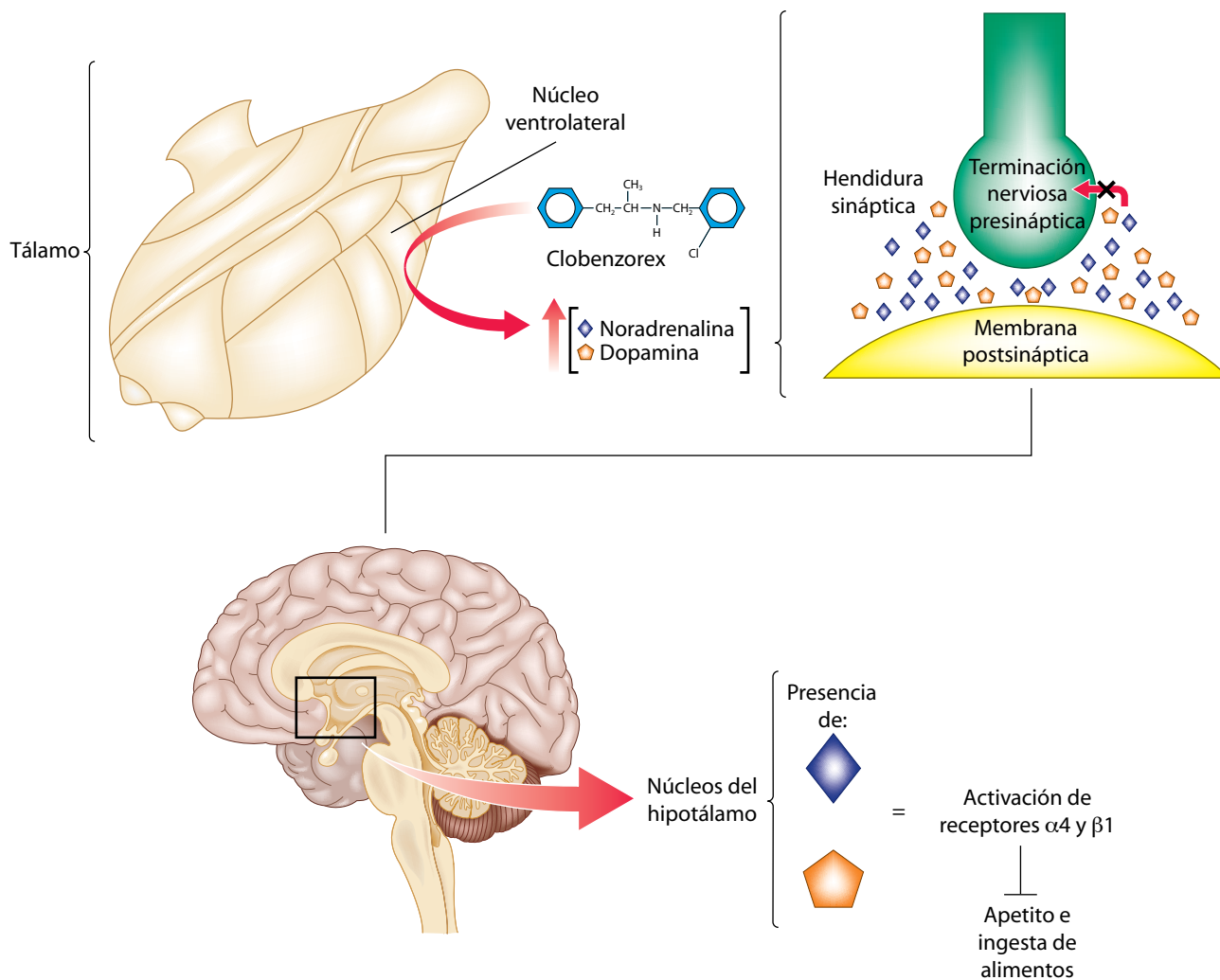


Figura 31-3. Mecanismo de acción de clobenzorex. Aumenta la secreción de norepinefrina y dopamina en las terminaciones nerviosas presinápticas, lo que ocasiona la activación de receptores α_4 y β_1 adrenérgicos y disminuye la ingesta de alimentos.

lobenzorex y 4-hidroxianfetamina (ver más adelante la figura 31-9). De la dosis inicial, 30% es excretado del cuerpo (después de 24 horas) en forma de clobenzorex e hidroxiclobenzorex; por su parte, 5% dio positivo para anfetamina y 4-hidroxianfetamina.

Este fármaco es prescrito como un compuesto racémico y, de forma similar a lo que sucede con la anfetamina y la metanfetamina, el enantiómero-S-(+) es el que tiene una mayor actividad farmacológica. En caso de que haya dudas sobre ingesta de anfetaminas por parte del paciente, es posible realizar un análisis mediante cromatografía de gases y una posterior espectrometría de masas, que determine si se ingiere dicha droga o si se está tomando clobenzorex. Para personas que lo toman, los resultados muestran, en su mayoría, la molécula de hidroxiclobenzorex, ya que el compuesto original es encontrado en muy bajas concentraciones. No obstante, dicho procedimiento debe ser realizado en las 84 horas posteriores

a la administración del mismo, de no ser así, las lecturas no mostrarán rastros del fármaco (figura 31-4).

Dosis

Para adultos y niños mayores de 12 años de edad, la dosis indicada de clobenzorex es de 2 cápsulas al día, una en el desayuno y otra a la hora de la comida; ambas deben ingerirse antes de consumir los alimentos.

Contraindicaciones

El clobenzorex no debe ser administrado a pacientes con hipertensión arterial pulmonar o arterial severa, trastornos psiquiátricos, arteriosclerosis avanzada, hipertiroidismo, hipertrofia prostática (así como cualquier padecimiento que obstruya las vías urinarias), antecedentes de enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares o de consumo de drogas y/o alcohol.

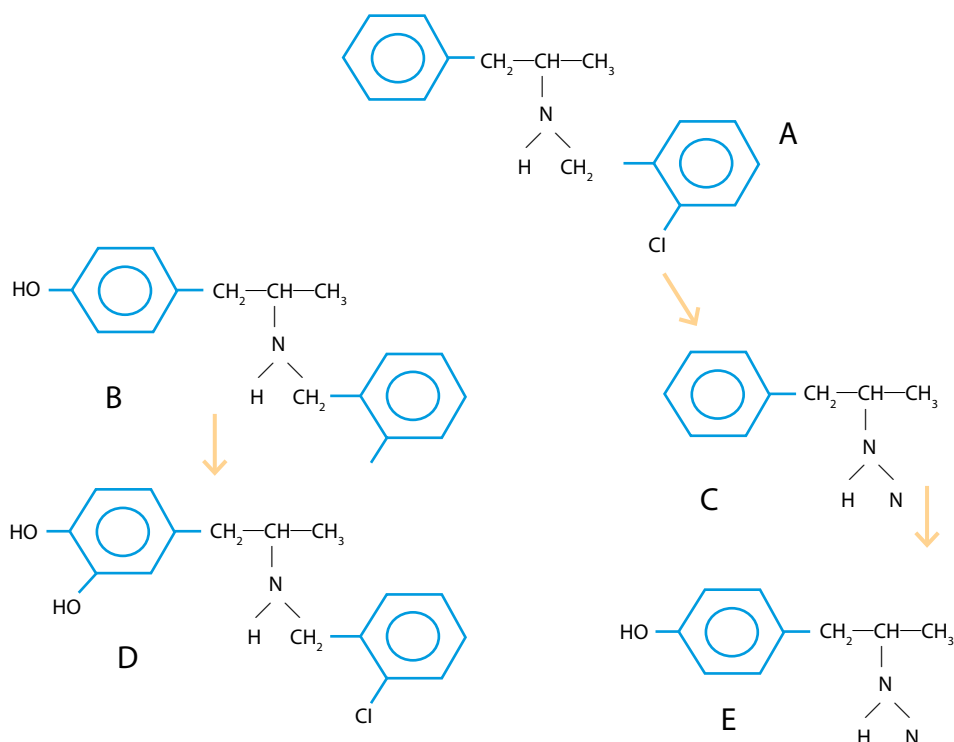


Figura 31-4. A) Metabolismo de clobenzorex; B) 4-hidroxiclobenzorex; C) anfetamina; D) dihidroxiclobenzorex; E) 4-hidroxianfetamina. Fuente: Musshoff, 2000.¹⁴

Efectos secundarios

La ingesta de anorexigénicos es un factor de riesgo que desencadena hipertensión arterial pulmonar; algunos pacientes que tomaron clobenzorex han presentado casos pulmonares fatales. Este problema presenta como primer signo la presencia de disnea del ejercicio; en dichos casos es necesario detener el tratamiento y referir al paciente a un servicio especializado.

Por otra parte, el uso prolongado de clobenzorex puede desarrollar dependencia, iniciando con tolerancia al mismo y teniendo efectos como el síndrome de abstinencia. En estos casos, el SNC se ve afectado y podrían aparecer reacciones como psicosis, depresión, nerviosismo, trastornos del sueño, ansiedad y, posiblemente, cefaleas, además de malestares cardiovasculares como taquicardias, palpitaciones e hipertensión.

Anfetaminas

Las anfetaminas y sus derivados son sustancias químicas clasificadas como fármacos psicoactivos que ocasionan la liberación de neurotransmisores y que, a su vez, pueden provocar supresión del apetito, cambios en funciones mentales y el comportamiento, por lo que algunas han sido prohibidas o su administración es bajo control estricto, debido a que pueden producir neurodegeneración y/o adicción, entre otros efectos secundarios y mortales. Aunque se han utiliza-

do como fármacos anorexigénicos, no se recomienda su uso para perder peso, ya que su efecto es moderado y los efectos secundarios son peligrosos.

Las anfetaminas son estimulantes del sistema nervioso central y simpático, ya que ocasionan aumento de los niveles de norepinefrina, serotonina y dopamina en el cerebro, por lo que activan los receptores de dopamina, serotonina y los adrenorreceptores alfa y beta, estimulando así la motilidad gastrointestinal y disminuyendo el apetito.

Sin embargo, aunque provocan la liberación de dopamina y norepinefrina de las terminales neuronales, también inhiben la reintroducción de estos neurotransmisores en la sinapsis neuronal. Por ello el aumento de los niveles de norepinefrina en el plasma está relacionado con un aumento en el gasto energético.

Tipos de anfetaminas, historia y su estructura química

El término “anfetamina” en un inicio se refería a una sola molécula; sin embargo, ahora se refiere a un nombre genérico para el conjunto de compuestos que comparten un grupo α -metil-fenil-amino. Las características principales de las anfetaminas son: un anillo fenil sin sustituciones, una cadena de dos carbonos entre el anillo fenil y el nitrógeno, un grupo α -metil y grupo amino primario (figura 31-5). Las diferentes sustituciones en la cadena o en el anillo permiten distinguir las moléculas que forman parte de esta familia

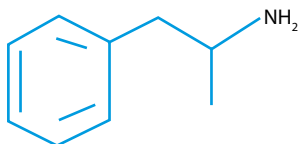


Figura 31-5. Estructura química general de las anfetaminas.

de fármacos. Los principales tipos de anfetaminas que provocan una disminución del apetito son: la metanfetamina (METH), 3,4-metilenedioximetanfetamina o también conocido como éxtasis (MDMA), efedrina, fenfluramina y dexfenfluramina.

Efedrina

La efedrina es un alcaloide natural con estructura similar a la anfetamina (figura 31-6), la cual se encuentra de manera natural en las plantas del género *Ephedra*. En el libro chino de medicina herbal *Shen Nong Ben*, del siglo I aC, se menciona su uso para el tratamiento del asma y de infecciones respiratorias a partir de la especie *Ephedra sinica*. Posteriormente, en 1997, el componente activo, efedrina, fue identificado por Nagajoshi Nagai, en Japón.

Posteriormente, la efedrina se convirtió en un supresor del apetito y estimulante muy utilizado por los atletas hasta que en 2003 falleció el lanzador Steve Bechler, del equipo de beisbol Orioles de Baltimore, por lo que en 2004 fue prohibido su uso como suplemento alimenticio en Estados Unidos por la FDA.

Actualmente la efedrina está prohibida a una concentración en orina mayor a 10 mg/ml, de acuerdo a la World Anti-Doping Agency (WADA, Agencia Mundial de Antidopaje). Afecta de manera indirecta en las acciones de los adrenergicos alfa y beta, aumentando la presión sanguínea por estimulación cardiaca y vasoconstricción. También se sugiere que es un agonista directo de estos receptores. Debido a su efecto en los adrenergicos alfa puede producir hipertensión, y en los adrenergicos beta, taquicardias y arritmias.

Metanfetamina (METH)

La efedrina y la pseudoefedrina son utilizadas para producir METH de manera ilegal, mediante un paso de reducción de

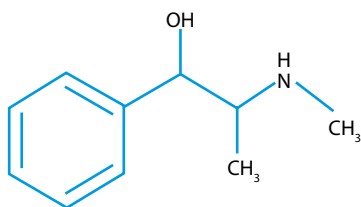


Figura 31-6. Estructura química de la efedrina.

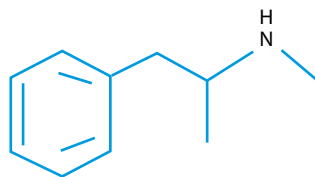


Figura 31-7. Estructura química de la metanfetamina (METH).

la efedrina o pseudoefedrina, o también por la condensación de una fenil-acetona y una metil-amina. METH es un compuesto que genera más adicción por ser un psicoestimulante más potente.

La METH se metaboliza a anfetamina, produce hipertermia y neurodegeneración; debido a su prohibición, muchos remedios para los resfriados han cambiado a pseudoefedrina y fenilefrina, un descongestionante nasal menos efectivo.

Su efecto para suprimir el apetito está relacionado con la activación del receptor 5-HT_{2c} (5-hidroxitriptamino serotonina), dentro del sistema transmisor de serotonina (5-HT) (figura 31-7).

Anfetamina sintética

La anfetamina sintética (AMPH) fue inventada en 1887 por el químico rumano Lazar Edeleanu como parte de su trabajo doctoral en la Universidad de Berlín, que dio como resultado el surgimiento de una larga lista de derivados sintéticos de la anfetamina. En 1932 fue introducida comercialmente por la farmacéutica Smith, Kline & French bajo el nombre de Benzedrina, el cual era un fármaco administrado por inhalación para el tratamiento de narcolepsia, un síndrome de somnolencia excesiva. Posteriormente, en 1936, se lanzó al mercado tabletas de 10 mg comercializadas sin prescripción, lo cual fue posible hasta 1939, cuando aumentó su popularidad entre estudiantes, artistas, músicos y militares. En 1946 se promovió más de 30 usos para las AMPH, incluso tratamiento para el control de peso, esquizofrenia y déficit de atención.

El fármaco benzfetamina es un anorexígeno que combina la anfetamina con METH.

Fenfluramina y dexfenfluramina

La fenfluramina (3-trifluorometil-N-etilanfetamina; figura 31-8) tiene una estructura similar a la d-anfetamina y, al igual que su enantiómero dexfenfluramina, han sido utilizados como componentes anoréxicos.

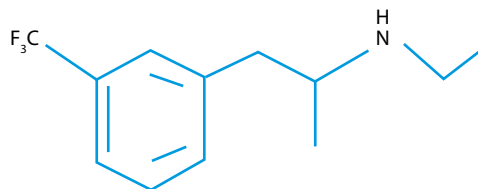


Figura 31-8. Estructura química de la fenfluramina.

Dentro de sus múltiples mecanismos de acción, se ha comprobado que su efecto para suprimir el apetito está relacionado con la activación del receptor 5-HT_{2c} por la liberación de serotonina, dentro del sistema transmisor de serotonina en el centro del apetito hipotalámico. Debido a que interactúan con transportadores de monoamina para liberar norepinefrina, dopamina y serotonina, estos dos compuestos, fenfluramina y dexfenfluramina, son sustratos transportadores que causan el desplazamiento de monoaminas de su almacenaje independiente de la actividad neuronal.

El uso de la fenfluramina fue aprobado en 1973, y el de dexfenfluramina en 1996, como medicamentos para tratar la obesidad en periodos mayores a 12 meses; sin embargo, el riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar y enfermedad cardíaca valvular ocasionaron que la FDA prohibiera su comercialización en 1997.

Metilenedioximetamfetamina (MDMA) o éxtasis

MDMA tiene afinidad por los sitios de entrada de serotonina, α_2 -adrenorreceptores, sitios de entrada de norepinefrina, α_1 -adrenorreceptores y sitios de entrada de dopamina, entre otros. Es un agonista del α_2 -adrenorreceptor y receptor 5-HT_{2c} . Causa la liberación de serotonina y libera norepinefrina con mayor potencia que serotonina o dopamina, y participa en el transporte de norepinefrina al corazón, aumentando la respuesta de norepinefrina, lo cual es la base de los efectos secundarios cardíacos. Este mecanismo puede resultar en efectos termogénicos y llevar a muerte súbita por complicaciones cardiovasculares. Los efectos secundarios de la MDMA son euforia, excitación y aumento en la temperatura corporal.

Algunos efectos secundarios de las anfetaminas sustituidas en el anillo, como la MDMA, incluyen sudoración, taquicardia y, cuando el efecto eufórico pasa, fatiga, insomnio, problemas de humor y vivacidad. Se han reportado diversos efectos tóxicos desde la primera muerte ocasionada por MDMA en 1987, como hipertermia, coagulación disseminada intravascular, falla renal, efectos cardiovasculares y neurodegeneración.

Vías moleculares de acción anorexigénica de las anfetaminas

Mecanismo de liberación de neurotransmisores monoaminas por las anfetaminas

Las vesículas transportadoras de neurotransmisores (VMAT) forman parte de los transportadores activos secundarios o transportadores de concentración porque utilizan energía electroquímica derivada de gradientes de iones preexistentes, en especial sodio, y el potencial transmembranal eléctrico. Los coeficientes de unión del transportador por el sustrato orgánico y los iones presentes determinan la magnitud de la concentración del sustrato en equilibrio.

La anfetamina es una base lipofílica débil con un pK de 9.9 que es protonada en organelos ácidos como las vesículas que transportan catecolaminas (o adrenalina), y una vez cargada es menos permeable a la membrana y se acumula en su estructura ácida. El gradiente de pH ácido en las vesículas de secreción provee energía para acumular en forma selectiva catecolaminas, histaminas y serotoninas. Se cree que las anfetaminas son sustratos de estas vesículas, por lo que existen dos hipótesis que explican cómo las anfetaminas redistribuyen las vesículas de monoaminas en el citosol: la hipótesis de la base débil y la competición por las vesículas.

- **Hipótesis de la base débil.** Las vesículas de secreción son ácidas y proveen energía para acumular transmisores monoaminas como la catecolamina. Los compuestos que son bases débiles y suficientemente permeables a la membrana, entran a las vesículas secretoras, se unen a los protones libres, alcalinizan el pH ácido existente e incrementan la energía que provoca la liberación de neurotransmisores. A través de esta hipótesis se explica la alcalinización de los gradientes de pH de las vesículas y el aumento de dopamina en el citosol.
- **Competición por las vesículas.** Debe existir competición entre las monoaminas y las anfetaminas en el sitio de unión, lo cual aumenta la concentración de monoaminas en el citosol.

La capacidad de las vesículas o transportadores de neurotransmisores para concentrar los sustratos puede darse por dos mecanismos: a) el transportador puede funcionar de manera asimétrica operando de forma más eficiente en la entrada, o b) por la prevalencia del gradiente de iones, sustrato, y potencial de membrana, determinan el flujo del sustrato a favor de la entrada.

Una hipótesis que integra estos dos mecanismos es la difusión de intercambio facilitada. Es el modelo más utilizado para explicar cómo las anfetaminas inducen la liberación de monoaminas en el plasma. El modelo consiste en un sitio de unión para el sustrato que puede entrecruzarse a la membrana plasmática. El transporte en reversa ocurre cuando el sitio de unión se encara con el citosol después de la liberación del sustrato, y atrapa otra molécula de sustrato. De acuerdo con este modelo, las anfetaminas inducen la liberación de dopamina; posteriormente, como la concentración de dopamina está a mayor concentración que en el citosol, y la concentración de sodio intracelular inmoviliza el movimiento de difusión reversa, la dopamina intracelular sigue fluyendo hacia afuera y acumulándose en el plasma (figura 31-9).

Serotonina en la vía anorexigénica

La serotonina (5-HT) es un neurotransmisor monoamínico que interactúa con neuropéptidos y hormonas para disminuir la ingesta de alimentos y controlar el peso disminuyendo el apetito y aumentando el gasto energético. Se une

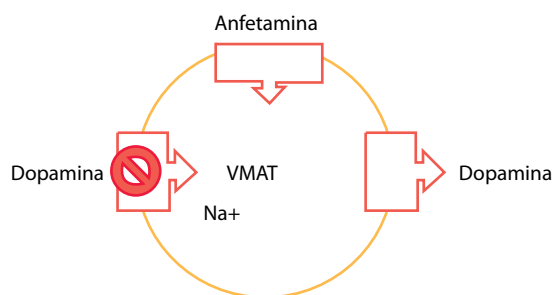


Figura 31-9. Modelo de intercambio de difusión facilitada. La entrada de anfetaminas por el sitio en común de unión al sustrato a la vesícula transportadora de neurotransmisores (VMAT), favorece la liberación de dopamina por cambio en el gradiente electroquímico, mientras que la concentración de iones de sodio (Na^+) impide su reintroducción a la VMAT.

a los receptores 5-hidroxitriptamina de las neuronas POMC (estimulando así la producción de la proopiomelanocortina anorexigénica, POMC).

El receptor más estudiado en el control de peso es el $5\text{HT}_{2c}\text{-R}$; experimentos en ratones con deficiencia de éste presentan comportamiento anormal en el consumo de alimentos, lo que genera obesidad, al promover la expresión de POMC. Esto, a su vez, libera la hormona estimuladora del péptido anoréctico α -melanocito (α -MSH) que actúa en receptores de melanocortina para generar una cascada de señalización que reduce la ingesta de alimentos y aumenta el gasto energético. Por tanto, una vez que es liberada la serotonina de las vesículas transportadoras de monoaminas, la estimulación de 5HT_{2c} disminuye el consumo de comida y la activación de la actividad neuronal; éste es el mecanismo de acción del fármaco D-fenfluramina, entre otros (figura 31-10).

Receptores de dopamina, α y β -adrenérgicos en la vía anorexigénica

La norepinefrina estimula el consumo de alimentos mediante la activación de los receptores α_2 , mientras que la estimulación de los receptores α_1 , β_2 y β_3 tienen efecto opuesto.

La dopamina regula la ingesta de alimentos modulando la respuesta de los alimentos y motivación. Sin embargo, su mecanismo es más complejo ya que depende de los subtipos de receptores y sitios de acción en el cerebro. Por ejemplo, si actúa en el núcleo arqueado (ARC) y en el hipotálamo lateral (LHA), suprime la ingesta de alimentos; en cambio, lo estimula si llega al hipotálamo ventromedial (VMH) (figura 31-11).

La estimulación de los adrenorreceptores α_1 por la catecolamina y norepinefrina suprime la ingesta de alimentos y agua, mientras que los adrenorreceptores beta tienen funciones en la regulación de la movilidad del intestino y estimulación del metabolismo, como parte de la activación de sistema nervioso simpático (figura 31-7).

Los tratamientos con anfetaminas inhiben la movilidad gástrica y el tránsito intestinal, aumentando el tiempo de digestión y enviando mensajes de saciedad del estómago al cerebro para inhibir el apetito, al mismo tiempo que se aumentan los niveles de colecistocinina (CCK) en el plasma. La CCK es un péptido hormonal gastrointestinal, es producida en células endocrinas y envía señales de saciedad, por lo que actualmente es un área de investigación para el desarrollo de fármacos para el control de peso.

Sibutramina

Historia

La sibutramina es un inhibidor de reabsorción de monoaminas y fue desarrollada originalmente como antidepresivo; sin embargo, resultó ser más eficaz para la reducción de peso mediante la inhibición del apetito y el aumento de la sensación de saciedad. Aunque inhibe la reentrada de norepinefrina y de serotonina, no se considera dentro de la familia de las anfetaminas. Es importante señalar que no afecta la actividad dopaminérgica en el cerebro.

Mecanismo molecular

La sibutramina, en comparación con la fenfluramina, también aumenta la concentración extracelular de la serotonina

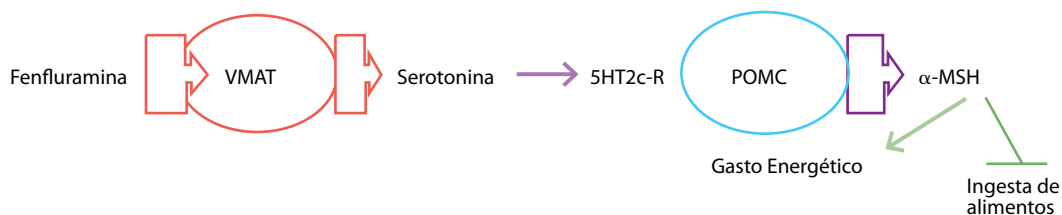


Figura 31-10. Mecanismo de acción de la fenfluramina. Al liberar la serotonina por difusión de intercambio facilitada, ésta activa el receptor $5\text{HT}_{2c}\text{-R}$ que promueve la transcripción de la proopiomelanocortina anorexigénica (POMC), la cual estimula la secreción de péptido anoréctico α -melanocito (α -MSH) e inicia la cascada de señalización para disminuir la ingesta de alimentos e incrementar el gasto energético.

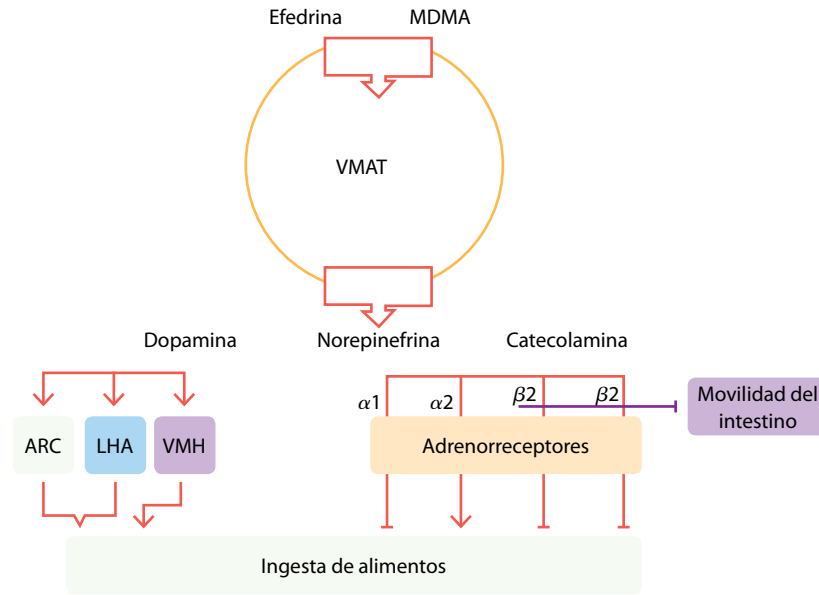


Figura 31-11. Mecanismo de acción de anfetaminas en la ingesta de alimentos mediante la liberación de dopamina, norepinefrina y catecolamina (epinefrina). Si la dopamina actúa en el núcleo arqueado (ARC) y en el hipotálamo lateral (LHA) suprime la ingesta de alimentos; en cambio, lo estimula si llega al hipotálamo ventromedial (VMH). La norepinefrina estimula el consumo de alimentos mediante la activación de los adrenorreceptores α_2 , mientras que la estimulación de los receptores α_1 , β_2 y β_3 tienen efecto inhibitorio. La estimulación de los adrenorreceptores β_2 y β_3 por catecolamina inhiben la movilidad en el intestino.

para disminuir la ingesta de alimentos; sin embargo, el mecanismo de acción es diferente, ya que previene la remoción de monoaminas extracelulares (figura 31-12) y su acción es dependiente de la actividad neuronal de las neuronas 5HT. En experimentos en ratas, la cantidad de serotonina en el hipotálamo con una dosis de sibutramina de 10 mg/kg resultó ser 10 a 15 veces mayor que el efecto causado por fenfluramina (3 mg/kg); ambas dosis eran las recomendadas para efectos anoréxicos. No obstante, no se ha observado que la sibutramina produzca los mismos problemas pulmonares y cardíacos que la fenfluramina.

Dosis

En estudios de un año de duración se demostró que se puede perder hasta 4.3 kg de peso con una dosis inicial de sibutramina de 10 a 15 mg/día, y también puede ser utilizada para

tratar el síndrome del ovario poliquístico, apnea del sueño y obesidad hipotalámica, por lo que fue aprobada por la FDA en 1997, mismo año en que se prohibió la comercialización de fenfluramina y dexfenfluramina.

Efectos secundarios

Los principales efectos secundarios son boca seca, constipación e insomnio, aunque también puede aumentar la presión sistólica en 4 mmHg y diastólica de 2 a 4 mmHg; por tal motivo los latidos del corazón aumentan a 4 lpm, lo que hace necesario vigilar la presión sanguínea en forma constante durante su uso, y que esté contraindicada para personas con hipertensión o enfermedades cardiovasculares.

Aunque se había demostrado que el consumo de este fármaco era seguro, su comercialización fue suspendida de forma indefinida por la Unión Europea en 2010, al declarar

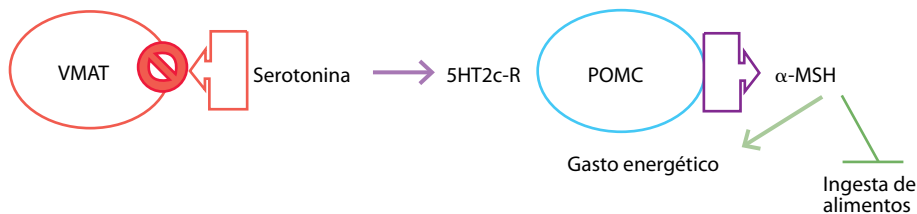


Figura 31-12. Mecanismo de acción de la sibutramina. Impide la remoción de la serotonina extracelular, por lo que ésta activa el receptor 5HT_{2c} que promueve la transcripción de la propiomelanocortina anorexigénica (POMC), la cual estimula la secreción de péptido anoréxico α -melanocito (α -MSH) e inicia la cascada de señalización para disminuir la ingesta de alimentos e incrementar el gasto energético.

que los riesgos tenían mayor peso que sus beneficios; posteriormente, la FDA en Estados Unidos, después de un estudio sobre los riesgos de su consumo donde se demostró que aumentaba en un 16% los riesgos cardiovasculares como infarto al miocardio, tomó las mismas medidas, seguida de Australia, entre otros países. Por ende, hasta el momento el único fármaco aprobado para tratar la obesidad a largo plazo es el orlistat, un inhibidor de lipasas con mecanismo totalmente distinto a la sibutramina.

Fármaco de acción periférica

Orlistat

Los fármacos anteriormente presentados actúan a nivel del SNC. Se tenía gran esperanza en ese tipo de medicamentos que tenían como fin suprimir el apetito y/o incrementar el gasto energético; no obstante, los efectos secundarios, en su mayoría cardiovasculares, han hecho que muchos se prohíban en ciertos países. Debido a que uno de los factores causales de la obesidad es la ingesta excesiva de grasas, se tiene como objetivo inhibir la digestión de los triglicéridos. Orlistat es un fármaco utilizado en la pérdida de peso que cumple con esta meta.

Orlistat debe ingerirse de forma concomitante con una dieta baja en calorías. Por otra parte, debe ser utilizado solamente por pacientes obesos cuyo índice de masa corporal sea mayor o igual a 30 kg/m² (sin ningún otro padecimiento) o 27 kg/m² (cuando el paciente presenta otras enfermedades como hipertensión, diabetes o dislipidemia; figura 31-13).

Historia

La molécula fue sintetizada en abril de 1983; sin embargo, fue lanzada al mercado a inicios de 1998, fecha en que salió a la venta sólo en Nueva Zelanda y Argentina. En septiembre de ese mismo año el fármaco entró en la Unión Europea y fue en abril de 1999 cuando fue aprobada para su uso en Estados Unidos.

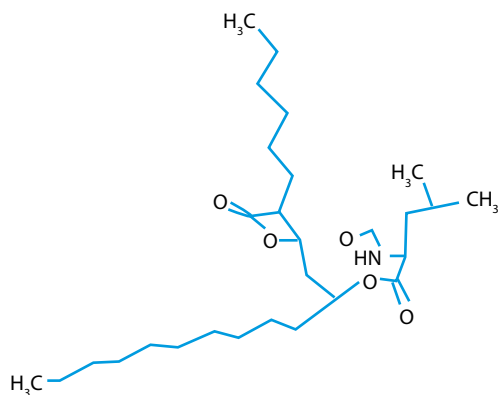


Figura 31-13. Estructura química de orlistat.

La farmacéutica suiza Roche comenzó el desarrollo para que orlistat pudiese ser utilizado como medicamento de venta libre en junio de 2001, posteriormente se realizaron pruebas que culminaron en que este fármaco pudiese ser vendido de forma libre por Roche y la farmacéutica británica GlaxoSmithKline en 2004.

Mecanismo molecular

Orlistat es un inhibidor covalente de lipasas digestivas derivado de lipastatina, un producto natural de *Streptomyces toxytricini*. Reacciona con el residuo nucleofílico de la serina en el sitio activo de la enzima. Al bloquear de forma covalente el sitio de catálisis enzimática, se inhibe la acción hidrolítica de los triglicéridos ingeridos, lo cual tiene como consecuencia una reducción en la absorción intestinal de los productos lipolíticos (monoglicéridos y ácidos grasos libres; figura 31-14).

Dosis

La dosis recomendada es una cápsula de 120 mg tres veces al día (acompañando cada comida). Es importante mencionar que debe ser ingerido en concomitancia con una dieta reducida en calorías, 30% de las cuales deben provenir de grasas, además de un suplemento vitamínico, ya que se ha demostrado que tiene el potencial de reducir la absorción de ciertas vitaminas solubles en grasa, así como betacaroteno. Debe ser tomada durante la ingesta o hasta una hora después de la misma.

Interacciones con otros fármacos

Orlistat puede interferir con la acción de las ciclosporinas; se ha documentado que cuando son utilizados al mismo tiempo, el nivel plasmático de las ciclosporinas disminuye, por lo cual se recomienda que sea administrada 3 horas después de la toma de orlistat. Asimismo, la administración simultánea de levotiroxina puede desencadenar hipotiroidismo; es preferible administrar este fármaco con, al menos, 4 horas de diferencia. Por otro lado, la absorción de vitamina K puede disminuir, por cuya razón los pacientes que requieran regularmente warfarina deben ser vigilados constantemente para verificar si hay cambios en los parámetros de coagulación.

Contraindicaciones

Este fármaco está contraindicado en mujeres embarazadas, ya que una pérdida de peso no brinda beneficio cuantificable y podría dar como resultado daños en el feto. Además, los pacientes con síndrome de malabsorción crónica, colestasis o con alguna hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula tampoco deben utilizar el producto.

Efectos adversos

El hecho de que las grasas no sean absorbidas por el intestino puede hacer que los pacientes presenten casos de flatulencias

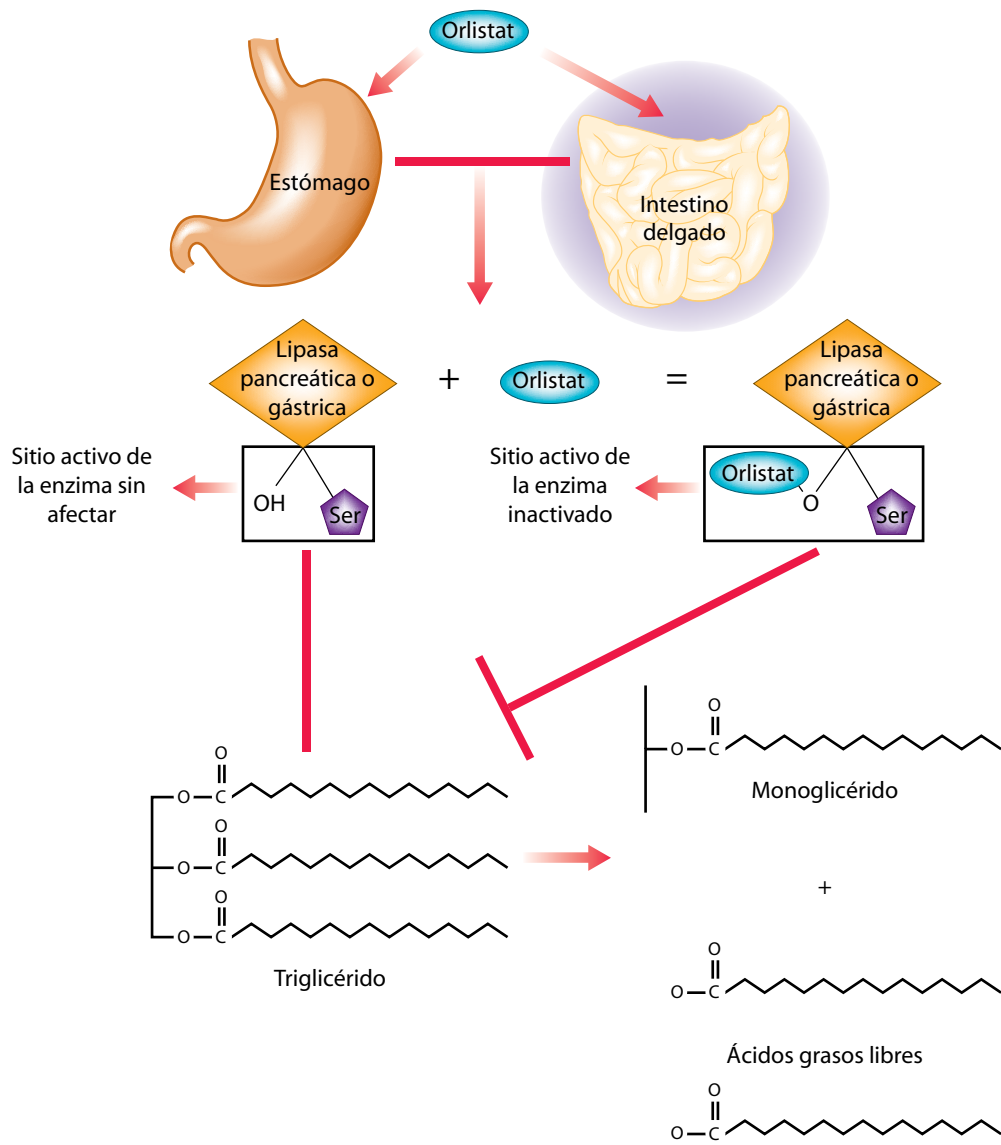


Figura 31-14. Mecanismo de acción del orlistat. Al inactivar el sitio activo de la lipasa gástrica o pancreática, las grasas que pasen a través del estómago o del intestino delgado no serán hidrolizadas, lo cual hará que dichos triglicéridos no se degraden hacia ácidos grasos libres y monoglicéridos (aquellos que el cuerpo es capaz de absorber) y, por tanto, no serán absorbidos.

con descargas, aceite en ropa interior, incontinencia fecal, evacuaciones aceitosas e incremento en defecaciones. Por otra parte, hay vitaminas esenciales para el cuerpo que son liposolubles, y la acción de orlistat reduce su absorción. Además, se han llegado a reportar casos en los cuales heridas hepáticas severas, relacionadas con el fármaco, llevan a necrosis hepatocelular o falla aguda del hígado. Algunas de estas ocurrencias han terminado en trasplante o la muerte. También se puede llegar a incrementar el oxalato en la orina y desarrollar colestasis —esto sucede cuando la bilis es incapaz de viajar desde el hígado hacia el duodeno.

Efectos benéficos en fase experimental en cáncer de mama

Pese a lo anterior, se ha reportado que este fármaco ha demostrado propiedades antitumorales, ya que es capaz de bloquear la actividad lipogénica de la enzima ácido graso sintetasa (FAS). Ésta se sobreexpresa en aproximadamente 50% de las ocurrencias de cáncer de mama, es un indicador de mal pronóstico para el paciente y ha sido ligada al oncogén *Her2/neu (erbB-2)*. Se ha determinado que el desarrollo de variantes más potentes o biodisponibles de orlistat que

ataquen la actividad lipogénica de FAS podrían dar cabida a nuevas terapias para tratar cáncer de mama en donde haya sobreexpresión de *erbB-2*.

Resumen

Historia

La historia del desarrollo de la lorcaserina se muestra en la figura 31-15.

Mecanismos moleculares

Se cree que la lorcaserina actúa al unirse al receptor $5HT_{2C}$ y promover la liberación de la hormona alfa melanocortina (α -MSH) cuyo efecto anoréctico promueve la sensación de saciedad y la disminución en la ingesta de alimentos. Por otro lado, la fenfluramina entra, a través de vesículas transportadoras de neurotransmisores (VMAT), a las neuronas y promueve la transcripción de proopiomelanocortina anorexigénica (POMC), lo cual desencadena la secreción de serotonina; ésta se une al receptor $5HT_{2C}$ que, al ser estimulado, hace que se secrete α -MSH, teniendo el efecto anoréctico mencionado anteriormente.

Finalmente, la sibutramina actúa al no permitir el paso de serotonina extracelular desde afuera hacia adentro de la neurona. Al quedarse fuera, la serotonina estimula el receptor $5HT_{2C}$ y, al igual que con lorcaserina y fenfluramina, se secreta α -MSH (figura 31-16).

Intercambio de difusión facilitada

Cuando las VMAT entran en contacto con anfetaminas se favorece la secreción de dopamina y, al incrementar la con-

centración de sodio dentro de la célula, se inhibe la reabsorción de la dopamina, lo cual incrementa su concentración fuera de la célula y activa receptores que, entre otros efectos, disminuyen el deseo de consumir alimentos e incrementan la sensación de saciedad (figura 31-9).

Mecanismo de acción de clobenzorex

Este fármaco actúa al incrementar la liberación de norepinefrina y dopamina a la hendidura sináptica y, como en el modelo de intercambio de difusión facilitada, estas moléculas no son reabsorbidas por la célula. Al incrementar su concentración en la hendidura sináptica se activan los receptores α_4 y β_1 , lo cual da la sensación de saciedad e inhibe el apetito (figura 31-3).

Mecanismo de acción de orlistat

Este fármaco inhibe el sitio activo de la lipasa pancreática y, al hacerlo, dicha enzima es incapaz de convertir los triglicéridos ingeridos en grasas que el cuerpo sea capaz de absorber (p. ej., monoglicéridos y ácidos grasos libres). Al no poder absorberlas, éstas pasan a través del intestino y son desechadas del organismo (figura 31-14).

Fármacos de uso permitido

El cuadro 31-3 presenta un resumen de los fármacos permitidos para el control de peso: marcas relacionadas, dosis recomendada, aplicación en patologías y efecto.

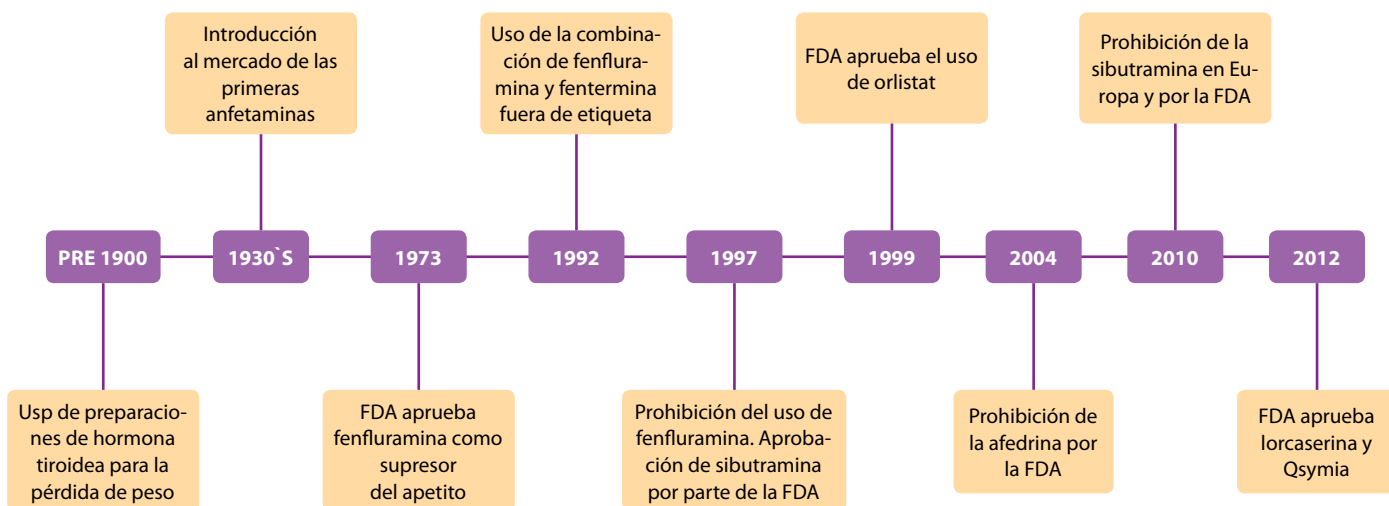


Figura 31-15. Cronograma de los fármacos utilizados en el tratamiento de la obesidad.

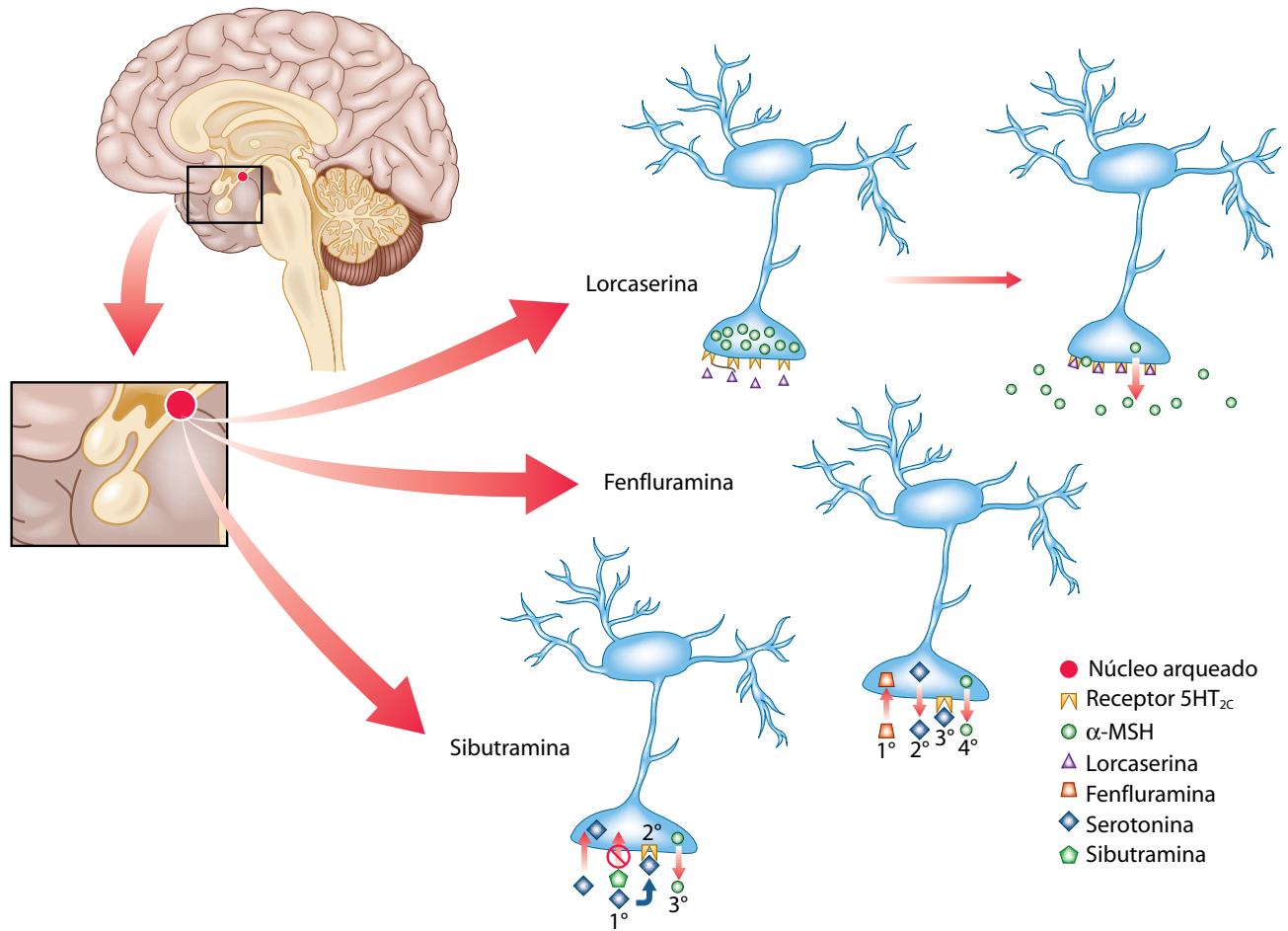


Figura 31-16. Mecanismos de acción de lorcaserina, fenfluramina y sibutramina.

Cuadro 31-3. Resumen de fármacos permitidos para el control de peso.

Principio activo	Marca	Dosis recomendada	Aplicación en patologías	Efecto
Lorcaserina		Una pastilla de 10 mg por ingesta, dos veces al día	Contra la obesidad	Activación de receptores 5HT _{2C} que desencadena la liberación de hormona α-MSH (causa decremento en la ingesta de comida y sensación de saciedad)
Orlistat	Xenical	Una pastilla de 120 mg por ingesta, 3 veces al día	Contra la obesidad	Inhibición de la enzima lipasa gástrica/pancreática

BIBLIOGRAFÍA

- Korner J, Aronne L. Pharmacological approaches to weight reduction: therapeutic targets. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004;89(6):2616-2621.
- Bai B, Wang Y. The use of lorcaserin in the management of obesity: a critical appraisal. *Journal of Drug Design, Development and Therapy*, 2010;5:1-7.
- Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española, 22ª ed (2001). Recuperado el 14 de abril de 2013 de Real Academia Española: <http://lema.rae.es/drae/?val=agonista>.
- Martin CK, Redman LM, Zhang J, Sanchez M, Anderson CM, Smith SR, et al. Lorcaserin, a 5-HT receptor agonist, reduces body weight by decreasing energy intake without influencing energy expenditure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011;96(3):837-845.
- Hopkins CR. ACS Chemical neuroscience molecule spotlight on lorcaserin. *American Chemical Neuroscience*, 2010;1:718-719.
- Smith S, Prosser WA, Donahue DJ, Morgan ME, Anderson CM, Shanahan WR. Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT(2C) agonist, reduces body weight in obese men and women. *Obesity*, 2009;17(3):494-503.
- Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacology & Therapeutics*, 2004;101(2):131-181.
- Eisai Pharmaceuticals. Belviq prescribing information. Eisai Inc, Eisai Pharmaceuticals, 2012.
- Fierce Biotech. Timeline: A look back at Arena's lorcaserin (25 de octubre de 2010). Recuperado el 14 de abril de 2013 de Fierce Biotech, The Biotech Industry's Daily Monitor: <http://www.fiercebiotech.com/story/look-back-arenas-lorcaserin/2010-10-25>.
- US Food and Drug Administration. FDA approves Belviq to treat some overweight or obese adults. Silver Spring, MD: FDA, 2012.
- Cody JT, Valtier S. Amphetamine, clobenzorex, and 4-hydroxyclobenzorex levels following multidose administration of clobenzorex. *Journal of Analytical Toxicology*, 2001;25:158-165.
- Mueller RA. The positive inotropic effects of sympathomimetic amines and the release of cardiac catecholamines. Madison, Wisconsin, EUA: University of Wisconsin, 1963.
- PLM Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. México: PLM, 2012.
- Musshoff F. Illegal or legitimate use? Precursor compounds to amphetamine and methamphetamine. *Drug Metabolism Reviews*, 2000;32(1):15-44.
- Sulzer D, Sondersb M, Poulsenb NW, Gallid A. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: A review. *Progress in Neurobiology*, 2005;75:406-433.
- Docherty JR. Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA). *British Journal of Pharmacology*, 2008;154:606-622.
- Huang WJ, Chien EJ, Yeh JY, Chen JJ, Chiao YC, Wang PS, et al. The roles of dopamine receptor and adrenoceptor on the inhibition of gastric emptying and intestinal transit of amphetamine in male rats. *Chinese Journal of Physiology*, 2012. DOI: 10.4077/CJP.2012.BAA054.
- Shannon JR, Gottesdiener K, Jordan J, Chen K, Flattery S, Larson PJ, et al. Acute effect of ephedrine on 24-h energy balance. *Clinical Science*, 1999;96:483-491.
- Bello N, Liang NC. The use of serotonergic drugs to treat obesity-is there any hope? *Drug Design, Development and Therapy*, 2011;5:95-109.
- Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. (2008). Neuroendocrine control of food intake. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2008;18:158-168.
- Wang B, Chehab F. (2006). Deletion of the serotonin 2c receptor from transgenic mice overexpressing leptin does not affect lipodystrophy but exacerbates their diet-induced obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006;351(2):418-423.
- Tziomalos K, Krassas G, Tzotzas T. (2009). The use of sibutramine in the management of obesity and related disorders: An update. *Vascular Health and Risk Management*, 2009;5:441-452.
- Carrière F, Renou C, Ransac S, Lopez V, De Caro J, Ferrato F, et al. Inhibition of gastrointestinal lipolysis by Orlistat during digestion of test meals in healthy volunteers. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2001;281:G16-G28.
- Genentech, Inc. Xenical highlights of prescribing information. Roche Group, Genentech, Inc. San Francisco, CA: Roche, 2012.
- Dent J. Orlistat for over-the-counter use. Joint Endocrinologic and Metabolic Drugs – Nonprescription Drugs Advisory Committee Meeting. Silver Spring, Maryland: Food and Drug Administration, 2006:5.
- Menendez JA, Vellon L, Lupu R. Antitumoral actions of the anti-obesity drug orlistat (Xenical) in breast cancer cells: blockade of cell cycle progression, promotion of apoptotic cell death and PEA3-mediated transcriptional repression of Her2/neu (erb B-2) oncogene. *Annals of Oncology*, 2005;16:1253-1267.