

OBESIDAD Ya se están desarrollando más ensayos clínicos 'ad hoc' que apoyan esta nueva indicación de estos antidiabéticos en personas sin diabetes. La eficacia sería superior al orlistat y, por el momento, el perfil de seguridad parece favorable

Los análogos del GLP-1 serían los próximos en unirse al arsenal

La vía de investigación de la grasa parda se recupera tras años en el olvido

NAIARA BROCAL CARRASCO

naiara.brocal@correofarmacologico.com

Desde hace algunos años, orlistat, comercializado como *Xenical* (Roche) y *Alli* (GSK), reina en solitario en el tratamiento farmacológico de la obesidad. Por este motivo, los expertos se muestran esperanzados ante los buenos resultados obtenidos hasta el momento por los análogos del GLP-1 (exenatida y liraglutida), tanto en eficacia como en seguridad. Y entienden que los medicamentos, comercializados respectivamente por Ely Lilly y Amylin Pharmaceuticals como *Byetta*, y Novo Nordisk como *Victoza*, representan la opción más plausible de unirse en el corto plazo al exiguo arsenal, dadas las mayores exigencias en seguridad y las dificultades que están atravesando los medicamentos en desarrollo de acción central (ver información inferior).

El último espadarazo lo representa un metaanálisis sobre 25 ensayos, de los que tres se desarrollaron en no diabéticos, con 6.411 participantes en total, aparecido en *British Medical Journal*. Los sujetos tenían un IMC de 25 o superior y la pérdida de peso media se situó en los 2,9 kilos y fue mayor en no diabéticos. Las evidencias hasta el momento apuntan a que sería más eficaz que el orlistat. "Los resultados sugieren que la pérdida de peso es muy significativa", señala el presidente de la Fundación de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad, Xavier Formiguera.

EFEECTO A LARGO PLAZO

Además, "los estudios han demostrado que, dos y tres años después, la pérdida de peso se mantendría", asegura Francisco J. Tinahones, jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Virgen de la Victoria, de Málaga. Con otros fármacos para la obesidad, "como la sibutramina, a los seis y siete meses

LOS EFECTOS GLOBALES DE LA GLP-1

Actuación del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en tejidos periféricos.



Fuente: Baggio LL, et al. (*Biology of Incretins, Gastroenterology*).

del tratamiento los pacientes comenzaban a recuperar el peso".

Además, la administración durante al menos veinte semanas y a dosis clínicas relevantes de exenatida dos veces al día o una vez a la semana (opción en desarrollo clínico) o de liraglutida una vez al día obtuvo otros efectos metabóli-

cos beneficiosos como, además del control glucémico, la reducción de la presión arterial y el colesterol.

Estos efectos sobre factores de riesgo cardiometabólicos los hacen especialmente atractivos tanto en obesidad como en diabetes, señala Formiguera, que recuerda que otros fármacos, como la metformina o los

inhibidores de la DPP-4, tienen un efecto neutro sobre el peso corporal, mientras que otros lo elevan.

Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas y los vómitos, que, según Tinahones, afectarían al 15 por ciento de los pacientes, aunque paulatinamente mejora la tolerancia. También cabría despejar

Origen intestinal.

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es una hormona que se origina fundamentalmente en el intestino y cuya función fisiológica esencial interfiere con la concentración sérica de glucosa.

En el organismo, actúa en diferentes tejidos protegiendo de la diabetes y la obesidad. Por ejemplo, en el páncreas, aumenta la secreción de insulina y suprime la de glucagón, y protege de la destrucción de células beta. En el estómago, ralentiza el vaciamiento gástrico y aumenta la sensación de saciedad.

La investigación del GLP-1 ha conducido al desarrollo de sus análogos (liraglutida y exenatida) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Esta enzima degrada las incretinas (GLP-1 y GIP). A esta familia pertenecen vilaglutina, sitagliptina, saxagliptina y linagliptina.

más su perfil de seguridad y descartar por completo riesgos que se han asociado, como la pancreatitis o el cáncer, apunta Javier Salvador, director del Departamento de Endocrinología y Nutrición de la Clínica Universidad de Navarra.

La principal limitación a su uso inmediato en no diabéticos sería el número de ensayos, un escollo que ya están solventando las farmacéuticas. "Son necesarios más datos para emplearlos en grandes poblaciones, ya que, si se aprueban en personas con un IMC superior a 30, el 30 por ciento de los españoles sería candidato a emplearlos", resalta Tinahones.

También está la cuestión del precio y la financiación, así como su forma de administración, en inyección subcutánea. Salvador destaca la gran ventaja que previsiblemente supondrá la aprobación de la forma semanal de exenatida. Y otra pega sería la variabilidad en la respuesta y la ausencia de factores predictivos. "Estos fármacos obtendrían una mayor respuesta en el 70 u 80 por ciento de los tratados".

Más allá de los análogos del GLP-1, los expertos entienden que es difícil que nuevas moléculas se unan al arsenal de la obesidad en el corto plazo. De la investigación actual, el presidente de la Fundación de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad, Xavier Formiguera, destaca el interés de los estudios sobre el tejido adiposo marrón, o grasa parda, que favorece en la infancia el consumo de calorías, "que ha vuelto a resurgir tras años en el olvido". El descubrimiento de su existencia, muy disminuida, en adultos ha despertado las expectativas de que aumentar su presencia sería útil como terapia.

Sin embargo, la semana pasada, investigadores canadienses de las universidades de Sherbrooke y Laval publicaban en *The Journal of Clinical Investigation* los resultados de su trabajo, que echarían por tierra esta posibilidad. Según exponen, en adultos sólo se quemaría por su exposición al frío para generar calor corporal.

OBESIDAD Y ENFERMEDAD MENTAL

También la semana pasada se publicaban más datos sobre estudios básicos en obesidad. Científicos del Instituto de Investigación Scripps, en Florida, han identificado subconjuntos de neuronas que expresan tanto el receptor de la grelina (GHSR1a), asociado al apetito, como el de la dopamina subtipo 2 (DRD2), vinculado a la obesidad. Si GHSR1a y DRD2 se coexpresan, los receptores interactúan entre sí.

Los resultados, aparecidos en *Neuron*, exponen que los ratones tratados con cabergolina, que activa selectivamente DRD2, mostraron que la anorexia dependía de la interacción entre ambos receptores. GHSR1a alteraría la ruta de señalización de DRD2, lo que tiene implicación para el desarrollo de fármacos contra la obesidad y las enfermedades mentales.

Los fármacos de acción central chocan con los criterios de aprobación de las agencias

N. B. C. Los fármacos dirigidos a las bases cerebrales de la obesidad están chocando con los criterios de autorización de las agencias, que son especialmente estrictas en cuanto a los requerimientos de seguridad en este trastorno que se considera abordable mediante otras medidas, como el estilo de vida y la cirugía.

En julio de 2010 la agencia estadounidense FDA rechazó la solicitud de aprobación de una nueva combinación de topiramato y fentermina y solicitó a Vi-

vos más datos sobre su perfil de riesgo cardiovascular y los peligros en mujeres durante el periodo de lactancia. Ya en febrero del año pasado, la FDA comunicó a Orexigen Therapeutics que para obtener la aprobación de su fármaco *Contrave* (bupropión y naltrexona) debería desarrollar un es-

Combinaciones de bupropión y naltrexona y topiramato y fentermina han sido rechazadas