

Orlistat y Sibutramina en el manejo del síndrome metabólico

Orlistat and Sibutramine in the management of metabolic syndrome

CARLOS OLIMPO MENDIVIL A. • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

El incremento en la masa adipocitaria corporal se acompaña de deterioro en la sensibilidad a la insulina, y desarrollo de la constelación de alteraciones propias del síndrome metabólico. Por otra parte, la reducción en el grado de adiposidad corporal mejora notablemente estas alteraciones. Existen dos medicamentos actualmente aprobados para el manejo del sobrepeso y la obesidad: orlistat y sibutramina. En el presente artículo se revisan las principales propiedades farmacológicas y clínicas de ambas moléculas, con énfasis en su impacto sobre los componentes del síndrome metabólico. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 168-170)

Palabras clave: *obesidad, síndrome metabólico, orlistat, sibutramina.*

Summary

Increased body fat mass is associated with a reduction in insulin sensitivity and the development of a myriad disorders characteristic of the metabolic syndrome. On the other hand, a reduction in the amount of body fat improves those alterations significantly. There are currently two medications approved for the management of excess weight and obesity: Orlistat and sibutramine. The purpose of this paper is to review the main pharmacological and clinical properties of both molecules, emphasizing their impact on the components of metabolic syndrome. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 168-170)

Key words: *obesity, metabolic syndrome, orlistat, sibutramine*

Introducción

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones que tienen como fenómeno fisiopatológico subyacente la resistencia tisular a la insulina.

En el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina genera elevaciones de la tensión arterial, alteraciones del metabolismo lipoproteico, alteraciones del metabolismo de carbohidratos, inflamación crónica de bajo grado y disfunción endotelial, factores que incrementan el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (1).

Es bien conocido que la obesidad, y más que la obesidad el incremento en el grado de adiposidad corporal; se correlacionan negativamente con la sensibilidad corporal a la insulina: A mayor índice de masa corporal (IMC), mayor porcentaje de grasa corporal (%GC) y mayor acumulación de grasa abdominal, medida indirectamente mediante el perímetro de la cintura (PC), menor sensibilidad corporal a la insulina.

También se ha demostrado recientemente que las anteriores correlaciones se deben a la actividad endocrina de los adipocitos, que producen varios mediadores que inducen resistencia a la insulina en hígado, músculo y en las células vecinas (2).

Teniendo en cuenta la fuerte asociación entre adiposidad corporal y resistencia a la insulina, los fundamentos para el uso de medicamentos contra la obesidad en pacientes con síndrome metabólico son los siguientes:

- La inducción de un balance energético negativo inducirá reducción de la masa de tejido adiposo, y por tanto de su actividad endocrina.
- A menos mediadores inductores de resistencia a la insulina, mayor sensibilidad corporal.
- Al disminuir la resistencia a la insulina, mejorará la actividad de la enzima lipoproteinlipasa (LPL-1), ello inducirá reducciones de triglicéridos, incrementos de colesterol de HDL (cHDL) y mejoría en el patrón fenotípico de las LDL (partículas LDL menos pequeñas y densas).
- Al disminuir la resistencia a la insulina, habrá menos hiperinsulinemia; ello permitirá que se reduzca la retención hídrica, el tono simpático y la hipertrofia del músculo liso vascular. Todo ello redundará en una menor tensión arterial.
- Al disminuir la resistencia a la insulina, habrá una menor producción hepática de glucosa, así como una mejor

Dr. Carlos Olimpo Mendivil A.: Profesor Adjunto e Investigador, División de Lípidos y Diabetes, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C.
Recibido: 15/08/05 Aprobado: 01/09/05

captación de glucosa en músculo y tejido adiposo, eso mejorará la glucemia de ayuno y la glucemia posprandial.

- La mayor sensibilidad a la insulina inducirá una disminución en la generación de ácidos grasos libres por parte del tejido adiposo. Esto se traducirá en menor lipotoxicidad sobre las células beta del páncreas y un menor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 a largo plazo.

Teniendo estas premisas en mente, examinaremos la utilidad que los dos medicamentos antiobesidad actualmente aprobados para uso clínico (orlistat y sibutramina) pueden tener en el tratamiento del síndrome metabólico.

Orlistat

Orlistat (tetrahidrolipstatina) es un inhibidor específico de la lipasa pancreática, enzima clave en la digestión de los triglicéridos provenientes de la alimentación.

En condiciones fisiológicas, la totalidad de los triglicéridos aportados por la alimentación son hidrolizados por la lipasa pancreática a 2-monoacilglicerol (2-MAG) y ácidos grasos libres, que penetran libremente al enterocito y son resintetizados a triglicéridos para incorporarse a los quilomicrones e ir al interior del organismo.

La administración de orlistat a la dosis terapéutica (120 mg) inhibe la digestión del 30% de los triglicéridos de la alimentación. Estos triglicéridos no se absorben y son eliminados en las heces fecales, reduciendo de manera importante el aporte calórico de la alimentación (3).

Orlistat no se absorbe a la circulación sistémica, y su mecanismo de acción es enteramente luminal, lo que hace que sus efectos secundarios se presenten sobre todo a nivel gastrointestinal (4). Los efectos secundarios más frecuentes de orlistat son heces oleosas, urgencia fecal y en algunos pacientes meteorismo.

Son usualmente autolimitados (ceden después del primer mes a dos meses de tratamiento) y asociados al consumo copioso de grasas, en ese sentido la terapia con orlistat se constituye también en un adyuvante para conseguir que el paciente se adhiera a su plan dietoterápico.

Eficacia de orlistat

Orlistat es el único medicamento antiobesidad que se ha empleado en un ensayo clínico controlado de cuatro años de duración: el estudio XenDOS (5).

En este estudio se evaluó el efecto de orlistat sobre el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en pacientes obesos, valorando además cambios en el peso corporal, medidas antropométricas y varios factores de riesgo cardiovascular. La pérdida promedio de peso fue de 6,7 kg; sin embargo, es importante tener en cuenta que en el XenDOS se empleó una intervención terapéutica sobre el estilo de vida notablemente estricta (reducción en el aporte calórico de la alimentación de 800 cal/día y recomendación de caminar 1 km/día).

También en el XenDOS, la terapia con orlistat se acompañó de reducciones significativas en el perímetro de la cintura (6,4 cm), la tensión arterial sistólica y diastólica (4,9

y 2,6 mmHg, respectivamente), el colesterol de LDL (12,8 mg/dL), la insulinemia de ayuno (32 pmol/L) y la insulinemia 2 horas poscarga en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (115,4 pmol/L). En general, se encontró un impacto consistentemente positivo sobre los factores relacionados con el síndrome metabólico, en una muestra de pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes, dado por obesidad.

Eficacia de orlistat en pacientes con síndrome metabólico

Hace algunos años el grupo que dirige el Dr. Reaven, pionero de la investigación en síndrome metabólico, adelantó un estudio para evaluar el efecto de la terapia con orlistat en pacientes con síndrome metabólico (definido en aquel momento como las personas con cifras de triglicéridos plasmáticos en el cuartil superior y cifras de colesterol de HDL en el cuartil inferior de una muestra más grande (6). El tratamiento con orlistat se acompañó de reducciones significativas en el peso corporal (8,5 kg) y el colesterol de LDL (9,5 mg/dL).

Un interrogante que en ocasiones manifiesta el cuerpo médico es ¿por qué, si orlistat inhibe la absorción de triglicéridos, no impacta los niveles séricos de triglicéridos y en cambio sí los de colesterol de LDL?

Al respecto es importante recordar que al realizar un perfil de lípidos, el paciente se encuentra en estado de ayuno y por tanto todos los triglicéridos que se determinan están presentes en las VLDL. Las VLDL transportan triglicéridos endógenos, sintetizados en el hígado empleando como materia prima carbohidratos, es por ello que orlistat no los impacta, porque no afecta en absoluto la absorción de carbohidratos. En cambio, el principal sustrato para la síntesis hepática de colesterol son los ácidos grasos, provenientes de los triglicéridos de la alimentación, cuya absorción se ve afectada por la ingesta de orlistat. Es por ello que el principal impacto de orlistat sobre el perfil de lípidos se evidencia en el colesterol de LDL.

Sibutramina

Sibutramina es un medicamento que inicialmente se desarrolló como potencial fármaco antidepresivo (tiene una estrecha relación estructural con la viloxasina), y que funciona como un inhibidor específico de la recaptación de noradrenalina y serotonina en las terminales neuronales del sistema simpático a nivel central y periférico (7). Es importante resaltar que no estimula la liberación de catecolaminas, ni funciona como un agonista directo de las mismas; su farmacodinamia implica exclusivamente la inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina (8, 9).

El antagonismo de sibutramina sobre los receptores de serotonina 5HT 2A y 2C, así como sobre los receptores adrenérgicos beta-1 a nivel central, le brindan propiedades de supresión del apetito (especialmente el ansia de carbohidratos o *carbohydrate craving*) y prolongación de la saciedad posingesta. A nivel periférico, el antagonismo sobre los

receptores adrenérgicos beta-3, especialmente en el tejido adiposo pardo, hace que se incremente la tasa metabólica y por tanto el gasto energético sea ligeramente mayor. En particular, se ha demostrado que sibutramina impide la disminución en la tasa metabólica basal que suele presentarse como respuesta compensatoria del organismo a la pérdida de peso (10).

Aunque posee un mecanismo de acción central, sibutramina no posee potencial de adicción, pues no afecta los circuitos dopaminérgicos de la recompensa, como sí lo hacen anfetamina, mazindol, dietilpropión y fentermina. Tampoco se ha encontrado riesgo de hipertensión pulmonar con el uso de sibutramina, a diferencia de lo encontrado con fenfluramina (10).

Eficacia de sibutramina

La terapia con sibutramina ha sido evaluada en ensayos clínicos de un máximo de dos años de duración, encontrando reducciones significativas del peso que oscilan entre 5 y 6 kg, y que no han sido significativamente diferentes entre la dosis de 10 mg y la de 20 mg (11).

Aunque no se ha ensayado en particular en pacientes con síndrome metabólico, el tratamiento con sibutramina se acompaña de modificaciones positivas en el perímetro de la cintura y el colesterol de HDL en la mayoría de los estudios (10).

La terapia con sibutramina se acompaña de elevaciones pequeñas pero significativas de la tensión arterial (2-3 mmHg) y la frecuencia cardíaca de reposo (4-5 latidos por minuto)

(10), probablemente a consecuencia del incremento del tono simpático. Otros eventos adversos reportados con frecuencia variable incluyen los derivados de su efecto anticolinérgico, como boca seca y estreñimiento, especialmente cuando se emplean dosis superiores a 10 mg/día.

Referencias

1. **Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ.** The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; **365**:1415-28.
2. **Fuschauer M, Paschke R.** Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003; **46**:1594-1603.
3. **Shi Y, Burn P.** Lipid metabolic enzymes: emerging drug targets for the treatment of obesity. *Nature Rev Drug Discov* 2004; **3**:695-710.
4. **Curran MP, Scott LJ.** Orlistat: A Review of its use in the management of patients with obesity. *Drugs* 2004; **64**: 2845-64.
5. **Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L.** Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; **27**:155-61.
6. **Reaven G, Segal K, Hauptman J, Boldrin M, Lucas C.** Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2001; **87**:827-31.
7. **Stock MJ.** Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int J Obesity Relat Metab Disord* 1997; **21**: S25-9.
8. **Gundlach C, Martin KF, Heal DJ, Auerbach SB.** In vivo criteria to differentiate monoamine reuptake inhibitors from releasing agents: sibutramine is a reuptake inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; **283**:581-91.
9. **McNeely W, Goa K.** Sibutramine: A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998; **56**:1093-124.
10. **Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A.** The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; **23**:1016-24.
11. **Hanotin C, Thomas F, Jones SP, Leutenegger E, Drouin P.** Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; **22**:32-8.