



DOCTOR PIZA A TU SALUD

El Orlistat en el manejo de la Obesidad y el síndrome metabólico

Orlistat y otros medicamentos en el manejo del síndrome metabólico

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 varios medicamentos actualmente aprobados para el manejo del sobrepeso y la obesidad entre ellos: orlistat y fentermina. 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.

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones que tienen como fenómeno fisiopatológico subyacente la resistencia tisular a la insulina. El tejido adiposo de los sujetos obesos se encuentra infiltrado por una cantidad significativamente superior de macrófagos que

La cintura debe medir en el ombligo un 50% de la estatura $\pm 5\%$

El doctor Piza a tu Salud ofrece comentarios y artículos de análisis e información sobre salud medicina y nutrición.

Para enviar una consulta o comentario puedes visitar

<http://drpiza.com>

o en facebook en

www.facebook.com/doctorpiza.com

en los individuos de peso normal o bajo. Estas células posiblemente son atraídos debido a la muerte de adipocitos hipertrofiados o por la secreción de citoquinas proinflamatorias.

En casos de obesidad importante con IMC superior a 35, el tejido adiposo secreta grandes cantidades de adipocinas como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleuquina 6 y Proteína Quimioatrayente de Macrófagos (MCP-1) que se producen en mayor

La colecistoquinina (CCK o CCK-PZ) o colecistocinina es una hormona producida en el intestino delgado, específicamente en el duodeno y el yeyuno por las células I. También actúa como un supresor del apetito. La evidencia reciente ha sugerido que puede desempeñar un papel importante en la inducción de tolerancia a los opiáceos como la morfina y la heroína, y está relacionado en parte a experiencias de hipersensibilidad al dolor durante el síndrome de abstinencia por opiáceos.^{1 2}

Es una hormona polipeptídica secretada por la mucosa intestinal (estimulada por el quimo), que provoca la contracción de la vesícula biliar y la secreción pancreática o pancreocimina (término en desuso). También se libera la colecistoquinina en el sistema nervioso, especialmente en el hipotálamo, donde actúa como neurotransmisor.

Funciones:

Su función es pico la secreción de enzimas del páncreas y de bilis almacenada en la vesícula biliar hacia el duodeno, produciendo que se contraiga, estimulando la relajación y apertura del esfínter de Oddi (canal que conecta el páncreas y el conducto colédoco con el duodeno). Ésta participa en la regulación hormonal o endocrina de la digestión en la cual también participan otras hormonas como la gastrina y la secretina.

Es producida por las células I del duodeno, bajo estímulos como ácidos grasos y aminoácidos, ocasiona el retardo del vaciamiento gástrico, y la contracción de la vesícula biliar para que ésta se contraiga y vierta la bilis para iniciar con la absorción de las grasas (formación de micelas). Al pasar el quimo por el duodeno cesa el estímulo.

cantidad en el tejido adiposo visceral y retroperitoneal que en el subcutáneo. Estas citoquinas proinflamatorias se encuentran involucradas en la resistencia a la insulina, ya que entre otros mecanismos, interfieren con la ruta de la señalización de la hormona y además la obesidad condiciona un estado de estrés oxidativo caracterizado por elevadas cantidades de especies reactivas de oxígeno, las que se asocian también con la resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. Adicionalmente perpetúan un ambiente inflamatorio típico de la obesidad, ya que mediante la activación del NF-kB se estimula la expresión de genes que codifican para proteínas y moléculas involucradas en el proceso inflamatorio. O sea que podemos concluir que la obesidad, después de cierto grado, no es simplemente un estado del cuerpo con un exceso de grasa depositada, sino que forma parte de las **enfermedades condicionadas por la inflamación** al igual que la arteriosclerosis, la EHNA y otras. Llama la atención el hallazgo de personas de peso normal o levemente aumentado por IMC pero con altos porcentajes

FARMACOCINÉTICA:

El producto muestra una absorción sistémica mínima ya que los niveles plasmáticos máximos (< 5 ng/ml) se observan a las 8 horas después de una dosis de 360 mg (tres capsulas). En estudios clínicos se han observado consistentemente niveles plasmáticos muy bajos del fármaco sin que se produzca acumulación o efectos sistémicos. Los efectos del fármaco se mantienen entre las 24 y 48 horas; se metaboliza en el intestino a productos inactivos o casi inactivos y el 83% de la dosis se excreta sin alterar por las heces.

La eliminación renal es inferior al 2% de la dosis y la semi-vida de eliminación de la porción absorbida del orlistat es de 1 a 32 horas.

TOXICIDAD:

Los estudios en ratas y ratones no mostraron ningún potencial carcinogénico a dosis de hasta 1.000 mg/kg/día y 1500 mg/kg/día, respectivamente. Para los ratones y ratas, estas dosis son 38 y 46 veces la dosis humana diaria recomendada. El medicamento no ha mostrado ninguna mutagénesis o genotoxicidad detectable en la batería de pruebas estándar

de grasa corporal, sobre todo la de tipo visceral y el hecho que estas personas pueden tener un estado metabólico similar al de los obesos. A estas personas se les ha dado en llamar: **Obesos metabólicos**.

En el síndrome metabólico, la incapacidad de la insulina de llevar a cabo su función en muchos tejidos del cuerpo determina un aumento de la secreción de la hormona por las células pancreáticas creando un **ambiente hiper-insulínico** que explica muchos de los síntomas como hipertensión, arteriosclerosis, cambios del apetito con un deseo irrefrenable de comer carbohidratos dulces y otros cambios.

En la resistencia a la insulina se 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 enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

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.

No obstante, se ha observado la existencia de un fenotipo correspondiente a individuos con **peso normal pero metabólicamente obesos**; es decir, tienen un IMC normal pero presentan las alteraciones típicas de los pacientes obesos, resistencia a la insulina (RI), adiposidad central, bajas cifras de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y elevadas concentraciones de triglicéridos, así como también hipertensión arterial (HTA) y altos niveles de insulina post prandial. También existen sujetos denomi-

nados "**obesos metabólicamente sanos**" quienes muestran IMC superior 30 kg.m², pero ninguna alteración metabólica y por lo tanto riesgo cardio-vascular y endocrino dentro del límite normal.

Por eso en la actualidad se debe dar más importancia a la distribución del tejido adiposo con un índice cintura cadera inadecuado, que al mismo peso en el pronóstico médico de la obesidad.

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.

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:

1. La inducción de un balance energético negativo induce reducción de la masa de grasa, y por tanto de su actividad endocrina.
2. A menos mediadores inductores de resistencia a la insulina, mayor sensibilidad corporal.
3. 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 y

Se exceptúan de la inhibición de absorción los llamados MCT o triglicéridos de cadena media que pueden ser absorbidos como tales sin mediar un proceso digestivo directamente a la circulación venosa del sistema de la vena porta.

mejoría en el patrón fenotípico de las LDL (partículas LDL menos pequeñas y densas) y se requerirá menos insulina lo que ello permitirá que se reduzca la retención de líquido corporal, el tono simpático y la hipertrofia del músculo liso vascular. Todo ello redundará en una menor tensión arterial.

4. Al disminuir el porcentaje de grasa corporal, habrá una menor producción hepática de glucosa y mejor captación en músculo y tejido adiposo lo que mejorará la glucemia en ayunas y posprandial.
5. Se disminuye la generación de ácidos grasos libres por parte del tejido adiposo con un menor efecto lipotóxico sobre las células beta del páncreas y un menor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 a largo plazo.

Una de las medidas actuales de utilidad en el tratamiento de la obesidad, son los medicamentos anoexiantes y el **orlistat** que tiene un efecto anoexiante indirecto al producir un disgusto hacia las grasas dietarias. Sin embargo, ninguno de esos medicamentos ha probado su efecto sin asociarse a un plan dietario y de actividad física adecuados y supervisados profesionalmente.

El **orlistat** (tetrahidrolipstatina) es un inhibidor específico de la lipasa pancreática, enzima clave en la digestión y posterior absorción de los triglicéridos provenientes de la alimentación los cuales, al no poder ser digeridos, son arrastrados por la corriente intestinal y expulsados inalterados por medio de las heces, creando un grado de **esteatorrea** medicamentosa.

En condiciones normales, 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 al enterocito y son resintetizados a triglicéridos para incorporarse a los quilomicrones e ir al interior del organismo.

El orlistat a dosis terapéutica (120 mg) inhibe la digestión de hasta un 30% de los triglicéridos de la alimentación los cuales no se absorben y son eliminados en las heces fecales, reduciendo de manera importante el aporte calórico y el porcentaje de grasa en la dieta. El producto actúa solamente en la luz intestinal y no se absorbe a la circulación o la hace en cantidad mínima por lo que su mecanismo de acción es enteramente luminal y

no tiene efectos sistémicos lo que lo hace compatible con otros medicamentos.

Los efectos secundarios más frecuentes de orlistat son heces oleosas, urgencia fecal y en algunos pacientes meteorismo los que usualmente, son cedidos después de dos semanas a un mes de tratamiento. Cuando el paciente no sigue la dieta y consume cantidades copiosas de grasa, tendremos la reaparición de los efectos secundarios por lo que la terapia funciona como un adyuvante para conseguir que el paciente se adhiera a su plan alimentario.

De acuerdo a los resultados del ensayo clínico controlado de cuatro años de duración conocido como XenDOS, publicado en la revista **Diabetes Care** de 2004, en el cual 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 se demostró que 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. Se asoció con una reducción en el aporte calórico a 800 cal/día y recomendación de caminar 1 km/día.

De acuerdo al XenDOS se produjeron reducciones significativas en el perímetro de la cintura (promedio de 6,4 cm), la tensión arterial sistólica y diastólica, el colesterol LDL, la insulinemia en ayunas y 2 horas post-carga oral de glucosa. En general, se encontró un resultado positivo sobre los factores relacionados con el síndrome metabólico, en una muestra de pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes asociado a obesidad.

La eficacia de orlistat en pacientes con síndrome metabólico fue evaluada por el grupo

del Dr. Reaven, que desarrolló los estudios más importantes sobre el síndrome, incluyendo la terapia en personas con cifras de triglicéridos plasmáticos en el cuartil superior y cifras de colesterol de HDL en el cuartil inferior. El tratamiento se acompañó de reducciones significativas en el peso corporal y el colesterol de LDL. (Am J Cardiol 2001; 87:827-31), sin cambios en los niveles plasmáticos de triglicéridos.

Es de mencionar que al realizar un perfil de lípidos, el paciente se encuentra en estado de ayuno de 12 horas y por tanto todos los triglicéridos circulantes están asociados a las VLDL las cuales 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.

Por lo contrario, el principal sustrato para la síntesis hepática de colesterol son los ácidos grasos, provenientes de los triglicéridos de la alimentación (quilomicrones) 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.

